



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

MARINA MARIA TORRES ARAÚJO CAVALCANTI

Função endotelial e variabilidade da frequência cardíaca de adultos com doenças cardiovasculares hospitalizados acometidos pela COVID-19: Um estudo transversal

Recife

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

MARINA MARIA TORRES ARAÚJO CAVALCANTI

Função endotelial e variabilidade da frequência cardíaca de adultos com doenças cardiovasculares hospitalizados acometidos pela COVID-19: Um estudo transversal

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao
curso de Fisioterapia da Universidade Federal
de Pernambuco, como requisito para obtenção
do título de bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Prof. Dr^a Daniella Cunha Brandão

Co-orientadora: Cláudia Regina da Silva Araújo

Recife

2023

MARINA MARIA TORRES ARAÚJO CAVALCANTI

Função endotelial e variabilidade da frequência cardíaca de adultos com doenças cardiovasculares hospitalizados acometidos pela COVID-19: Um estudo transversal

TCC apresentado ao Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Fisioterapia.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho de conclusão de curso foi formatado de acordo com a normas da revista Clinical Rehabilitation. As normas da revista encontram-se disponíveis ao fim do arquivo.

RESUMO

Introdução: Com a pandemia da COVID-19, observou-se uma propensão a desfechos clínicos negativos nos casos de internação de pacientes com comorbidades pré-existentes. Supõe-se que esses eventos aconteceram devido à resposta inflamatória sistêmica descontroladas e distúrbios imunológicos, desencadeados pelo coronavírus. Sendo assim, o objetivo do estudo é avaliar a função endotelial e monitorar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doenças cardiovasculares (DCV) prévias hospitalizados. **Métodos:** O estudo é de caráter transversal, foi composto por voluntários sobreviventes da COVID-19 portadores de DCV. A amostra foi composta por conveniência com o valor final de 27 indivíduos, submetida a uma bateria de avaliações, foram coletados seus dados sociodemográficos, dados antropométricos, comorbidades e biomarcadores sanguíneos. A função endotelial e a variabilidade de frequência cardíaca foram avaliadas através da tonometria arterial periférica. **Resultados:** A amostra foi constituída por 27 voluntários. 14 desses apresentaram disfunção endotelial ($\text{LnRHI} < 1,67$), todos os participantes do grupo com função endotelial preservada apresentavam hipertensão arterial sistêmica, pacientes com disfunção endotelial demonstraram maiores valores na alta frequência ($p < 0,03$) da VFC. **Conclusão:** Os resultados dessa pesquisa revelam que a maioria dos indivíduos hospitalizados pela COVID-19, com DCV, possuíam disfunção endotelial. Todos os indivíduos com função endotelial preservada possuíam como comorbidade a hipertensão arterial sistêmica, mostrando a importância da avaliação da função endotelial para entender as alterações fisiopatológicas durante o período de hospitalização pela Covid-19.

Palavras-chaves: COVID-19; endotélio; frequência cardíaca; doença cardiovascular.

ABSTRACT

Background: With the COVID-19 pandemic, there has been a propensity for negative clinical outcomes in cases of hospitalization of patients with pre-existing comorbidities. It is assumed that these events have occurred due to the uncontrolled systemic inflammatory response and immune disorders triggered by the coronavirus. Therefore, the aim of this study is to assess endothelial function and monitor heart rate variability in hospitalized patients with previous cardiovascular disease (CVD). **Methods:** This is a cross-sectional study of volunteer COVID-19 survivors with CVD. The sample was composed by convenience with the final value of 27 individuals, submitted to a battery of evaluations, their sociodemographic data, anthropometric data, comorbidities and blood biomarkers were collected. Endothelial function and heart rate variability were assessed using peripheral arterial tonometry. **Results:** The sample consisted of 27 volunteers. 14 of them had endothelial dysfunction ($\text{LnRHI} < 1.67$), all the participants in the group with preserved endothelial function had systemic arterial hypertension, patients with endothelial dysfunction showed higher values in the high frequency ($p < 0.03$) of HRV. **Conclusion:** The research show that the majority of individuals hospitalized with CVD due to COVID-19 had endothelial dysfunction. All the individuals with preserved endothelial function had systemic arterial hypertension as a comorbidity, showing the importance of assessing endothelial function in order to understand the pathophysiological changes during the period of hospitalization for COVID-19.

Keywords: COVID-19; endothelium; heart rate; cardiovascular disease.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	16
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO	22
AGRADECIMENTOS.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

INTRODUÇÃO

A COVID-19 emerge como ameaça global no final do ano de 2019 na cidade de Wuhan na China, com alta taxa de transmissão e consequentemente rápida disseminação, ultrapassando as fronteiras geográficas, sendo caracterizada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Segundo dados disponibilizados pela OMS, a COVID-19 soma cerca de 7 milhões de óbitos pelo mundo. (BANSAL, 2020; UNASUS, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023)

O vírus denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) causa desde casos assintomáticos, até a síndrome do desconforto respiratório agudo. Além dos impactos respiratórios, estudos apontam manifestações fisiológicas em outros sistemas, dentre eles o sistema cardiovascular. As repercussões mais frequentes registradas são arritmias, taquicardia e lesão cardíaca aguda, justificadas pela resposta inflamatória sistêmica e distúrbio imunológico durante a progressão da doença (RICHTMAN; WHITLEY; HAYDEN, 2016; BANSAL, 2020; HUANG, C. et al., 2020; FERRARI, 2020).

O SARS-CoV-2 atinge as células humanas através dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que se expressa principalmente no epitélio dos pulmões. Para haver a replicação viral e ter acesso às células corporais, o vírus inativa a expressão da ECA2 no Sistema Renina-Angiotensina. A regulação negativa da ECA2, causa aumento da atividade e expressão da ECA, assim como, consequentemente, aumento da produção de Angiotensina II (vasoconstritora e pró-inflamatória) (PETTO et al., 2021). A ECA2 atua como uma peptidase capaz de contra regular a ação da ECA, modulando o equilíbrio entre vasoconstritores e vasodilatadores. Além disso, é a responsável pelas clivagens Angiotensina I Ag 1-9 e Angiotensina II Ag 1-7 (potente efeito vasodilatador, anti-inflamatório e antifibrótico). Logo, o acúmulo de Angiotensina II devido à inativação da ECA2 causa não só uma rápida vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, edema pulmonar e inflamação, como também um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (DEL TURCO et al., 2020).

