



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

**IURI DOS SANTOS PINHEIRO**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO NERVO VAGO  
SOBRE O CONTROLE AUTÔNOMICO CARDÍACO E PRESSÃO ARTERIAL DE  
PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 GRAVE**

**PETROLINA**

**2023**

**IURI DOS SANTOS PINHEIRO**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO NERVO VAGO  
SOBRE O CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO E PRESSÃO ARTERIAL DE  
PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Biológicas, da Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências, com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, sociedade e ambiente.

Orientador: Prof. Dr. Ferdinando Oliveira Carvalho.  
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Ayres Montenegro.

**PETROLINA**

**2023**

Pinheiro, Iuri dos Santos  
P654e Efeitos da estimulação transcutânea auricular do nervo vago sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial de pacientes acometidos pela COVID-19 grave / Iuri dos Santos Pinheiro. – Petrolina - PE, 2023.  
xv, 120 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina - PE, 2023

Orientador: Profº. Drº. Ferdinando Oliveira Carvalho.

Banca examinadora: Marcelo Domingues de Faria, Alexandre Hideki Okano.

Inclui Bibliografia.

1. COVID-19. 2. taVNS. 3. Controle autonômico cardíaco. I. Título. II. Carvalho, Ferdinando Oliveira. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 612.2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO  
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

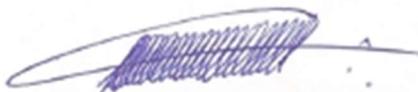
**IURI DOS SANTOS PINHEIRO**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO NERVO VAGO  
SOBRE O CONTROLE AUTÔNOMICO CARDÍACO E PRESSÃO ARTERIAL DE  
PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 GRAVE**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 15 de setembro de 2023

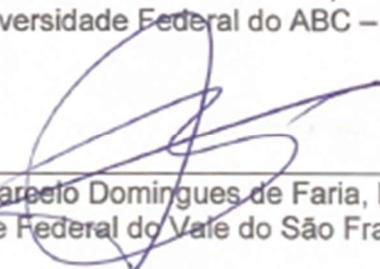
**Banca Examinadora**



Ferdinando Oliveira Carvalho, Doutor  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Alexandre Hideki Okano, Doutor  
Universidade Federal do ABC – UFABC



Marcelo Domingues de Faria, Doutor  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

À minha mãe, por todos seus esforços para me possibilitar uma educação de qualidade, convicta do potencial transformador da educação.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pai, todo poderoso e senhor de todas as coisas, pela vida e por cuidar dos meus caminhos concedendo-me saúde e sabedoria nesta jornada.

Aos meus pais, pela vida, por todo apoio, por todos os sacrifícios e todo exemplo para eu me tornar um homem de bem e construir a minha história.

A minha esposa, Mariana Pinheiro, por todo amor e por toda paciência nos momentos difíceis, nas minhas ausências desenvolvendo esse trabalho, dando apoio aos nossos filhos.

Aos meus filhos, Ravi e Dante, mesmo pequeninos, que me transmitem muita força e coragem para continuar.

Aos meus professores das disciplinas do mestrado pela trajetória harmoniosa e pelo aprendizado.

Aos meus colegas de turma pelo respeito, empatia, amizade e colaboração.

Ao meu orientador, professor Dr. Ferdinando Oliveira Carvalho, pela confiança, pelo respeito, por toda paciência, empatia nos momentos difíceis, pelo contínuo aprendizado nesses anos e pelo exemplo como docente.

Ao meu coorientador, professor Dr. Rafael Ayres Montenegro, pela confiança, paciência e contribuições.

Aos amigos envolvidos em todo processo, desde os que incentivaram a não desistir desse sonho, aos que contribuíram com a elaboração desse estudo.

A todos os voluntários que participaram da pesquisa, pela confiança e colaboração na idealização desse projeto.

Aos competentes professores da minha banca de defesa, professor Dr. Alexandre Hideki Okano (UFABC) e professor Dr. Marcelo Domingues de Faria (UNIVASF), pelo compromisso e importantes contribuições.

A todos vocês, de coração, muito obrigado!

A persistência é o menor caminho do êxito.

(Charles Chaplin)

## RESUMO

A COVID-19 surgiu em Wuhan, na província de Hubei, China, em dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente por todo o mundo, tornando-se uma grande preocupação de saúde. Em seguida, algumas pessoas que foram infectadas começaram a manifestar efeitos a longo prazo dessa infecção, conhecidos como COVID longa. Entre estas, surgem as disfunções autonômicas cardiovasculares em indivíduos com sintomas de COVID longa, e, em contrapartida, a estimulação transcutânea auricular do nervo vago (taVNS) aparece como uma possível intervenção terapêutica para as alterações autonômicas manifestadas. Assim, o objetivo do estudo foi analisar os efeitos da taVNS sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial de pacientes acometidos com a COVID-19 grave, através de um ensaio clínico experimental, randomizado, cego e placebo controlado, com pacientes que foram internados em um Hospital Universitário, na cidade de Petrolina/PE. Para a investigação dos efeitos da taVNS, 9 participantes ( $44,44 \pm 11,50$  anos) foram divididos aleatoriamente em grupo de estimulação ativa e grupo placebo (sham), submetidos a 1 sessão experimental em 5 dias consecutivos. Foram feitas análises lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através dos componentes dos domínios da frequência com as potências espectrais de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) e a relação LF/HF, além de mensurações da pressão arterial, dos momentos de repouso, estimulação e recuperação, durante os 50 minutos totais de cada sessão. Nos resultados, as ANOVAs de medidas repetidas não encontraram diferença significativa na pressão arterial entre os grupos e nem entre os momentos ( $p > 0,05$ ). Já, nas variáveis da VFC, houve diferença significativa na potência LF entre grupos ( $F= 38,596$  e  $p < 0,001$ ) e no momento ( $F= 7,276$  e  $p = 0,011$ ); na potência HF entre grupos ( $F= 38,520$  e  $p < 0,001$ ) e no momento ( $F= 7,282$  e  $p = 0,011$ ) e um aumento na relação LF/HF com diferença significativa entre os grupos ( $F=10,449$  e  $p = 0,014$ ) e no momento ( $F= 6,483$  e  $p = 0,017$ ). Concluindo, os dados apontam para um efeito de aumento da atividade simpática e aumento da relação simpático-vagal no grupo da taVNS ativa, resultando em aumento da VFC e modulação cardíaca de tendência simpática, sendo discutidas as prováveis causas nesse estudo.

