

Síndrome Pós-COVID-19 e as Repercussões Autonômicas nas Variáveis Cardiovasculares

Post-COVID-19 Syndrome and the Autonomic Repercussions on Cardiovascular Variables

Giulia Yuni Davanço,¹ Matheus Figueiredo Torres,¹ Neif Murad,¹ Glaucia Luciano da Veiga,¹ Pedro Henrique Alves Reis,¹ Juliana de Vasconcellos Barbosa,¹ Beatriz da Costa Aguiar Alves,¹ Thaís Moura Gascón,¹ Rodrigo Daminello Raimundo,¹ Fernando Luiz Affonso Fonseca^{1,2}

Centro Universitário FMABC,¹ Santo André, SP – Brasil

Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo,² Diadema, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O vírus SARS-CoV-2 é responsável pela pandemia de COVID-19. Foram observados vários efeitos adversos no sistema cardiovascular em pacientes hospitalizados por COVID-19. A infecção pelo SARS-CoV-2 adicionou outro possível agente causador de arritmia devido ao aumento de citocinas. Acredita-se que pacientes que tiveram COVID-19 são mais propensos a desenvolver doenças cardiovasculares após a infecção. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador importante da saúde do coração, com os valores mais baixos indicando redução do controle de frequência cardíaca vagal.

Objetivos: Analisar a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes com síndrome pós-COVID-19.

Métodos: Foram avaliados 50 pacientes de ambos os sexos com pelo menos 6 meses de recuperação da COVID-19 atendidos em um ambulatório de cardiologia. O registro de intervalos RR foi realizado com um cardiofrequencímetro portátil.

Resultados: Os valores de RMSSD (*Root Mean Square of the Successive Differences*) ($36,3 \pm 35,7$ ms, $p=0,0363$) e HF (alta frequência) ($446,3 \pm 632,2$ ms², $p=0,0394$) foram mais altos no grupo pós-Covid em comparação com o grupo de controle. Além disso, os valores de TINN ($228,0 \pm 120,9$ ms, $p=0,009$), LF/HF ($3,8 \pm 3,8$ a.u., $p=0,1020$), DP2 ($40,1 \pm 19,3$ a.u., $p=0,005$) e DP1/DP2 ($2,2 \pm 1,0$ a.u., $p<0,0001$) foram mais baixos no grupo pós-Covid.

Conclusão: O estudo mostrou aumento de parâmetros relacionados à atividade autonômica parassimpática e sua modulação. Além disso, foi observada menor variabilidade da frequência cardíaca em pacientes em período pós-recuperação da COVID-19 quando comparados a um grupo que não contraiu a doença.

Palavras-chave: Coronavírus; Síndrome Pós-COVID-19 Aguda; Sistema cardiovascular; Sistema nervoso autônomo.

Abstract

Background: The SARS-CoV-2 virus is responsible for the COVID-19 pandemic. Several adverse effects on the cardiovascular system were observed in patients hospitalized for COVID-19. SARS-CoV-2 infection added another possible arrhythmia-causing agent due to increased cytokines. It is believed that patients who have had COVID-19 are more prone to develop cardiovascular disease after infection. Heart rate variability (HRV) is an important marker of heart health, with lower values indicating a decrease in vagal heart rate control.

Objectives: To analyze the autonomic modulation of the heart rate of patients with Post-COVID-19 Syndrome.

Methods: Our study assessed 50 patients, of both sexes, with at least six months of recovery from COVID-19 and who were attended to in a cardiology outpatient clinic. The recording of RR intervals was performed with a portable heart rate monitor.

Results: The values of the Root Mean Square of the Successive Differences (RMSSD) (36.3 ± 35.7 ms, $p=0.0363$) and high frequency (HF) (446.3 ± 632.2 ms², $p=0.0394$) were higher in the post-COVID group when compared to the control group. In addition, TINN values (228.0 ± 120.9 ms, $p=0.009$), LF/HF (3.8 ± 3.8 a.u., $p=0.1020$), SD2 (40.1 ± 19.3 a.u., $p=0.005$), and SD1/SD2 (2.2 ± 1.0 a.u., $p<0.0001$) were lower in the post-COVID group.