A inativação da ECA-2 promove não só os distúrbios contráteis nos vasos sanguíneos e o aumento da permeabilidade vascular, como também causa resposta inflamatória no endotélio vascular, podendo levar a um estágio de disfunção e endurecimento da parede do vaso. Tal disfunção endotelial, principal determinante das alterações microvasculares presentes na COVID-19, causa edema tecidual associado a

um estado pró-coagulante (LE BROCCQ, M et al., VARGA, Z et al., 2020; STORCH, A et al., 2017; PETTO, J et al., 2021).

Entendendo as repercussões fisiológicas da COVID-19 no organismo, a literatura sugere que os indivíduos portadores de doenças cardiovasculares apresentaram piores desfechos clínicos. Segundo o estudo de Wang, D et. al, que caracterizou clinicamente 138 pacientes, cerca de 47% da amostra era portadora de alguma condição prévia, sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) prevalente em mais de 31,2% da amostra, seguido de DCV com cerca de 15%. Na série de casos de Shi, et al., houve uma maior taxa de mortalidade em indivíduos com lesão cardíaca em comparação à ausência dela. Aa revisão de literatura de AlShahrani, I et. al, concluiu-se que casos positivos atrelados a DCV podem apresentar resultados adversos potencialmente aumentados (WANG, D et al., 2020; SHI et al, 2020; ALSHARANI, I et al., 2021)

A cascata inflamatória sistêmica desencadeada pelo vírus pode afetar também o sistema nervoso autônomo (SNA). A disfunção autonômica ocasiona no sistema cardiovascular uma ação simpática que promove uma elevação da frequência cardíaca por meio da liberação de noradrenalina, agindo com os receptores β - adrenérgicos, receptor este hiperexcitado pelo processo inflamatório. Assim, compreende-se que a disfunção autonômica pode predispor vasoconstrição acelerada, exacerbação do processo inflamatório, ativação plaquetária e distúrbios tromboembólicos. (ZHANG, X et al., 2020; UNIFESP, 2020; PANIZ-MONDOLFI et al., 2020; PETTO, J et al., 2021)

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) desempenha papel avaliador nos desequilíbrios autonômicos, já que sua baixa expressão está associada à atividade simpática, o que pode predispor à disfunção imunológica e à inflamação. Estudos apontam que indivíduos com DCV apresentam maior modulação simpática e menor modulação parassimpática cardíaca. Isso pode estar relacionado ao aumento de risco cardiovascular como isquemias miocárdica, infarto agudo do miocárdio. Na COVID-19, pesquisas relataram disfunção autonômica com sintomas de palpitações inadequadas, fadiga, intolerância ortostática, tontura, taquicardia ortostática postural, entre outros sintomas, podendo estar presentes em até 12 semanas após a infecção, o que tem sido característico da Síndrome Pós- COVID-19 ou COVID longa. (FARAH, B, 2020; THAYER, J et al. 2010; LUCINI, D; PAGANI, M, 2020; ASARCIKLI et al., 2022; RAJ et al., 2021; SHOUMAN et al., 2021)

Assim, o monitoramento da função autonômica cardíaca atrelado à avaliação da função endotelial de pacientes com COVID-19 pode ajudar a identificar pacientes que

estão em risco de desenvolver desfechos cardiovasculares adversos ou entender o processo de desequilíbrio sistêmico após a infecção. A partir disso, a tonometria arterial periférica (PAT), uma técnica não invasiva desenvolvida para analisar informações sobre o endotélio, pode ser útil para avaliação destes pacientes. A PAT possui metodologia padronizada e oferece dados reproduzíveis, sem oferecer quaisquer fatores de risco para o paciente. (BRANT, L. et al. 2013; MARTI, C et al. 2012)

Apesar do avanço da ciência acerca das consequências do novo coronavírus, ainda existem campos da doença que não foram totalmente esclarecidos. Tendo como base a revisão sistemática de Harrison et al (2021), ainda é necessário investir em pesquisas que avaliem o impacto da doença na saúde cardiovascular a longo prazo na população infectada. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar a função endotelial e monitorar a VFC em pacientes portadores de DCV prévias hospitalizados pela COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal conduzido a partir das recomendações do STROBE Statement (ELM, E. V. et al. 2008), a partir de uma amostra por conveniência.

LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida no período de julho de 2020 a fevereiro de 2021 no Hospital Agamenon Magalhães (HAM), na cidade do Recife, no estado de Pernambuco, através da parceria com o Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco.

AMOSTRA DE PARTICIPANTES

Os participantes foram voluntários internados no Hospital Agamenon Magalhães com diagnóstico confirmado de COVID-19, através de teste RT-PCR.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram pacientes com DCV prévia que estavam internados pela COVID-19 em estágio II (segundo SIDDIQI e MEHRA, 2020) diagnosticado por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR). Para avaliação do estudo, o paciente obrigatoriamente precisava ter teste RT-PCR reagente e estar com até 7 dias de sintomas. Foram consideradas como DCV: Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou Pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) (BARROSO WKS, RODRIGUES CIS, 2021), doença coronariana e insuficiência cardíaca. O diagnóstico das DCVs foi confirmado através do registro em prontuário eletrônico ou comprovação médica por documentação prévia trazida pelo paciente como resumo de alta de atendimentos prévios ao internamento, ecocardiograma, teste ergométrico e/ou cateterismo.