**Palavras-chave:** COVID Longa. taVNS. Variabilidade da frequência cardíaca.

## ABSTRACT

COVID-19 first appeared in December 2019 in Wuhan, Hubei Province, China, and quickly spread worldwide, becoming a major health concern. Then, some infected people began to experience long-term COVID-19 symptoms, named as long COVID. Of these, cardiovascular autonomic dysfunctions appear in individuals with symptoms of long COVID, and in contrast, transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) appears as a possible therapeutic intervention for the autonomic changes manifested. Thus, the aim of the study was to analyze the effects of taVNS on cardiac autonomic control and blood pressure in patients with severe COVID-19, through an experimental, randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial, with patients who were hospitalized in a University Hospital in the city of Petrolina/PE. To investigate the effects of taVNS, 9 participants ( $44.44 \pm 11.50$  years) were randomly divided into an active stimulation group and a placebo group (sham), submitted to 1 experimental session on 5 consecutive days. Linear analyzes of heart rate variability (HRV) were performed using frequency domain components with low frequency (LF) and high frequency (HF) spectral powers and the LF/HF ratio, in addition to measurements of blood pressure, moments of rest, stimulation and recovery, during the total 50 minutes of each session. In the results, the ANOVAs of repeated measures did not find significant difference in blood pressure between the groups or between the moments ( $p > 0.05$ ). As for the HRV variables, there was a significant difference in LF power between groups ( $F= 38.596$  and  $p < 0.001$ ) and at the moment ( $F= 7.276$  and  $p = 0.011$ ); in HF potency between groups ( $F= 38.520$  and  $p < 0.001$ ) and at the moment ( $F= 7.282$  and  $p = 0.011$ ) and an increase in the LF/HF ratio with a significant difference between groups ( $F=10.449$  and  $p = 0.014$ ) and in the moment ( $F= 6.483$  and  $p = 0.017$ ). In conclusion, the data point to an effect of increased sympathetic activity and increased sympatho-vagal relationship in the active taVNS group, resulting in increased HRV and cardiac modulation with a sympathetic tendency, and the probable causes are discussed in this study.

**Keywords:** COVID Long. taVNS. Heart rate variability.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Taxonomia da ordem <i>Nidovirales</i> .....	23
<b>Figura 2</b>	Estrutura do Coronavírus.....	24
<b>Figura 3</b>	Papel da ECA-1 e da ECA-2 no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	27
<b>Figura 4</b>	Representação anatômica das regiões da orelha.....	75
<b>Figura 5</b>	Fluxograma do delineamento do estudo.....	82
<b>Figura 6</b>	Modelo ilustrativo do dispositivo de taVNS e eletrodos auriculares.....	84
<b>Figura 7</b>	Posicionamento dos elétrodos.....	85
<b>Figura 8</b>	Comportamento clínico dos dados da pressão arterial sistólica e diastólica após a estimulação transcutânea auricular do nervo vago..	93
<b>Figura 9</b>	Comportamento clínico dos componentes da VFC (LF, HF e LF/HF) entre os grupos de taVNS ativa e sham.....	95

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b>	Características epidemiológicas clínicas, laboratoriais, de imagens e tratamentos da COVID-19.....	47
<b>Quadro 2</b>	Características da amostra quanto a idade, gênero, tempo em dias de internamento em UTI, tempo em meses de diagnóstico de COVID-19 e sintomas persistentes autorrelatados depois da COVID-19.....	89
<b>Tabela 1</b>	Caracterização geral da amostra dos grupos de estimulação transcutânea auricular do nervo vago (taVNS) ativa e sham (n=9)....	90
<b>Tabela 2</b>	Associação dos dados da pressão arterial sistólica e diastólica após a estimulação transcutânea auricular do nervo vago.....	92
<b>Tabela 3</b>	Associação das variáveis dos domínios da frequência da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos ativo e sham nos diferentes momentos experimentais.....	94

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AGHU	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
ANG 1	Angiotensina
ANG 2	Angiotensina 2
ANG 1-7	Angiotensina 1 a 7
ANOVA	Análise das variâncias
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
Bpm	Batimentos por minuto
CDC	Centro Internacional de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CID - 10	Classificação Internacional de Doenças 10
CoV	Coronavírus
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
COVID LONGA	COVID-19 crônica
DAC	Disfunção autonômica cardiovascular
ECA-1	Enzima de conversão da angiotensina
ECA-2	Enzima de conversão da angiotensina 2
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
ECNI	Estimulação cerebral não invasiva
FC	Frequência cardíaca
HE	Hemaglutinina-esterase
HF	Alta frequência
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HU-UNIVASF	Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros
IMC	Índice de massa corporal
LF	Baixa frequência
LF/HF	Relação da baixa frequência pela alta frequência
LP	Limiar perceptivo
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
NTS	Núcleo do trato solitário