Conclusion: The present study showed an increase in parameters related to parasympathetic autonomic activity and its modulation. In addition, lower heart rate variability was observed in patients during a post-recovery period of COVID-19 when compared to a group that had not contracted the disease.

Keywords: Coronavirus; Post-Acute COVID-19 Syndrome; Cardiovascular System; Autonomic Nervous System.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Correspondência: Glaucia Luciano da Veiga •

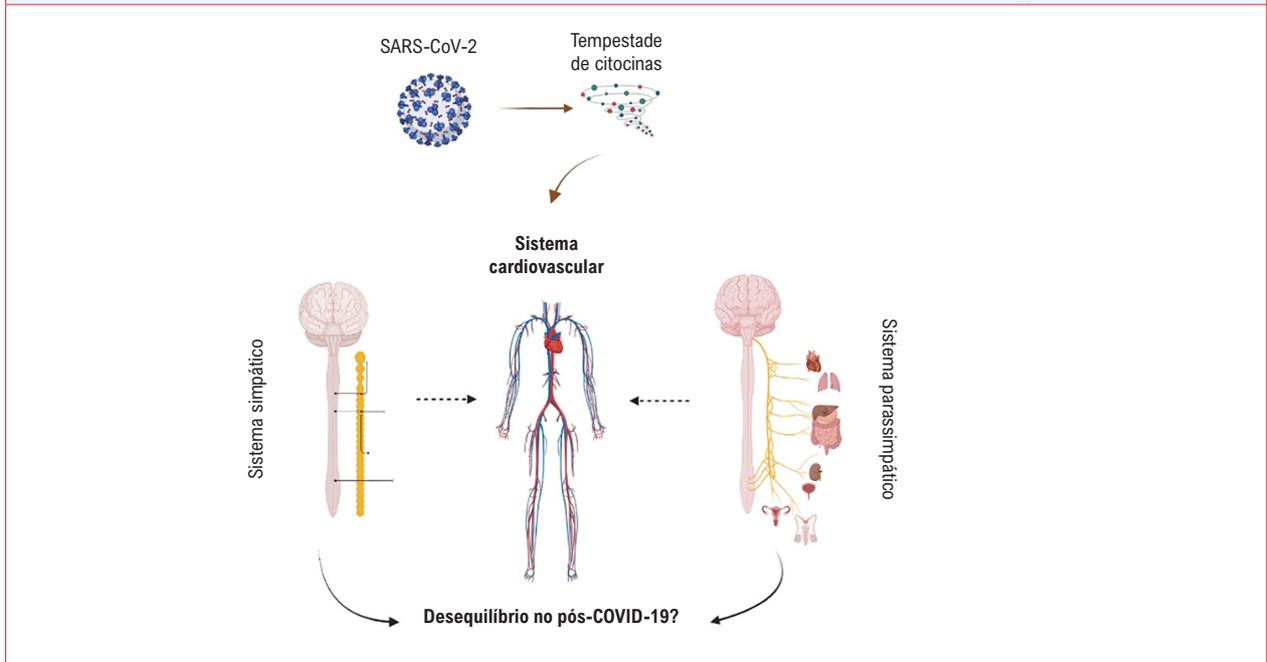
Faculdade de Medicina do ABC – Av. Lauro Gomes, 2000. CEP 09060-650, Santo André, SP – Brasil

E-mail: grlveiga@gmail.com

Artigo recebido em 23/06/2023, revisado em 22/01/2024, aceito em 23/01/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230056>

Figura Central: Síndrome Pós-COVID-19 e as Repercussões Autonômicas nas Variáveis Cardiovasculares



Arq Bras Cardiol. 2023; 3(3):e20230056

Criado no BioRender.com

Introdução

A COVID-19, causada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (Sars-CoV-2), é uma doença respiratória que ganhou seu nome atual em fevereiro de 2020, mas foi relatada pela primeira vez em Wuhan,^{1,2} capital da província chinesa de Hubei em 31 de dezembro de 2019. Estabeleceu-se que a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) é o receptor funcional da célula hospedeira do Sars-CoV-2, possibilitando sua infecção viral. A ECA2 é uma proteína de membrana que desempenha um papel fundamental na regulação da pressão arterial e na vasculatura pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona,^{3,4} sendo expressa mais especificamente em pneumócitos tipo II, mas também expressa no coração, intestino, rins, células da mucosa oral e língua. Estudos mostram que as principais complicações cardiovasculares da doença são: hipertensão, injúria miocárdica e insuficiência cardíaca, miocardite e arritmia miocárdica.⁵