Foram excluídos pacientes que apresentassem Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tabagismo, asma, Infarto agudo do miocárdio, Acidente vascular cerebral prévios, distúrbios psiquiátricos, câncer, histórico de mastectomia, doentes renais crônicos e aqueles que possuísem fístula arteriovenosa. Do mesmo modo, foram excluídos os indivíduos com agitação psicomotora, desconforto respiratório significativo (frequência respiratória > 25 ipm; uso de musculatura acessória da respiração, batimento de asa do nariz), queda de saturação periférica de oxigênio em oximetria de pulso ($SpO_2 < 90\%$), instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, queda da pressão arterial sistólica > 40 mmHg, frequência cardíaca > 90 bpm, alteração de consciência e pele fria) (LOBO et al., 2005), em uso de ventilação mecânica invasiva, de droga vasoativa ou outra condição clínica que impedisse a avaliação da função endotelial ou limitasse um posicionamento adequado para avaliação da VFC.

RECRUTAMENTO DOS PACIENTES

Diariamente, foi realizado levantamento no sistema de prontuário eletrônico do local de coleta de pacientes potencialmente elegíveis. Após isso, um pesquisador se dirigia às enfermarias às unidades de internamento do hospital onde estes pacientes se encontravam, confirmava a elegibilidade e abordava-os informando os objetivos, riscos, benefícios, etapas e procedimentos do estudo. Em seguida, eram convidados a participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em caso de

aceite. Conforme os pacientes elegíveis aceitavam participar do estudo e os TCLEs fossem assinados, foi dado início às avaliações.

INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os participantes foram entrevistados para coleta de dados pessoais e histórico da doença, submetidos a uma avaliação antropométrica e mensuração dos sinais vitais. Após a primeira bateria de avaliações, os pacientes realizaram avaliação da função endotelial e da variabilidade da frequência cardíaca.

AValiação ANTROPOMÉTRICA

Na avaliação antropométrica, foi utilizada uma balança digital com antropômetro (Welmy modelo W300, Brasil) com suportabilidade para 300 quilogramas (Kg), precisão de 50 gramas (g) e estadiômetro com limite de 2 metros (m).

MENSURAÇÃO DOS SINAIS VITAIS

Foram mensurados por meio de monitor multiparamétrico (DIXTAL 2023, Manaus, Brasil), os seguintes sinais vitais: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e Saturação periférica de oxigênio (SpO2).

AValiação DA FUNÇÃO ENDOTELIAL PERIFÉRICA

A Avaliação da função endotelial foi realizada por meio da tonometria arterial periférica (PAT), método não invasivo que mede as variações na amplitude da onda de pulso digital em resposta à hiperemia reativa. Foi utilizado o equipamento EndoPAT2000® (versão 3.4.4; Itamar Medical, Caesarea, Israel).

O protocolo do PAT orienta que o voluntário se posicione em decúbito dorsal levado em superfície plana, o manguito para oclusão será operado no braço não dominante dois centímetros acima da fossa cubital, enquanto o membro dominante servirá como controle. Os biossensores foram posicionados na porção distal de cada dedo indicador. O dispositivo inclui um pletismógrafo pneumático que aplica uma pressão

uniforme sobre a superfície distal dos dedos, permitindo a avaliação de alterações no volume arterial pulsátil (BRUYNDONCKX et al., 2013). Após cinco minutos de aquisição das medidas basais da amplitude da onda de pulso de cada quirodáctilo, o fluxo arterial será interrompido por cinco minutos depois de inflar o manguito em 60 mmHg acima da pressão sistólica aferida do membro estudado, o manguito deve ser inflado até no máximo 300mmHg e no mínimo 200mmHg. Em seguida, o equipamento será abruptamente desinflado para indução da hiperemia reativa, os registros das variações na amplitude de onda continuarão por pelo menos cinco minutos. O dedo contralateral será requisitado para o controle das alterações vasculares sistêmicas durante o teste.

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A VFC foi avaliada concomitantemente à avaliação da função endotelial pelo EndoPAT-2000®. O aparelho avalia as alterações do volume pulsátil com base em formas de onda adquiridas por pletismografia para posteriormente derivar parâmetros de VFC e estimar a sensibilidade do reflexo. O EndoPAT oferece formas de onda que permitem tendências confiáveis de frequência cardíaca e pressão arterial batimento a batimento para analisar a VFC.

Os índices de domínio de tempo quantificam a quantidade de variabilidade da frequência cardíaca examinada durante os períodos de monitoramento que podem variar a menos de 1 minuto a mais de 24 horas. Inclui-se: desvio padrão entre intervalos normais (NN), (SDNN), SDNN index, a raiz quadrada média de intervalo NN diferentes sucessivos (rMSSD), quantidade de intervalos NN consecutivos (NN50), percentual de intervalos NN sucessivos (pNN50) e o índice triangular da VFC. O índice triangular é uma medida geométrica que calcula a integral da densidade do histograma de intervalos RR dividido pela altura. Quando o índice triangular for maior que 20,42, o padrão será arritmico (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

Os índices de domínio da frequência da VFC incluem a banda de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF). A HF traça a atividade parassimpática, enquanto a LF modela tanto a atividade simpática quanto a atividade parassimpática, e SDNN, rMSSD e pNN50 descrevem atividade parassimpática. A LF é o único indicador que avalia a atividade simpática, por isso é aceito como parâmetro que refere a atividade simpática. Supõe-se que a relação LF/HF representa um marcador do equilíbrio simpatovagal no sistema cardiovascular. (MALIK et al., 1996; SHAFFER; GINSBERG, 2017).

REGISTRO DE EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais utilizados neste estudo foram: contagem de plaquetas (através do hemograma), proteína c-reativa (PCR), dímero D e troponina- realizados pela equipe do laboratório do hospital e disponibilizados em prontuário eletrônico, não sofrendo influência dos pesquisadores. Foram considerados os resultados dos exames realizados no mesmo dia da avaliação da função endotelial e VFC. O laboratório do hospital de coleta dos dados utiliza como referência a troponina T, tendo valor de corte 14mg/L.