NV	Nervo vago
n.u.	Unidades normalizadas
OMS	Organização Mundial de Saúde
OVF	Opacidade em vidro fosco
P	Nível de significância
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
POTS	Síndrome da taquicardia ortostática postural
r	Coeficiente de correlação linear simples (Pearson)
RANV	Ramo auricular do nervo vago
RAT1	Receptores do tipo 1 de angiotensina 2
RMAS	Receptor MAS
RNA	Ácido ribonucléico
RNMf	Ressonância magnética funcional
RT-PCR	Teste de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-Cov-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDNN	Desvio padrão dos intervalos de batimentos cardíacos normal a normal
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
Sham	Placebo
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SP	São Paulo
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
taVNS	Estimulação transcutânea auricular do nervo vago
TC	Tomografia computadorizada
TMPRSS2	Serina protease transmembrana celular 2
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TPH	Tempo de permanência hospitalar
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco

ULF	Ultrabaixa frequência
UTI	Unidade de terapia intensiva
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Muito baixa frequência
VMI	Ventilação mecânica invasiva
WHO	World Health Organization
2019-nCoV	Novo coronavírus de 2019

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	17
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	21
2.1	OBJETIVO GERAL	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	22
3.1	DOENÇA DO CORONAVÍRUS DE 2019 (COVID-19)	22
<b>3.1.1</b>	<b>Histórico e epidemiologia</b>	22
<b>3.1.2</b>	<b>Fisiopatologia da COVID-19</b>	25
<b>3.1.3</b>	<b>Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, exames de imagens e tratamentos da COVID-19</b>	29
3.2	COVID LONGA (LONG COVID)	58
<b>3.2.1</b>	<b>Definição e condições pós-COVID-19</b>	58
<b>3.2.2</b>	<b>Sintomas persistentes pós-COVID-19</b>	60
<b>3.2.3</b>	<b>Sintomas persistentes cardiovasculares da COVID-19</b>	66
<b>3.2.4</b>	<b>Controle autonômico cardíaco e COVID Longa</b>	68
3.3	ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO NERVO VAGO (taVNS)	73
<b>3.3.1</b>	<b>O nervo vago e a taVNS</b>	73
<b>3.3.2</b>	<b>A taVNS, a COVID-19 e a COVID Longa</b>	76
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	80
4.1	LOCAL DO ESTUDO	80
4.2	TIPO DE ESTUDO	80
4.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA	80
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	81
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	81
4.6	COLETA DE DADOS	81
<b>4.6.1</b>	<b>Anamnese</b>	82
<b>4.6.2</b>	<b>Aplicação da estimulação transcutânea auricular do nervo vago</b>	83
<b>4.6.3</b>	<b>Registro da variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial</b>	85
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	87
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	87

<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>100</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>101</b>
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	<b>113</b>
	<b>APÊNDICE B - Ficha de Coleta</b>	<b>117</b>
	<b>ANEXO A - Registro no Comitê Nacional de Ética e Pesquisa</b>	<b>118</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) surgiu em Wuhan, na província de Hubei, China, em dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente por todo o mundo tornando-se uma grande preocupação de saúde. Os casos de pneumonia de etiologia desconhecida começaram a ser identificados em indivíduos que trabalhavam ou moravam nos arredores do Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, localizado na cidade de Wuhan. Em seguida, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, em 7 de janeiro de 2020, identificou um novo tipo de coronavírus, através de análise de sequenciamento profundo de amostras do trato respiratório inferior de um paciente de Wuhan, que foi denominado “novo coronavírus de 2019” (*2019-nCoV*, em inglês) e confirmado como a causa da pneumonia (Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Manabe *et al.*, 2020).

Ao ser examinado o genoma completo do *2019-nCoV*, foi identificado através do sequenciamento genético uma similaridade de aproximadamente 80% de identidade com o coronavírus epidêmico da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) de 2003, em humanos, levando o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus a alterar o nome para Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). Posteriormente, em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 como COVID-19 (Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Por conseguinte, a doença é oficialmente declarada como uma emergência internacional de saúde pública pela OMS, em 11 de março de 2020, a qual orienta e determina a implementação imediata de medidas apropriadas de triagem, prevenção e controle dessa pandemia (WHO, 2020). Recentemente, até 13 de maio de 2022, em todo o mundo, houve 517.648.631 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.261.708 de mortes, sendo que, nessa mesma data, no Brasil, o número de casos confirmados desta doença era de 30.617.786 casos com 664.516 óbitos relatados à OMS (WHO, 2022).

Desde então, pesquisas preliminares no decorrer da pandemia da COVID-19 possibilitaram identificar um perfil epidemiológico e das principais características clínicas, laboratoriais e de imagens, além de abordagens de tratamentos e desfechos clínicos, que auxiliaram na determinação de medidas mais assertivas para controle da

disseminação, de triagem diagnóstica, tratamento e prevenção dessa emergência global em saúde pública.