Dentre as possíveis causas de arritmia levantadas, com base em dados obtidos com casos de SARS-CoV em 2002, as mais prováveis são: a) hipóxia gerada por lesão pulmonar causada por infecção, levando a uma instabilidade elétrica (fibrilação atrial); b) injúria direta do SARS-CoV-2 no tecido miocárdico e/ou no sistema de condução elétrica cardíaca; c) distúrbios cardíacos e/ou de condução pré-existentes que agravam o SARS-CoV2; d) ansiedade, levando ao aumento da liberação endógena de catecolaminas. Na infecção por SARS-CoV-2, foi adicionado outro possível evento causador de arritmia: uma tempestade de citocinas desencadeada por uma resposta desequilibrada das células T-CD4 tipo 1

e tipo 2, um evento intenso mediado por interferon que danifica a parede miocárdica.⁶

Os danos cardiovasculares ainda não estão bem descritos na literatura, uma limitação devida ao tempo reduzido para resultados conclusivos quanto às sequelas em longo prazo; entretanto, algumas suposições são possíveis de acordo com análises fisiopatológicas de doenças semelhantes. Entre as sequelas ainda desconhecidas, muitas podem ser subclínicas, tais como o infarto do miocárdio tipo 2 causado pela diferença entre oferta e demanda. Analisando pacientes com fibrose e/ou miocardite por processos inflamatórios causados por infecções virais semelhantes ao SARS-CoV-2, observa-se aumento na prevalência de parada cardíaca,⁷ arritmias e fibrilações ventriculares e/ou atriais e insuficiência cardíaca.⁸ Estudos também indicam possível redução da fração de ejeção ventricular.⁹ Nossa hipótese é de que existe um desequilíbrio da modulação autonômica cardíaca em pacientes com Síndrome pós-COVID-19, quando comparados com indivíduos não infectados, e, portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes com Síndrome pós-COVID-19 e compará-la à de uma população que não contraiu a infecção.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, seguindo as diretrizes do STROBE, realizado no período de fevereiro de 2021 a outubro de 2021 com pacientes do Hospital Estadual Mário Covas e do Ambulatório de Especialidades do

Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (Brasil). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para confirmar que concordam em participar do estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário FMABC (número 4.875.433) conforme resolução 466/12.

Participantes

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos e inferior a 80 anos, que consentiram em participar da pesquisa após assinatura do TCLE. O presente estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes e regulamentos/princípios éticos relevantes da Declaração de Helsinque.

Foram incluídos cem pacientes nesta análise. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os critérios de inclusão no grupo COVID-19 (GS – 50 pacientes) foram ter tido teste positivo para COVID-19, estar recuperado há mais de 6 meses e não estar vacinado até o momento da infecção. O grupo de controle (GC – 50 pacientes indivíduos saudáveis) teve como critério de inclusão ser maior de 18 anos e menor de 80 anos e não apresentar qualquer disfunção cardiovascular ou metabólica. Todos os pacientes foram avaliados por um cardiologista pediátrico. Pacientes com doenças neurológicas, fumantes e alcoólatras não foram incluídos no grupo de controle. O grupo de controle foi formado por indivíduos que não apresentavam comorbidades conhecidas, não eram fumantes, não consumiam bebidas alcoólicas e praticavam atividade física regular. Eles não tinham casos anteriores documentados de doenças cardiovasculares. Esses indivíduos foram recrutados em uma academia que frequentavam regularmente e nenhum deles apresentava histórico de infecção por COVID-19 antes do período de coleta de dados.

Foram excluídos do estudo participantes com doenças autoimunes, HIV, hepatites B e C e pacientes com câncer.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

O registro de intervalos RR foi realizado com um cardiofrequencímetro portátil RS800CX (Polar Electro, Finlândia), um equipamento validado para uso portátil e com taxa de amostragem de 1kHz. Os dados foram analisados pelo próprio software Polar Precision Performance SW e foram incluídas apenas séries com mais de 95% da frequência cardíaca. Os dados coletados foram transferidos para o software de plotagem Kubios e interpretados. A coleta de dados foi realizada em sala com temperatura entre 21°C e 25°C e umidade entre 50 e 60% e os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas e cafeína nas 24 horas anteriores à avaliação. A coleta foi realizada individualmente, das 6h às 9h para padronizar a interferência do ritmo circadiano. Para a coleta dos dados de VFC, os voluntários permaneceram sentados em repouso por 10 minutos.