EVENTOS ADVERSOS E DESFECHOS CLÍNICOS

Durante todo o internamento, foi registrada a necessidade de oxigenoterapia, assim como seu tempo total de uso. Caso houvesse agravo ou complicações do caso clínico, havendo a necessidade de transferência para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e/ou necessidade de ventilação mecânica, o paciente continuava em acompanhamento pela equipe de pesquisadores. Sendo assim, os dados de tempo de internamento em UTI e de ventilação mecânica eram anotados. Qualquer evento cardíaco, como arritmias, infarto agudo do miocárdio e parada cardiorrespiratória, foi listado. Também foram consideradas outras complicações ou procedimentos, que o paciente teve necessidade de realizar, como: Angioplastia coronária, disfunção da bioprótese ou substituição da válvula, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular encefálico, convulsão, pneumotórax e derrame pleural. Além disso, houve registro do tempo total de internamento hospitalar dos voluntários e de desfecho como óbito.

PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

No mesmo dia ou no dia seguinte à assinatura do TCLE, a coleta de dados iniciava. Foi dada preferência àqueles pacientes com menor número de dias de sintomas da COVID-19. Os pacientes eram então entrevistados para coleta dos dados pessoais, anamnese, avaliação antropométrica e mensuração dos sinais vitais. Imediatamente após, eram realizadas a tonometria arterial periférica para avaliação da função endotelial e da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Em um segundo dia, realizava-se o registro das comorbidades e dos exames laboratoriais correspondentes ao mesmo dia da avaliação da tonometria arterial. Por fim, os pacientes foram acompanhados até que recebessem alta hospitalar, ou viessem a óbito. No dia da alta/óbito, era verificada em prontuário eletrônico a ocorrência de eventos cardíacos adversos e/ou outras complicações dos pacientes, caso houvesse. Todos os dados foram anotados e organizados em ficha individual do paciente.

De uma forma geral, todas essas avaliações foram realizadas em três momentos neste estudo: 1ª Avaliação (Inicial): anamnese, avaliação de sinais vitais e tonometria arterial periférica; 2ª Avaliação: registro de exames laboratoriais; 3ª Avaliação (Final):

anotação de intercorrências durante o internamento hospitalar após a alta/óbito do paciente.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (Parecer 4.169.772). A coleta de dados foi iniciada apenas após a aprovação deste projeto pela referida Comissão.

Todos os indivíduos que compuseram a população-alvo foram esclarecidos individualmente quanto à pesquisa e procedimentos do estudo e o mesmo ficou responsável pelo seu consentimento à participação como voluntário. Para isso, após lido em voz alta para o mesmo, em caso de aceite, cada participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de acordo com os preceitos éticos da Resolução 466/12 ou 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Vale ressaltar que todos eram esclarecidos quanto à possibilidade de descontinuação do processo a qualquer momento, não havendo ônus de quaisquer espécies. Assim, esta pesquisa está em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinque.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi realizada utilizando o programa SPSS® Statistics para Windows (versão 22.0, IBM Corp, EUA), com um nível de significância de 95%, onde um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo em todos os testes.

Os pacientes foram separados em dois grupos com base na função endotelial, isto é, aqueles com função endotelial preservada e aqueles com disfunção endotelial. As características clínicas e demográficas dos pacientes foram apresentadas de acordo com a natureza dos dados: média e intervalo de confiança (para dados paramétricos) ou mediana e intervalo interquartil (para dados não paramétricos) para variáveis quantitativas contínuas, e frequência relativa e absoluta para variáveis categóricas. A normalidade e homogeneidade dos dados foram avaliadas utilizando os testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente.

Para analisar as diferenças nas características iniciais entre os grupos, empregamos o teste T para amostras independentes, quando a distribuição das variáveis era normal, e o teste de Mann-Whitney para análises não paramétricas. Quanto às

variáveis categóricas, aplicamos o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher para aquelas variáveis que não apresentaram distribuição normal.

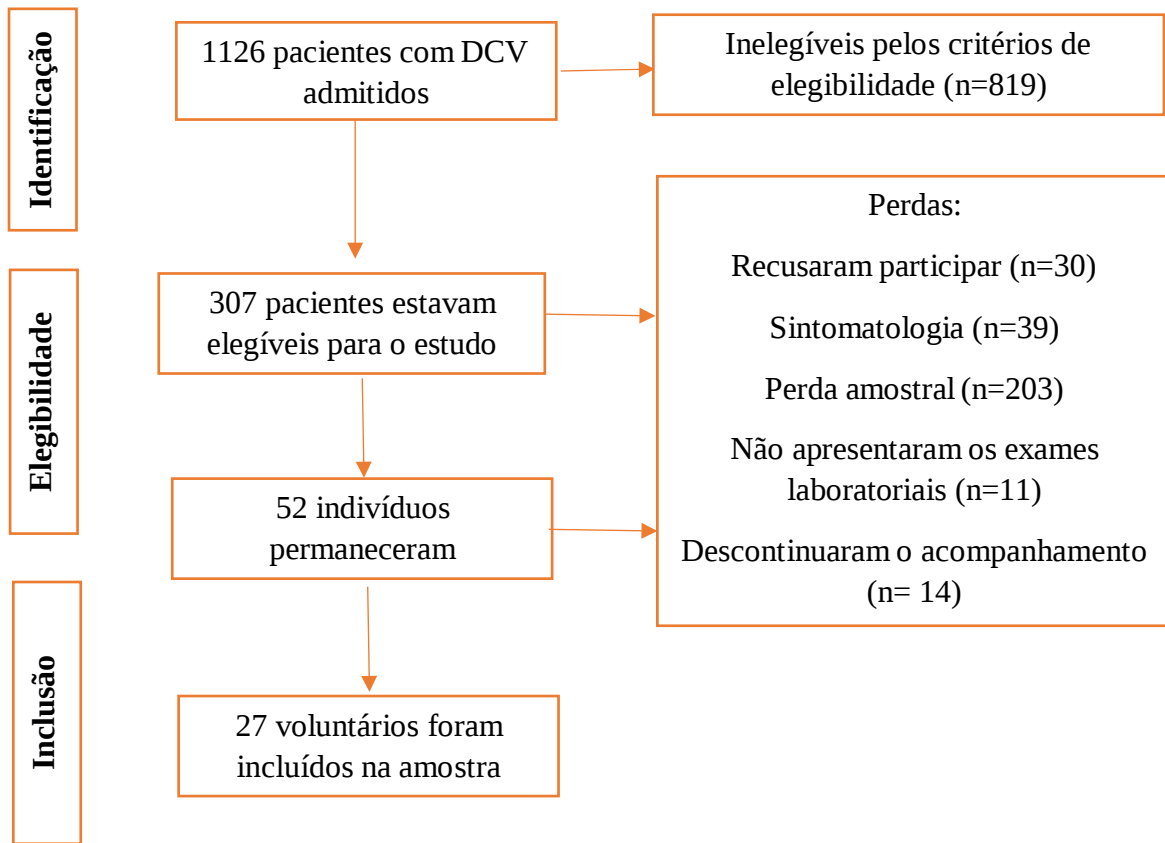
As relações entre disfunção vascular (representada pela LnRHI) foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação, utilizando o coeficiente de Pearson ou Kendall, dependendo do tamanho da amostra (com a escolha do Kendall quando $n < 30$). As correlações foram também empregadas para examinar a relação entre dados da função vascular, dados antropométricos e variáveis relacionadas à variabilidade da frequência cardíaca (LnRHI x VFC). A interpretação dos coeficientes de correlação seguiu os seguintes critérios: $r=0$ (ausência de correlação), $0 < r \leq 0,3$ (correlação fraca), $0,3 < r \leq 0,6$ (correlação moderada), $0,6 < r \leq 0,9$ (correlação forte), $0,9 < r < 1$ (correlação muito forte) e $r=1$ (correlação perfeita), conforme orientado por Callegari-Jacques (2009).