Por outro lado, em todo o mundo, um subconjunto de pacientes que foram infectados pelo SARS-CoV-2 estão desenvolvendo uma ampla gama de sintomas persistentes que não desaparecem ao longo do curso de muitos meses (Carfi; Bernabei; Landi, 2020; Davis *et al.*, 2021b; Huang *et al.*, 2021) e começaram a experimentar efeitos a longo prazo dessa infecção, conhecidos como condições pós-COVID ou COVID longa. A OMS, junto ao Centro Internacional de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), define COVID longa como uma condição que ocorre em indivíduos com história de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início do COVID-19, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo (CDC, 2022).

A COVID longa (crônica) tem apresentado diversos sintomas, muitas vezes envolvendo sistemas centrais e periféricos, e resultando em fadiga, dificuldade respiratória, dor, perda de paladar e olfato, febre, confusão mental, e novos aparecimentos de condições neuropsiquiátricas como ansiedade e depressão, chegando a apresentar em muitos estudos uma prevalência maior que 30% destes sintomas, retratando comumente uma sintomatologia heterogênea complexa, podendo levar ao aumento do tempo de afastamento do trabalho e incapacidade (Carfi; Bernabei; Landi, 2020; Troyer; Kohn; Hong, 2020; Davis *et al.*, 2021b; Halpin *et al.*, 2021a; Huang *et al.*, 2021; Moghimi *et al.*, 2021).

Embora a fisiopatologia e a razão para a persistência desses sintomas crônicos da COVID ainda não estejam esclarecidas, sintomas que continuam ou se desenvolvem podem ser devidos as respostas inflamatórias sustentadas e a resposta imune prolongada após infecção. Peluso *et al.* (2021) identificaram vários biomarcadores, particularmente a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), que diferem durante a recuperação precoce e tardia entre aqueles que continuam a apresentar sintomas em uma média de 124 dias após a infecção. Essas elevações fazem parte do padrão consistente que sugere ativação imune persistente entre aqueles que desenvolvem a COVID longa.

Se tratando do sistema cardiovascular, vários autores relataram os potenciais efeitos cardiovasculares da COVID-19, chegando alguns estudos longitudinais a relatar frequências de sintomas persistentes cardiovasculares superiores a 10,0% dos casos. No estudo de Romero-Duarte *et al.* (2021), apesar de apenas 5,8% dos

pacientes relataram algum sintoma persistente cardiovascular, os sintomas específicos de arritmia ou palpitações (3,1%) e hipotensão ou síncope (2,9%) foram associados a desfechos negativos para COVID-19. Já, Puntmann *et al.* (2020) identificaram consequências cardiovasculares em 78,0% dos pacientes que se recuperaram da infecção por COVID-19, detectadas por ressonância magnética e marcadores sanguíneos.

Além disso, os mecanismos que perpetuam as sequelas cardiovasculares na COVID-19 pós-aguda incluem invasão viral direta, regulação negativa da ECA-2, inflamação e a resposta imunológica que afeta a integridade estrutural do miocárdio, pericárdio e sistema de condução neural. Estudos de autópsia em 39 casos de COVID-19 detectaram vírus no tecido cardíaco de 62,5% dos pacientes (Nalbandian *et al.*, 2021). Outro corpo de evidências tem ligado as sequelas pós agudas da COVID-19 a disfunção autonômica cardiovascular, com vários relatórios sugerindo a possibilidade de pacientes previamente infectados com COVID-19 apresentarem sintomas sugestivos de síndrome da taquicardia ortostática postural (Miglis *et al.*, 2020b; Bisaccia *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2021b; Goodman *et al.*, 2021; Johansson *et al.*, 2021).

A descoberta de uma associação entre disfunção autonômica e COVID-19 poderia esclarecer a gênese de muitas manifestações clínicas e, principalmente, o curso natural imprevisível da doença. Além disto, o monitoramento da função autonômica cardíaca de pacientes com COVID-19 pode ajudar a identificar os indivíduos que estão em risco de desenvolver desfechos cardiovasculares adversos (Mol *et al.*, 2021).

Na mesma tendência, as técnicas de estimulação cerebral não-invasivas têm sido sugeridas como uma possível abordagem para gerenciar a COVID-19 (Azabou *et al.*, 2020, 2021; Baptista *et al.*, 2020; Bikson *et al.*, 2020; Pilloni *et al.*, 2020; Badran *et al.*, 2022; Tornero *et al.*, 2022a), em especial, a estimulação transcutânea auricular do nervo vago (taVNS), que é uma técnica não-invasiva de modulação cerebral que envolve a estimulação do ramo auricular do nervo vago que inerva bilateralmente o ouvido humano (Frangos; Ellrich; Komisaruk, 2015; Badran *et al.*, 2018a, 2018b, 2019; Farmer *et al.*, 2021).

A taVNS, destinada a restaurar o equilíbrio simpátovagal, está emergindo como uma abordagem inovadora, não invasiva e sem efeitos colaterais no tratamento de doenças cardiovasculares, como arritmia, insuficiência cardíaca e hipertensão e sua

eficácia parece ser atribuída a um processo de neuromodulação mediado pela estimulação direta de fibras aferentes auriculares vagais e modulação de zonas específicas cerebrais que influenciam o controle autonômico cardíaco, podendo representar uma nova abordagem terapêutica de baixo custo e sem efeitos colaterais (Clancy *et al.*, 2014; Frangos; Ellrich; Komisaruk, 2015; Badran *et al.*, 2018b; Carandina *et al.*, 2021).