Variáveis

A VFC foi capturada batimento a batimento durante o período de estabilidade mais alta do sinal. No domínio do

tempo (TD), foram utilizados os índices estatísticos Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas (RMSSD), Percentual de intervalos RR sucessivos diferindo em mais de 50 milissegundos (pNN50) e Desvio Padrão dos intervalos NN (SDNN) para predição de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio,^{10,11} para análise da variabilidade da frequência cardíaca. O índice RMSSD é definido como a raiz média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo que reflete predominantemente o tônus vagal. O índice pNN50 indica a atividade do sistema nervoso autônomo parassimpático, definido como a porcentagem de diferenças sucessivas do intervalo RR, cujo valor absoluto ultrapassa 50 ms. O SDNN, que reflete a participação de ambos os ramos do SNA, representa o desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos.^{12,13}

O índice triangular (RRtri) foi calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, que mostra, no eixo horizontal (eixo x), o comprimento dos intervalos RR e, no eixo vertical (eixo y), a frequência com que cada um deles ocorreu. A junção dos pontos das colunas do histograma forma uma figura em formato de triângulo e a largura da base do triângulo expressa a variabilidade dos intervalos RR. O TINN consiste na largura da linha de base da distribuição medida como a base de um triângulo, aproximando a distribuição de todos os intervalos RR, e a diferença quadrada mínima foi usada para determinar o triângulo.

O gráfico de Poincaré permite que cada intervalo RR seja representado em função do intervalo anterior. Para a análise quantitativa do gráfico, os seguintes índices foram calculados: DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea de batimento a batimento), DP2 (desvio padrão de longo prazo de intervalos TR contínuos) e a razão DP1/DP2. Para análise da VFC no domínio da frequência foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) em milissegundos quadrados (ms²), e a razão entre esses componentes (LF/HF), que representa o valor relativo de cada componente espectral em relação à potência total, menos os componentes de frequência muito baixa (VLF). Para essa análise, as faixas de frequência utilizadas foram: LF entre 0,04 e 0,15 Hz e HF variando de 0,15 a 0,4 Hz. A análise espectral foi calculada usando o algoritmo de transformada rápida de Fourier.¹⁴

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi selecionado a partir de um teste piloto, no qual foi utilizado o software online disponibilizado pelo site www.lee.dante.br. Com base num risco alfa de 5% e risco beta de 80%, o tamanho da amostra determinado foi de pelo menos 40 indivíduos por grupo.

Análise estatística

O software Excel foi utilizado para elaboração do banco de dados e o software GraphPad Prism® versão 9.4.0 foi utilizado para análise estatística. A estatística descritiva foi feita por medidas de tendência central e dispersão. O teste

de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade dos dados. O teste estatístico para comparação entre grupos foi o de Mann-Whitney. As diferenças nesses testes foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de "p" foi inferior a 0,05.

Resultados

Foram avaliados 45 participantes do CTL, 27 homens (60%) com idade média de 44 ± 11 anos e 18 mulheres (40%) com idade média de 47 ± 11 anos. Do grupo pós-Covid-19, foram avaliados 50 participantes, 33 mulheres (66%) com média de idade de 45 ± 14 anos e 17 homens (34%) com média de idade de 47 ± 11 anos (Tabela 1). Os dados sobre a caracterização dos grupos e sobre a internação dos participantes infectados pelo SARS-CoV-2 estão descritos nas Tabelas 1 e 2.