Os dados que estavam faltando foram tratados por meio da análise completa dos casos ou da exclusão da lista.

RESULTADOS

O Hospital admitiu 1126 pacientes com DCV e COVID-19 durante o período da coleta, 307 pacientes estavam elegíveis para o estudo. 30 pacientes recusaram participar da pesquisa, 39 foram excluídos devido a sintomatologias que dificultaram a avaliação, como dispneia ou instabilidade hemodinâmica. A maior causa de perda amostral ($N= 203$) ocorreu devido ao atraso nos resultados do teste RT-PCR devido à alta procura no hospital, atrasando a avaliação em mais de sete dias após o primeiro sintoma da doença. Dessa forma, permaneceram 52 indivíduos na pesquisa, contudo, 11 participantes, por não apresentarem exames laboratoriais completos, foram excluídos do estudo; bem como 14 desses não continuaram sendo acompanhados pois foram transferidos para outras unidades de atendimento.

FLUXOGRAMA 1: Captação dos pacientes



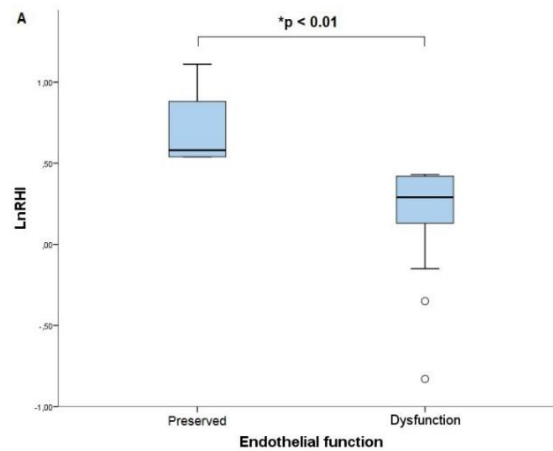
Sendo assim, o estudo obteve uma amostra de conveniência aleatória de 27 voluntários, dos quais 14 (51,8%) apresentaram disfunção endotelial. Os dois grupos eram homogêneos quanto aos dados antropométricos e dos exames de sangue. A hipertensão arterial sistêmica foi a DCV com maior prevalência, estando em todos os pacientes com a função endotelial preservada. 10 (71,4%) indivíduos do grupo com disfunção endotelial apresentaram insuficiência cardíaca já na admissão hospitalar. A diabetes de mellitus foi a comorbidade mais prevalente em ambos os grupos.

TABELA 1: Características da amostra

Características	Função endotelial normal (n=13)	Disfunção Endotelial (n=14)	P Valor
Idade (anos)	58 (56,5 - 58,5)	55,5 (52,2 - 59)	0,22 ^a
Gênero (%)			
Feminino	4 (30,8%)	5 (35,7%)	1,0 [†]
Masculino	9 (69,2%)	9 (64,3%)	
Peso(kg)	72 ± 9,8	80,6 ± 23,9	0,23 [*]
Altura (m)	164,6 ± 14,1	169 ± 10,6	0,37 [*]
IMC (kg/m²)	24,5 (23,6 - 27,8)	27,3 (24,9 - 34,3)	0,22 ^a
Circunferência Abdominal (cm)	96 ± 15,8	93,9 ± 24,2	0,8 [*]
Sinais Vitais			
Pressão arterial média (mmHg)	99,4 ± 9,3	90,9 ± 11,2	0,04 [*]
Frequência cardíaca (bpm)	81,7 ± 14,9	83,6 ± 18,6	0,77
Frequência respiratória (ipm)	18,4 ± 2,4	18,3 ± 2,37	0,91
Saturação periférica de oxigênio (%)	95,2 ± 2,1	95,3 ± 2,4	0,89 [*]
Exames laboratoriais			
PCR (mg/L)	7,7 (5,3- 9)	6,3 (4,2 - 9)	0,47 ^a
Plaquetas (mil/mm³)	229,1 ± 66,6	259 ± 94,4	0,35 [*]
D-dímero (µd/mL)	0,71 (0,54 - 1,26)	0,44 (0,2 - 2,0)	0,36 ^a
Troponina (ng/mL)	27,7 (6,4 - 37,3)	14,4 (5,8 - 332,8)	0,96 ^a
Presença de Doença Cardiovascular (%)			
HAS	13 (100%)	11 (78,6%)	0,22 [†]
DAC	3 (23,1%)	4 (28,6%)	1,0 [†]
ICC	2 (15,4%)	10 (71,4%)	<0,01 [†]
Fração de ejeção- pacientes com ICC (%)	42,6 ± 5,03	41,1 ± 18,6	0,84 [*]
Comorbidades (%)			
Diabetes Mellitus	6 (46,2%)	6 (42,9%)	0,03 [†]
Tabagismo	1 (7,7%)	2 (14,3%)	1,0 [†]
Lesão renal aguda	1 (7,7%)	3 (21,4%)	0,59 [†]
Obesidade	1 (7,7%)	2 (14,3%)	1,0 [†]
Dislipidemia	0 (0%)	2 (14,3%)	0,48 [†]
Depressão	0 (0%)	1 (7,1%)	1,0 [†]
Doença Reumática	1 (7,7%)	0 (0%)	0,48 [†]
Histórico de DAC familiar	0 (0%)	1 (7,1%)	1,0 [†]
Marcapasso	0 (0%)	1 (7,1%)	1,0 [†]
Arritmias	1 (7,7%)	4 (28,6%)	0,32 [†]
Doenças de Chagas	0 (0%)	1 (7,1%)	1,0 [†]