Dessa forma, revisando os extensos dados referenciáveis da taVNS em condições clínicas comparáveis com as sequelas da COVID-19, pode-se indagar a possibilidade da utilização dessa ferramenta na perspectiva de identificar alguma resposta promissora que possa ajudar na reversão dos quadros de disautonomias relacionados a esse comportamento crônico da COVID-19.

Portanto, considerando tanto as evidências sobre o papel da disfunção autonômica nos sintomas persistentes da COVID-19, quanto os resultados de estudos sobre taVNS em indivíduos saudáveis ou com COVID-19 aguda, direcionar o equilíbrio simpático-vagal alterado com taVNS pode representar uma nova abordagem terapêutica de baixo custo e leves efeitos colaterais. Além disso, é possível pensar na hipótese de algum potencial efeito benéfico da taVNS sobre o controle autonômico cardíaco e da pressão arterial de pacientes que foram acometidos pela Covid-19 grave.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os efeitos da estimulação transcutânea auricular do nervo vago (taVNS) sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial de pacientes acometidos pela COVID grave.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), através dos componentes dos domínios da frequência, como as potências espectrais de baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e a relação LF/HF, no momento pré aplicação da taVNS;
- Verificar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), através dos componentes dos domínios da frequência, como as potências espectrais de baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e a relação LF/HF, durante aplicação da taVNS;
- Verificar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), através dos componentes dos domínios da frequência, como as potências espectrais de baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e a relação LF/HF, no momento pós aplicação da taVNS;
- Verificar o comportamento da pressão arterial, sistólica e diastólica, no momento pré aplicação da taVNS;
- Verificar o comportamento da pressão arterial, sistólica e diastólica, durante a aplicação da taVNS;
- Verificar o comportamento da pressão arterial, sistólica e diastólica, no momento pós aplicação da taVNS;

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 DOENÇA DO CORONAVÍRUS DE 2019 (COVID-19)

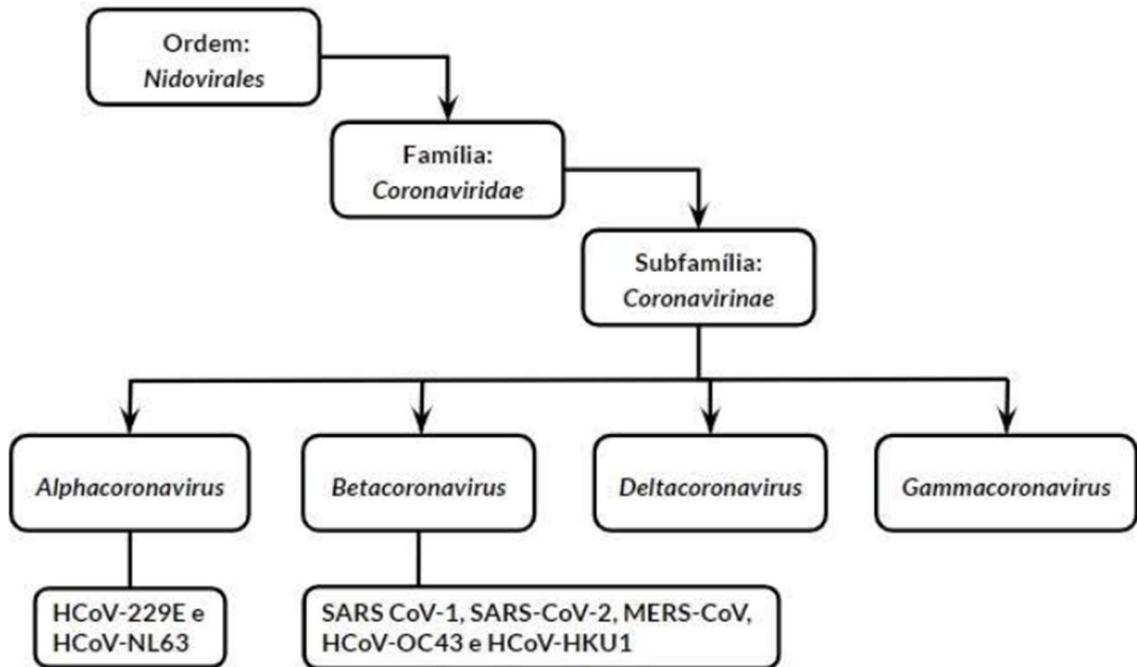
##### 3.1.1 Histórico e epidemiologia

Em dezembro de 2019, muitos casos de pneumonia de etiologia desconhecida começaram a ser identificados em indivíduos que trabalhavam ou moravam nos arredores do Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, localizado na cidade de Wuhan da província de Hubei na China, onde animais vivos também eram comercializados. Nos estágios iniciais dessa pneumonia ocorreram sintomas de infecção respiratória aguda grave com alguns pacientes desenvolvendo rapidamente a síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória aguda e outras complicações sérias com apresentações clínicas muito semelhantes à pneumonia viral (Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

Em seguida, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, em 7 de janeiro de 2020 identificou um novo tipo de coronavírus, através de análise de sequenciamento profundo de amostras do trato respiratório inferior de um paciente de Wuhan, que foi denominado “novo coronavírus de 2019” (2019-nCoV em inglês) e confirmado como a causa da pneumonia. Embora a origem do 2019-nCoV ainda estivesse sendo investigada, as evidências até aquele momento sugeriam que a disseminação para humanos ocorreu por transmissão de animais selvagens vendidos ilegalmente no Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan (Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