A partir dos dados obtidos pelo método de análise de variabilidade da FC, constatou-se que o RR médio dos participantes do grupo pós-Covid-19 teve redução em relação aos participantes do CTL (CTL: $840,2 \pm 118,8$ ms vs. pós-Covid-19: $743,0 \pm 124,7^*$ ms, $p=0,001$). A média da FC mostrou que houve aumento desse parâmetro nos participantes pós-Covid-19 em relação aos CTLs ($73,2 \pm 10,8$ bpm vs. $82,9 \pm 13,8^*$ bpm, $p=0,0002$). Da mesma forma, houve aumento do RMSSD no pós-Covid-19 ($36,3 \pm 35,7^*$ ms, $p=0,0363$) em comparação aos CTLs ($24,6 \pm 20,4$ ms). Foi identificado um aumento no TINN nos participantes que tiveram a infecção, em comparação aos não infectados (CTL: $156,6 \pm 74,9$ ms vs. pós-Covid-19: $228,0 \pm 120,9^*$ ms). Não houve diferença estatística entre os grupos para as variáveis pNN50 (CTL: $6,2 \pm 9,0\%$ vs. pós-Covid-19: $10,4 \pm 14,9\%$) e índice triangular RR (CTL: $8,7 \pm 4,3$ s vs. pós-Covid-19: $8,2 \pm 3,8$ s) (Figura 1).

Dentre os dados obtidos referentes às frequências altas e baixas (HF e LF), foram obtidos os seguintes valores: LF (CTL: $404,4 \pm 594,1$ ms² vs. pós-Covid-19 $664,6 \pm 741,0$ ms², $*p=0,0005$); HF (CTL: $253,2 \pm 429,9$ ms² vs. pós-Covid-19 $447,3 \pm 632,2$ ms², $*p=0,0394$) e razão LF/HF (CTL: $2,6 \pm 2,2$ a.u. vs. pós-Covid-19 $3,8 \pm 3,8$ a.u., $p=0,1020$) (Figura 2).

A partir dos dados obtidos na avaliação dos desvios-padrão (DP1, DP2 e relação DP1/DP2) entre os grupos estudados, foi

encontrado o seguinte: DP1 (CTL: $18,2 \pm 14,1$ a.u. vs. pós-Covid-19: $25,7 \pm 25,3$ a.u. $p=0,782$), DP2 (CTL: $61,6 \pm 35,0$ a.u. vs. pós-Covid-19: $40,1 \pm 19,3^*$ a.u., $*p=0,0005$) e razão DP1/DP2 (CTL: $4,9 \pm 4,2$ a.u. vs. pós-Covid-19: $2,2 \pm 1,0$ a.u., $p<0,0001$) (Figura 3).

Discussão

Esta pesquisa analisou a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes com síndrome pós-COVID-19. Os valores de RMSSD e FC foram maiores no grupo pós-Covid quando comparados ao grupo de controle, mostrando maior atividade de modulação autonômica parassimpática em pacientes pós-Covid. Além disso, os valores de TINN, LF/HF, DP2 e DP1/DP2 foram menores no grupo pós-Covid, mostrando menor variabilidade da frequência cardíaca nesses pacientes. Estudo publicado em 2021 por Mol et al. mostrou que, quanto maior a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), maiores as chances de sobrevida. Esse papel protetor foi observado apenas em pacientes idosos.¹⁵

Bourdillon et al. (2020) mostraram melhora na atividade parassimpática (RMSSD, FC) no período de confinamento, e os autores associaram essa melhora a respostas subjetivas de bem-estar.¹⁶ Entretanto, os dados coletados neste estudo visam analisar possíveis alterações na variabilidade cardíaca que possam estar relacionadas à doença num momento pós-recuperação, e não ao período de confinamento e suas implicações.

Solinski et al. (2022) avaliaram pacientes jovens do sexo masculino em período de recuperação, de 4 a 6 semanas após a cura da doença, encontrando também aumento da atividade parassimpática e associando-o ao risco de assistolia. O estudo também descreve aumento do ritmo respiratório médio, tendo como hipótese a causa ser o aumento da resistência vascular periférica pulmonar, o que leva a um prejuízo no acoplamento entre as frequências respiratória e cardíaca, importante na homeostase metabólica.¹⁷

Dani et al. (2020) revisaram as possíveis relações entre disfunções do sistema nervoso autônomo e a COVID-19, e parece que a liberação de citocinas pró-inflamatórias resulta em ativação simpática. Por outro lado, há estimulação

Tabela 1 – Descrição da caracterização dos grupos estudados (CTL e pós-COVID-19)

	CTL (n=45)	Pós-Covid-19 (n=50)
Idade (média ± DP); anos	44±11	47±11
Homens (n, %)	27 (60)	17 (34)
Mulheres (n, %)	18 (40)	33 (66)
Raça/etnia autoidentificada		
Branços (n, %)	27 (60)	34 (68)
Pardos (n, %)	18 (40)	12 (24)
Negros (n, %)	0	4 (8)
Comorbidades pré-existent		
	Sem comorbidades pré-existent	Sem comorbidades conhecidas

Dados expressos em valores absolutos (n) e relativos (%).