IMC= Índice de massa corpórea. X: média. IC: intervalo de confiança. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. ICC: Insuficiência cardíaca crônica. DAC: Doença arterial coronariana. DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. AVE: Acidente vascular encefálico. RT-PCR: Teste reagente de Proteína C reativa para COVID-19. IECA: Inibidores de enzima conversora de Angiotensina. PCR: proteína C reativa. p* = T-student; p[†]= Qui-quadrado; p^a=Mann-Whitney

FIGURA 1: Função Endotelial de paciente com doenças cardiovasculares hospitalizados pela COVID-19. A) Avaliação da função endotelial usando o Logaritmo Natural de Hiperemia Reativa (LnRHI) nos grupos com e sem função endotelial preservada.



A figura 1 expressa os dados da função endotelial nos grupos. Observa-se que a mediana do LnRHI foi menor no grupo com disfunção endotelial do que o grupo com função endotelial preservada (0,29 [0,06- 0,42]) vs 0,58 [0,54- 0,88], respectivamente; $p < 0,01$).

A alta frequência (HF) da VFC apresentou correlação negativa e moderada com LnRHI ($r = -0,35$; $p = 0,01$) em indivíduos com disfunção endotelial. Os resultados mostrados na tabela 2 a respeito da VFC constam que, pacientes com disfunção endotelial expressaram valores aumentados da HF ($p < 0,05$). Os demais componentes dos domínios da frequência e do tempo não apresentaram diferenças. Nenhuma diferença significativa foi encontrada posteriormente em análises.

TABELA 2: Comparação da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos

	Função endotelial Preservada (n=13)	Disfunção Endotelial (n=14)	P- Valor
MeanNN	757,6 ± 179,2	700,4 ± 163	0,39*
SDNN (ms)	29,4 (14,1 - 41,8)	40,6 (16,1 - 123,3)	0,23 ^a
rMSSD (ms)	19,3 (12,4 - 35,8)	30,8 (18,3 - 147,2)	0,18 ^a
PNN50 (ms)	0 (0 - 0,6)	0,1 (0 - 0,4)	0,30 ^a
Triangular index	8,5 (4,1 - 11,2)	9 (4,5 - 19,1)	0,55 ^a
LF (ms ²)	97,1 ± 64,1	151,6 ± 82,5	0,06*
HF (ms ²)	125,9 ± 115,9	216,1 ± 95,8	0,03*
LF/HF	0,9 (0,3 - 1,8)	0,5 (0,5 - 1,1)	0,43 ^a

CI: 95% de intervalo de confiança; MeanNN: todos os intervalos RR; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; LF/HF: relação entre baixa frequência com a alta frequência; ms: milissegundos; ms²:milissegundos ao quadrado; p* = *T- student*; p^a = Mann-Whitney

DISCUSSÃO

Os principais resultados do estudo apontaram que uma alta prevalência de pacientes com DCV hospitalizados pela COVID-19 que apresentaram disfunção endotelial, em destaque os pacientes com ICC (DCV mais prevalente) e alterações no sistema simpático como altas frequências (HF) da VFC estavam presentes no grupo com disfunções endoteliais.

Sabe-se que a disfunção endotelial é considerada o primeiro marco na série da cascata inflamatória, que é normalmente encontrada nos indivíduos com doenças cardiovasculares, estudos recentes apontam que 72% dos não sobreviventes da COVID-19 evidenciaram hipercoabilidade. Além disso, há relatos na literatura de casos de hiperinflamação, microangiopatia trombótica e coagulopatia intravascular como pontos centrais da fisiopatologia da doença. Dessa forma, a avaliação da função endotelial surge como fator prognóstico, pois sua alteração é um dos indicativos de piora clínica. (TANG. N, 2020; TAJBAKSHSH, A et al., 2021; YANG, G et al, 2020).

Na análise da amostra com disfunção endotelial, destaca-se a ICC como a principal doença cardiovascular, com uma prevalência de 71,4%. Estudos prévios estabeleceram uma relação entre a disfunção endotelial e a gravidade dos sintomas, bem como um prognóstico menos favorável em pacientes com ICC. De acordo com a pesquisa de Matsue et al. (2013), tanto o LnRHI quanto o PAT demonstraram a capacidade de prever complicações cardiovasculares em indivíduos com ICC ou com fração de ejeção preservada. Os pacientes deste estudo que possuíam disfunção endotelial, apresentaram um IMC médio de 27,3, indicando uma condição de sobrepeso. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), essa característica poderia justificar a alta prevalência de

alteração endotelial nessa população. (AKIYAMA, E et al., 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A prevalência de disfunção endotelial em pacientes com DCV demonstra ser um importante marcador cardiovascular na fase aguda da doença. Estudos têm apontado que após o período de infecção, a população contaminada pode apresentar disfunção endotelial. A pesquisa de Riou et al. (2021) mostrou que a função endotelial apresentou alteração após três meses do primeiro contato com o vírus, e cerca de 50% dos sobreviventes tiveram a dilatação mediada por fluxo diminuída. Estes dados corroboram com a hipótese de que a disfunção endotelial é fator de risco para a patogênese do novo coronavírus, visto que há um tropismo do vírus com as células endoteliais, promovendo uma inflamação sistêmica a longo prazo.