O coronavírus (CoV) em sua taxonomia pertence a ordem *Nidovirales*, a família *Coronaviridae*, a subfamília *Coronavirinae*. Esta subfamília consiste em quatro gêneros - *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O gênero *Betacoronavirus* por sua vez é subdividido em outros subgêneros como *Embecovirus*, *Sarbecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* e *Hibecovirus*, como mostra a figura 1. O novo coronavírus de 2019 pertence ao gênero *Betacoronavirus* e linhagem *Sarbecovirus*. Os *betacoronavirus* podem causar doenças graves e fatais, enquanto os *alfacoronavirus* podem causar infecções assintomáticas ou levemente sintomáticas. Os *alfacoronavirus* e *betacoronavirus* são, aparentemente, originários de mamíferos, em particular de morcegos, enquanto o vírus *gammacoronavirus* e *deltacoronavirus* são originários de porcos e pássaros (KHAN, M. *et al.*, 2021; ZHAO, X. *et al.*, 2020).

**Figura 1** – Taxonomia da ordem *Nidovirales*.



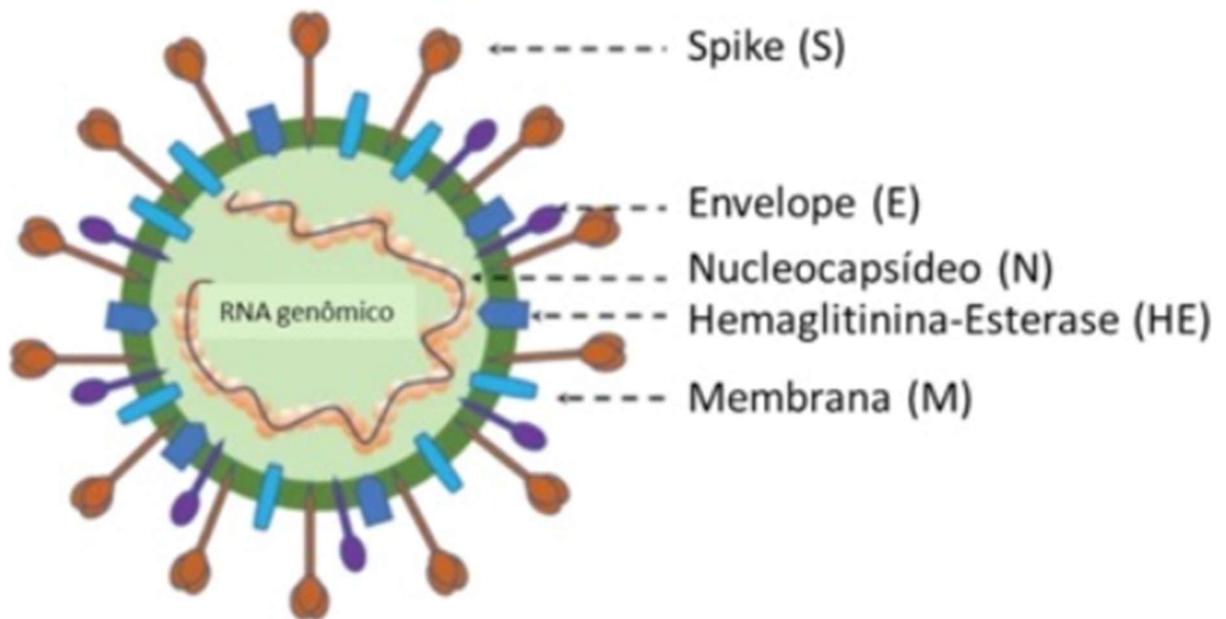
Fonte: Zhao, X. *et al.*, 2020 (adaptado).

Os coronavírus possuem genoma viral de RNA de fita simples, envelopados, não segmentados, de sentido positivo (RNA+) e com tamanho variando de 26 a 32 quilobases, o maior genoma de RNA viral conhecido. O vírus tem um nucleocapsídeo (N), composto pelo RNA genômico e proteína de nucleocapsídeo fosforilada, que está envolvido por bicamadas fosfolipídicas e coberto por dois tipos diferentes de proteínas spike: a glicoproteína spike (S) que pode ser encontrado em todos os CoVs, e a hemaglutinina-esterase (HE) que existe em alguns CoVs. A proteína de membrana (M) e a proteína de envelope (E) estão localizadas entre as proteínas S no envoltório do vírus. Possui morfologia esférica, com cerca de 100 a 160 nm de diâmetro e sua nomenclatura se deve ao seu aspecto na microscopia eletrônica como círculos com espículas que se exteriorizam de sua superfície, formando projeções semelhantes a uma coroa solar (a palavra “corona” em latim tem o significado de “coroa”). Essa estrutura do coronavírus é demonstrada na Figura 2 (Li *et al.*, 2020; Lima, L.; Silva de Sousa; Lima, K., 2020).

Os subtipos patogênicos de coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HKU1) estão associados a sintomas clínicos leves, no entanto, duas exceções notáveis são os coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), dois vírus causadores das epidemias anteriores, a epidemia da Síndrome Respiratória

Aguda Grave (SARS) em 2003 e a epidemia da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (Cui; Li; Shi, 2019).

**Figura 2** – Estrutura do Coronavírus.



Fonte: Jin, Y. *et al.*, 2020 (adaptado).