Tabela 2 – Dados descritivos sobre informações de hospitalização para participantes infectados com SARS-CoV-2

Dados de hospitalização por COVID-19	
Sem hospitalização (n, %)	31 (62)
Hospitalizados (n, %)	19 (38)
Hospital de campanha (n, %)	1 (3,3)
Hospital particular (n, %)	2 (8,3)
Hospital municipal (n, %)	5 (25)
Hospital de campanha e hospital municipal (n, %)	1 (3,3)
Gravidade da infecção	
Leve	30 (60)
Moderada	9 (18)
Grave	11 (22)

Dados expressos em valores absolutos (n) e relativos (%).

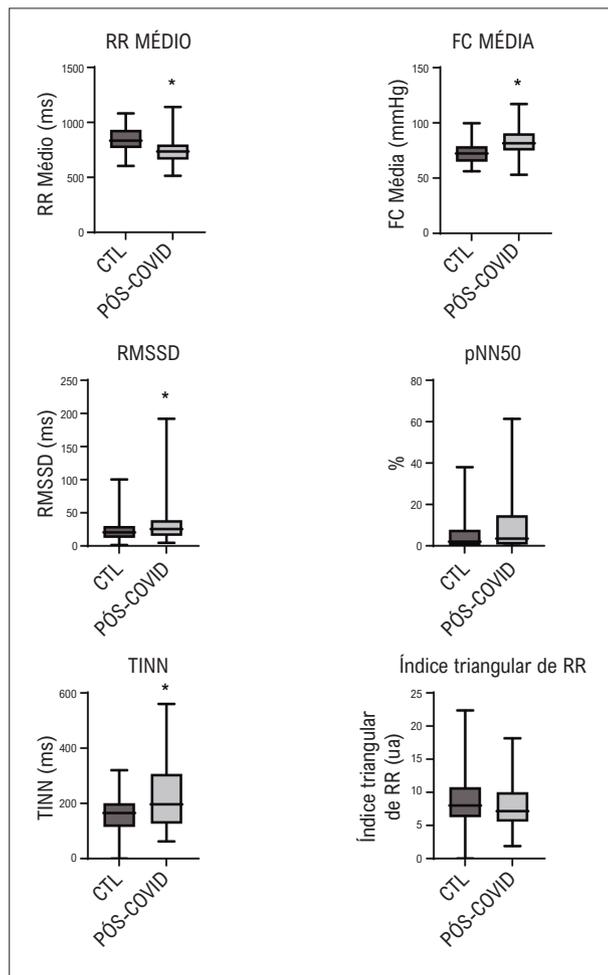


Figura 1 – Comparação dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo entre o grupo de controle e o grupo pós-covid. (A) Média do intervalo RR (RR médio), (B) Média da frequência cardíaca (FC média), (C) raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre ciclos normais (RMSSD), (D) porcentagem de ciclos sucessivos com diferença de duração com mais de 50 ms (pNN50), (E) interpolação triangular de intervalos RR (TINN) e (F) índice triangular (índice triangular RR). Teste Mann-Whitney, * $p < 0,05$ vs. CTL.