Então, sabendo-se que as consequências relacionadas com a COVID-19 podem afetar diretamente o sistema cardiovascular, esse quadro pode contribuir para a alta morbimortalidade. Assim, destaca-se a importância de prevenir expressões mais graves da doença por meio da estabilização do endotélio através de terapias medicamentosas como, anti-inflamatórios, anticitocinas, inibidores de ECA, estatinas, associando-se a mudança de estilo de vida. (VARGA, Z et al., 2020; GLADKA, M; MAACK, C, 2020)

As variáveis analisadas da VFC não divergiram entre os grupos, exceto pelos valores expressivos da HF observadas em pacientes com disfunção endotelial. A disautonomia cardiovascular pós-COVID está, provavelmente, atribuída à desregulação imunomediada do SNA, caracterizada por falha ou aumento das atividades, ou parassimpáticas do SNA. A hiperatividade simpática é um achado relacionado a um estado pró-inflamatório, estando associada a uma baixa VFC e uma pior morbidade de diversas doenças. (SHI, S et al. 2020).

Os nossos resultados são semelhantes aos apresentados no estudo de Kaliyaperumal et al. (2020), visto que houve aumento da atividade parassimpática em pacientes contaminados, contudo, os autores utilizaram apenas SDNN e RMSSD como parâmetros. Aragón-Benedí et al. (2021) explicaram este achado, abordando a hipótese de que a depleção do sistema nervoso simpático e a predominância da atividade parassimpática foram responsáveis pela resposta anti-inflamatória compensatória em pacientes com COVID-19.

As alterações nos padrões da VFC estão comumente associadas a reações anormais e insuficientes do SNA em pacientes com DCV. Acredita-se que o grupo com função endotelial preservada apresentou diminuição da VFC, pois 100% da amostra apresentava HAS como comorbidade. Esse achado apoia-se na hipótese de interação entre o sistema nervoso simpático e o endotélio para regulação cardiovascular. Tendo em vista que a HAS causará estresse oxidativo e desregulação endotelial, causando disfunção e readaptação do endotélio. (KOJDA, G; HARRISON, D, 1999)

Os resultados do presente estudo contribuem para o entendimento científico das complicações cardiovasculares relacionadas ao COVID-19. Os autores apontam como a principal limitação as perdas dos dados dos pacientes elegíveis, devido ao atraso dos resultados dos testes de RT PCR, repercutindo em uma amostra menor.

CONCLUSÃO

Os resultados dessa pesquisa revelam que a maioria dos indivíduos hospitalizados pela COVID-19, com doenças cardiovasculares, possuíam disfunção endotelial. E que todos os indivíduos com função endotelial preservada possuíam como comorbidade a hipertensão arterial sistêmica, mostrando a importância da avaliação da função endotelial para entender as alterações fisiopatológicas durante o período de hospitalização pela Covid-19.

Sugere-se que novos estudos, com amostras maiores, podem elucidar os mecanismos envolvidos, delinear melhor o potencial da função endotelial no prognóstico dessa população, além de desenvolver intervenções que previnam lesões no endotélio.

AGRADECIMENTOS

“[...] Eu via minha vida se ramificando à minha frente
como uma figueira verde daquele conto. Da ponta de
de cada galho, como um enorme figo púrpura, um
futuro maravilhoso acenava e cintilava [...]

“A redoma de vidro”, Sylvia Plath

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a conclusão deste TCC. Este projeto não teria sido possível sem o apoio, orientação e encorajamento de muitas pessoas e instituições.

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família. Em especial, minha mãe pela confiança, investimento e coragem. Eu sei que a senhora abdicou uma parte importante da sua vida para não faltar nada para mim e minha irmã, muito obrigada. Minha gratidão a minha irmã, Milena, e a minha prima, Juliany, por estarem comigo desde a infância, me acompanharem em todas minhas fases e nunca soltarem minha mão. Definitivamente sem o suporte emocional dado por vocês eu não estaria aqui. Amo muito cada uma.

Aos meus amigos, por todas as partilhas, risos, desabafos e às vezes lágrimas. Vocês deixaram minha jornada mais leve. Ao meu confidente, Aldo, pelas leituras, dicas e correções ortográficas em todas as minhas pesquisas. Ao meu amigo e colega de turma Betuel, por me acalmar e, por vezes, enxugar minhas lágrimas em momentos de aflições acadêmicas, desde que entramos na graduação. Só tenho a agradecer a todos vocês.

Aos meus amores, Lourdes, Caíque e Antenor pela escuta diária, carinho e acalento nos dias mais difíceis. Obrigada por sempre me acompanharem madrugada adentro seja produzindo este trabalho, estudando ou escrevendo.

À minha orientadora Daniella Cunha Brandão por ter me auxiliado em todo o processo de pesquisa, pelas oportunidades dentro da instituição e, principalmente, pelo cuidado, zelo e resiliência durante todos esses anos de orientação. Agradeço também a minha co-orientadora Cláudia Regina pela paciência, disponibilidade e gentileza desde a iniciação científica até o desenvolvimento desse trabalho.

Aos integrantes do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), pelo trabalho prestado, conhecimento compartilhado e dedicação. Muito da profissional que estou me tornando tem influência de todas as pessoas brilhantes que passaram por lá.

Por fim, agradeço aos membros da banca avaliadora por dedicarem seu tempo para avaliar este TCC. Suas críticas construtivas são extremamente importantes para melhoria deste trabalho. Obrigada a todos vocês por fazerem parte deste marco na minha vida acadêmica.