Tanto a SARS quanto a MERS têm origem zoonótica e estão associadas a quadros graves e, potencialmente, fatais de insuficiência respiratória. O SARS-CoV foi responsável por um surto originalmente na província de Guangdong, na China em 2003 com 8.096 casos em 29 países e 774 mortes (letalidade de 9,5%), enquanto o MERS-CoV foi o agente responsável pelo surto ocorrido no Oriente Médio, originalmente na Arábia Saudita, no ano de 2012, com registro de 2.494 casos em 27 países e 858 mortes, com letalidade de 34,0%. (Lima, L.; Silva de Sousa; Lima, K., 2020).

Ao ser examinado o genoma completo do *2019-nCoV*, foi identificado através do sequenciamento genético do vírus em humanos o qual foi observado uma similaridade de 96,2% com o genoma encontrado no morcego (RaTG13) do gênero *Rhinolophus affinis*, sendo considerado então como hospedeiro natural do vírus e compartilhava aproximadamente 80,0% de sequenciamento de identidade com o vírus epidêmico da SARS em humanos, levando o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus a alterar o nome para Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

(SARS-CoV-2). Posteriormente, em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 como Doença do Coronavírus de 2019, referente a sigla, em inglês, COVID-19. (Guo *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020; WHO, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020).

A doença se espalhou rapidamente de Wuhan para outras áreas. Em 31 de janeiro de 2020, com quase 2 meses após o início do surto, um total de 9.692 casos de COVID-19 na China foram confirmados, e internacionalmente, casos foram relatados em 24 países e 5 continentes, com o surto de COVID-19 evoluindo a um ritmo sem precedentes e com o número de casos aumentando rapidamente (Wang *et al.*, 2020).

Em 14 de fevereiro de 2020, 66.577 casos foram confirmados na China, incluindo 54.406 casos na província de Hubei, 37.914 casos em Cidade de Wuhan, incluindo equipe médica e vários casos exportados na Tailândia, Singapura, Japão, Coreia do Sul, Estados Unidos, Austrália e outros países (Wu *et al.*, 2020). No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi identificado na cidade de São Paulo em 26 de fevereiro de 2020. Em 1º de dezembro de 2020, havia mais de 6 milhões de casos confirmados nacionalmente, com São Paulo contribuindo com um quinto desses casos (Leal *et al.*, 2021).

Por conseguinte, a doença é oficialmente declarada como uma emergência internacional de saúde pública pela OMS em 11 de março de 2020, a qual orienta e determina a implementação imediata de medidas apropriadas de triagem, prevenção e controle dessa pandemia (WHO, 2020). Atualmente, até 13 de maio de 2022, em todo o mundo houve 517.648.631 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.261.708 mortes, sendo que, no Brasil, o número de casos confirmados desta doença é de 30.617.786 casos com 664.516 óbitos relatados à OMS (WHO, 2022).

### **3.1.2 Fisiopatologia da COVID-19**

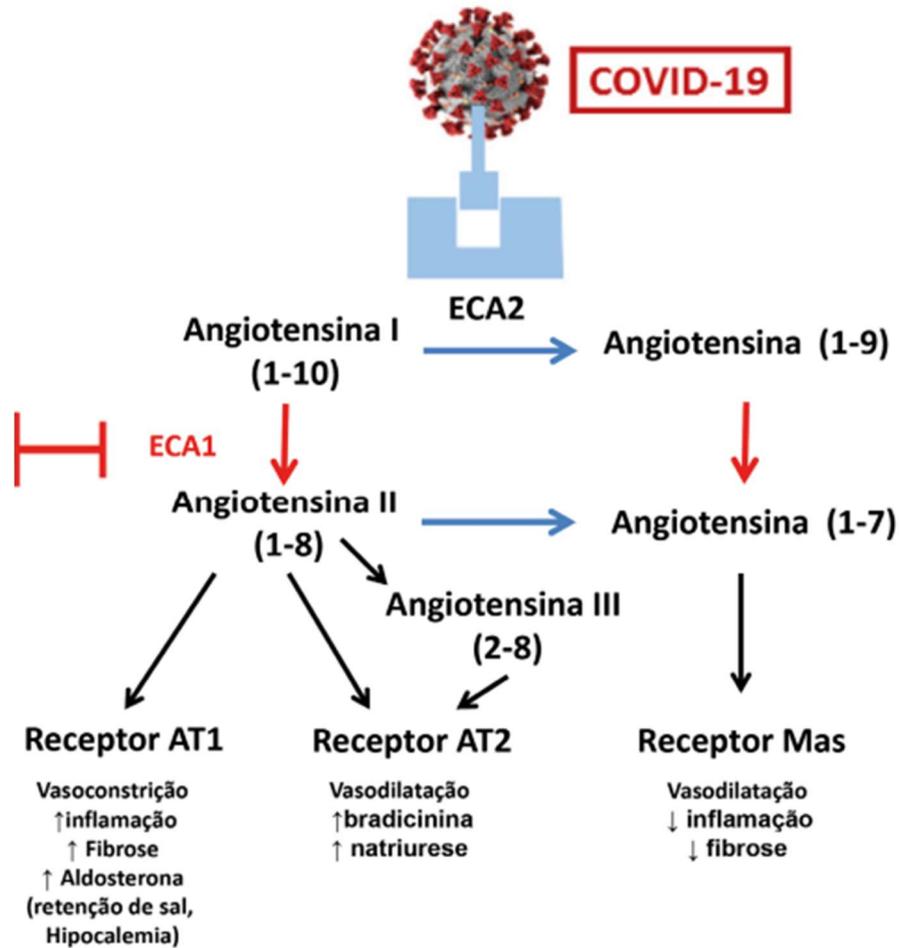
A identificação de alterações patológicas causadas pela infecção por SARS-CoV-2 no organismo humano é crucialmente importante, pois tem grandes implicações para entender a fisiopatologia da COVID-19 e o desenvolvimento de estratégias de tratamento baseadas em evidências. As infecções por vírus iniciam-se com a ligação de partículas virais aos receptores de superfície celulares do organismo hospedeiro. O reconhecimento desses receptores é, portanto, um determinante importante do tropismo de células e tecidos de um vírus.