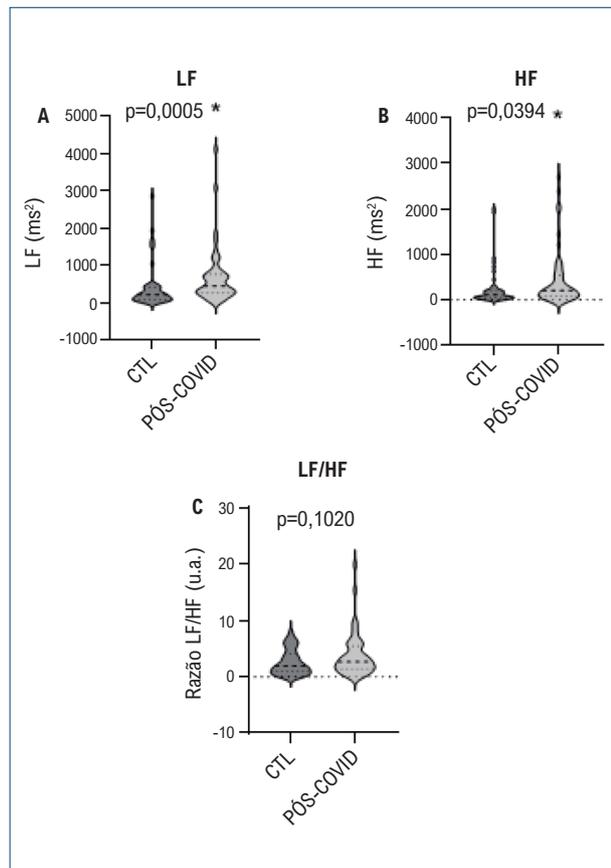


Figura 2 – Comparação dos valores de baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e razão LF/HF entre CTLs e participantes do grupo pós-Covid-19. Teste Mann-Whitney, * $p < 0,05$ vs. CTL.

vagal resultando em respostas anti-inflamatórias. Isso é confirmado pelo nosso resultado mostrado pelos valores de RMSSD, FC e DP2, mas ainda se especula que existe um componente autoimune em indivíduos infectados.¹⁸ Shouman et al. (2021) demonstraram anormalidades nos testes autonômicos como intolerância ortostática, mas sem alterações hemodinâmicas.¹⁹

Condições sistêmicas inespecíficas, descondicionamento físico, hipóxia e doenças cardíacas podem ser causas de disfunções autonômicas em pacientes pós-COVID.²⁰

A limitação deste estudo foi o número pequeno de pacientes analisados. Essa limitação se deve à dificuldade em recrutar pacientes durante o período de restrições impostas pela pandemia.

Conclusões

Por fim, o estudo mostrou que houve um aumento de parâmetros relacionados ao controle do sistema nervoso autônomo parassimpático e sua modulação para o sistema cardiovascular. Além disso, foi observada menor variabilidade da frequência cardíaca em pacientes em período pós-recuperação da COVID-19 quando comparados a um grupo que não contraiu a doença.

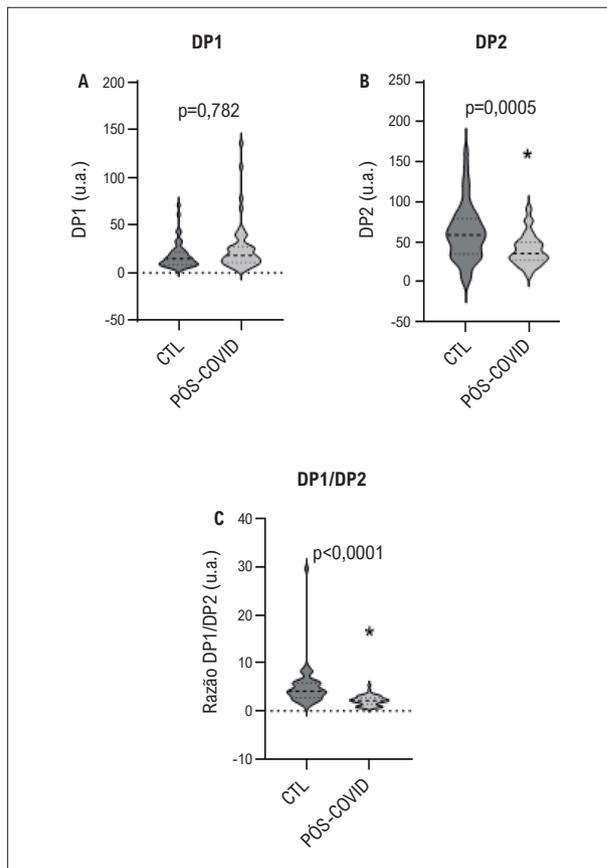


Figura 3 – Comparação dos valores de DP1, DP2 e Razão DP1/DP2 entre participantes do CTL de do grupo pós-Covid-19. Teste Mann-Whitney, * $p < 0,05$ vs. CTL).