REFERÊNCIAS

- ALSHAHRANI, I et al. COVID-19 and cardiovascular system- a comprehensive review. **IMR Press**. 2021. Disponível em: DOI: 10.31083/j.rcm2202041
- Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. **J Am Coll Cardiol**. 2012; 60(18):1778-1786. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.036>
- Aragón- Benedí, C. et al. Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study. **PLoS ONE**, v. 16, n. 5, 1 mar. 2021. 16(3):e0249128. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0249128
- ASARCIKLI, L. D. et al. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 63, n. 3, p. 715–721, 2022.
- BANSAL, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. Elvier. Disponível em: DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013. Acesso em: 26 de jul. de 2023
- BARROSO WKS, RODRIGUES CIS, B. L. Diretriz Brasileira de Hipertensão - 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
- BIKDELI, Behmood. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 2020. Disponível em: [DOI:10.1016 / j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031). Acesso em: 26 jul. de 2023.
- BRANT, Luisa. et al. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. **Journal of Hypertension.**, 2013.
- BRUYNDONCKX, Luc. et al. Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. *Int. J. Cardiol.*, v. 168, n. 4, p. 3183-90, 2013.
- CALLEGARI-JACQUES, S. M. Biostatistics: principles and applications. [s.l: s.n.].
- DEL TURCO, S; Vianello A; Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? **Thromb Res**. 2020;196:143-151. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>
- ELM, E. V. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 61, n. 4, p. 344-349, 2008. Disponível em: DOI:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
- FARAH, Breno Quintella. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens. **Arq. Bras Cardiol**. 2020; 115(1): 59-60. Disponível em: DOI: 10.36660/abc.20200444. Acesso em: 10 ago. 2023.
- FERRARI, Filipe. Dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. São Paulo: **Arq. Bras. Cardiol**, v.114, n. 5, 2020. Disponível em: DOI:10.36660/abc.20200215.

Gladka MM, Maack C. The endothelium as Achilles' heel in COVID-19 patients. **Cardiovasc Res.** 2020;116(14):e195-e197. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa327>

HUANG, Chaolin. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497 – 506, 2020. Disponível em: DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Acesso em: 26 set. de 2023.

Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. **J Basic Clin Physiol Pharmacol.** 2021 Mar 12;32(3):247-253. Disponível em: doi: 10.1515/jbcpp-2020-0378.

Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: Pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. **Cardiovasc Res.** 1999;43(3):652-671. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00169-8)

LE BROCCQ, M. et al. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities, **Mary Ann Liebert**, 2008. Disponível em: DOI: 10.1089/ars.2007.2013. Acesso em: 03 ago. 2023

LOBO, S. M. A. et al. Consenso brasileiro de monitorização e suporte hemodinâmico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 17, n. 4, 2005.

MARTI, Catherine. N. et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. **J. Am. Heart. Assoc.**, v. 60, n. 16, p.1455 – 69, 2012. Disponível em: DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.082. Acesso em: 26 de setembro de 2022.

Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, et al. Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure preserved ejection fraction. **Int J Cardiol.** 2013;168(1):36-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.021>

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research*, v. 59, n. 2, p. 178-93, 1986.

PANIZ-MONDOLFI, A. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 699–702, 2020. Disponível em: DOI: 10.1002/jmv.25915

PETTO J, Santos PHS, Santos LFS, Sena DSS, Sacramento MS. Interação entre SARS-CoV-2 e o sistema Renina Angiotensina. **Rev Pesqui Fisioter.** 2021;11(1):198-210. Disponível em: DOI: 10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3412. Acesso em: 26 jul. 2023

Raj, SR et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. **Clin Auton Res.** 2021 Jun;31(3):365-368. Disponível em: doi: 10.1007/s10286-021-00798-2.

RICHMAN, Douglas D; WHITLEY, Richard J; HAYDEN, Frederick G. *Clinical Virology*. **Wiley-Blackwell**, 4th edition, 2016.

Riou M, Oulehri W, Momas C, et al. Reduced Flow-Mediated Dilatation Is Not Related to COVID-19 Severity Three Months after Hospitalization for SARS-CoV-2 Infection. **J Clin Med.** 2021;10(6):1318. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10061318>

Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Front Public Health**. 2017 Sep 28; 5:258. Disponível em: doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.

Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiol**. 2020;5(7):802-810. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

Shouman, K et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. **Clin Auton Res**. 2021 Jun;31(3):385-394. Disponível em: doi: 10.1007/s10286-021-00803-8.

SIDDIQI, H.; MEHRA, M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. **J Heart Lung Transplant**, v. 39, n. 5, p. 405–407, 2020. Disponível em:

STORCH, A. et al. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **Internacional Journal of Cardiovascular Sciences**. 2017. Disponível em: DOI: 10.5935/2359-4802.20170034. Acesso em: 03 ago. 2023

THAYER, Julian F. et al. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Elsevier**. 2010. Disponível em: DOI: doi.org/ 10. 1016/j.ijcard.2009.09.543

Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston TP, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. **Expert Rev Anti Infect Ther**. 2021 Mar;19(3):345-357. Disponível em: doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.

Tang N. Response to Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19 **J. Thromb. Haemost**. 2020. Disponível em: doi: 10.1111/jth.14890

UNA-SUS. Organização Mundial da Saúde declara pandemia do novo Coronavírus, 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>. Acesso em: 15 jun. 2023

UNIFESP. ECA2 + spike= COVID-19. **Revista Entreteases**, nº 14- novembro, 2021. Acesso em: 26 jul. 2023

VARGA, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2 maio 2020.

Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:j-253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459/>

WANG, D et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia Wuhan, China. **JAMA**. 2020; 323 (11): 1061- 1069. Disponível em: DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585). Acesso em: 10 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2023. Disponível em: covid19.who.int. Acesso em: 15 jun. 2023

Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, Cai J, Yang R, Han J, Huang Y, He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in

Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. **Hypertension**. 2020 Jul;76(1):51-58. Disponível em: doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.

ZHANG, Xue-Yan. et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. **Biology Health and medicine**, 2020. Disponível em: DOI: 10.1186/s40249-020-00691-6. Acesso em: 15 jun. 2023.