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (número de protocolo 2021/15162-2) recebido em nome de Giulia Yuni Davanço.

Referências

- Li J, Gao R, Wu G, Wu X, Liu Z, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Emergency Surgery Patients Infected with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Wuhan, China. *Surgery*. 2020;168(3):398-403. doi: 10.1016/j.surg.2020.05.007.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), SARS-Cov-2 and the Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-48. doi: 10.1002/path.5471.
- Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6790. doi: 10.3390/ijms21186790.
- Askin L, Tanriverdi O, Askin HS. The Effect of Coronavirus Disease 2019 on Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):817-22. doi: 10.36660/abc.20200273.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and Arrhythmic Complications in Patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8. doi: 10.1111/jce.14479.
- Marc-Alexander O, Christoph M, Chen TH, Andreas S, Joerg S, Bernward L, et al. Predictors of Long-Term Outcome in Patients with Biopsy Proven Inflammatory Cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(5):363-71. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.05.006.
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 Cardiac Injury: Implications for Long-Term Surveillance and Outcomes in Survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984-90. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
- Chang JJ, Lin MS, Chen TH, Chen DY, Chen SW, Hsu JT, et al. Heart Failure and Mortality of Adult Survivors from Acute Myocarditis Requiring Intensive Care Treatment - A Nationwide Cohort Study. *Int J Med Sci*. 2017;14(12):1241-50. doi: 10.7150/ijms.20618.
- Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Murad N, Veiga GL, Fonseca FLA; Obtenção de dados: Murad N, Veiga GL, Davanço GY, Torres M, Reis PHA, Barbosa JV, Raimundo RD, Fonseca FLA; Análise e interpretação dos dados: Veiga GL, Davanço GY, Torres M, Barbosa JV, Raimundo RD; Análise estatística: Veiga GL; Obtenção de financiamento: Davanço GY, Torres M, Fonseca FLA; Redação do manuscrito: Veiga GL, Davanço GY, Torres M, Alves B, Gascón TM, Raimundo RD, Fonseca FLA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Veiga GL, Davanço GY, Torres M, Reis PHA, Alves B, Gascón TM, Fonseca FLA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP, número do processo: 2021/15162-2.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de iniciação científica de Giulia Yuni Davanço e Matheus Torres pelo Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC sob o número de protocolo 4.875.433. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

- Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
11. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995;273(5):413-8. doi: 10.1001/jama.1995.03520290065031.
 12. Pumpřla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional Assessment of Heart Rate Variability: Physiological Basis and Practical Applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00057-8.
 13. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919. doi: 10.2165/00007256-200333120-00003.
 14. Poliakova N, Dionne G, Dubreuil E, Ditto B, Pihl RO, Pérusse D, et al. A Methodological Comparison of the Porges Algorithm, Fast Fourier Transform, and Autoregressive Spectral Analysis for the Estimation of Heart Rate Variability in 5-Month-Old Infants. *Psychophysiology*. 2014;51(6):579-83. doi: 10.1111/psyp.12194.
 15. Mol MBA, Strous MTA, van Osch FHM, Vogelaar FJ, Barten DG, Farchi M, et al. Heart-Rate-Variability (Hrv), Predicts Outcomes in Covid-19. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258841. doi: 10.1371/journal.pone.0258841.
 16. Bourdillon N, Yazdani S, Schmitt L, Millet GP. Effects of COVID-19 Lockdown on Heart Rate Variability. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242303. doi: 10.1371/journal.pone.0242303.
 17. Soliński M, Pawlak A, Petelczyc M, Buchner T, Aftyka J, Gil R, et al. Heart Rate Variability Comparison between Young Males after 4-6 Weeks from the End of SARS-Cov-2 Infection and Controls. *Sci Rep*. 2022;12(1):8832. doi: 10.1038/s41598-022-12844-8.
 18. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic Dysfunction in 'Long COVID': Rationale, Physiology and Management Strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-7. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.
 19. Shouman K, Vanichkachorn C, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte CJ, et al. Autonomic Dysfunction Following COVID-19 Infection: an Early Experience. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):385-94. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8.
 20. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What do We Know?. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(11):156.