O SARS-CoV-2 pode invadir a célula hospedeira por endossomos ou por fusão da membrana plasmática. Em ambos os modos, a proteína spike do SARS-CoV-2 medeia a ligação à membrana da célula hospedeira através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA-2) expressa nos pulmões, coração, vasculatura, intestinos ou rins. No primeiro caso, quando os vírus são absorvidos pelos endossomos, a catepsina-L ativa a proteína spike no endossomo; enquanto, na fusão com a membrana, a proteína spike é ativada pela serina protease transmembrana celular 2 (TMPRSS2) na proximidade do receptor ECA-2. A entrada por fusão com a membrana plasmática tem menor probabilidade de desencadear imunidade antiviral das células hospedeiras e, portanto, é mais eficiente para a replicação viral (Lima, L.; Silva de Sousa; Lima, K., 2020).

A ECA-2 é uma molécula expressa em abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e de outros órgãos, e é um homólogo da enzima de conversão da angiotensina (ECA-1) do ponto de vista estrutural, porém, do ponto de vista funcional, elas se contrapõem, desempenhando um papel fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), envolvendo regulação da pressão arterial e homeostase eletrolítica, como representado na Figura 3. (Scholz *et al.*, 2020; Xiao; Sakagami; Miwa, 2020).

No SRAA o angiotensinogênio, produzido pelo fígado, é clivado pela renina, resultando na formação de angiotensina 1 (ANG 1), que é catalisada pela ECA-1, sendo convertida em angiotensina 2 (ANG 2), que é o principal componente ativo deste sistema, , principalmente decorrente da estimulação de receptores do tipo 1 de angiotensina 2 (RAT1), que incluem vasoconstrição, reabsorção renal de sódio, excreção de potássio, síntese de aldosterona, elevação da pressão arterial, aumento da atividade simpática e indução das vias de processos inflamatórios e pró-fibróticos (Bourgonje *et al.*, 2020; Scholz *et al.*, 2020; Xiao; Sakagami; Miwa, 2020).

**Figura 3** - Papel da ECA-1 e da ECA-2 no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Legenda: ECA1 = enzima de conversão da angiotensina; ECA2 = enzima de conversão da angiotensina 2; Receptor AT1 = receptor tipo 1 da angiotensina 2; Receptor AT2 = receptor tipo 2 da angiotensina 2; Receptor Mas = receptor Mas. Fonte: XIAO, L.; SAKAGAMI, H.; MIWA, N., 2020 (adaptado).

Por sua vez, a ECA-2 cliva a ANG 2 em angiotensina 1 a 7 (ANG 1-7), e esta através da sua ligação como o receptor MAS (RMAS) exerce ação vasodilatadora, cardioprotetora, antioxidante, anti-inflamatória e de efeitos anti-fibróticos. Dessa forma, a ECA-2 neutraliza funcionalmente o papel fisiológico da ECA-1, e os eventuais efeitos da ativação do SRAA dependem do equilíbrio tecidual entre essas duas enzimas de conversão, que determina a disponibilidade de diferentes peptídeos de angiotensina e, portanto, o equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas, com as vias anti-inflamatórias e anti-fibróticas (Bourgonje *et al.*, 2020).

Como a alta capacidade de replicação do SARS-CoV-2 está diretamente relacionada ao acoplamento com a ECA-2 e à infecção celular, ou seja, quanto maior a quantidade de vírus, maior será o uso da ECA-2 por ele, criando uma correlação inversa entre a quantidade de SARS-CoV-2 e da ECA-2, em determinado momento,

a redução constante e gradual da ECA-2 causará um desequilíbrio do SRAA, aumentando a ação da ECA-1 em detrimento da diminuição da ação da ECA-2. A diminuição da ANG 1-7 e a menor ativação dos receptores MAS e/ou o aumento da produção de ANG 2, com posterior ativação do RAT1, é amplamente conhecido pelo desencadeamento efeitos deletérios contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial. Sendo assim, a ECA-2 é essencial para estimular os efeitos benéficos do eixo protetor do SRAA - ECA-2 / ANG 1-7 / RMAS, e mitigar os efeitos deletérios do eixo nocivo do SRAA – ECA-1 / ANG 2 / RAT1 (Novaes Rocha, 2020; Scholz *et al.*, 2020; Xiao; Sakagami; Miwa, 2020).

Em decorrência disso, o ciclo replicativo do SARS-CoV-2 causa resposta imune local como resultado da morte celular e dano tecidual. Em alguns casos, a resposta imune ocorre de forma desregulada, desencadeando uma tempestade de citocinas e, conseqüentemente, inflamação pulmonar generalizada. Títulos virais elevados e desregulação da resposta citocina e quimiocina causam uma tempestade inflamatória de citocinas, principalmente relacionada ao influxo de macrófagos mononucleares inflamatórios. A ativação desses macrófagos pelo interferon- $\alpha$  e interferon- $\beta$  produz mais fatores quimiotáticos para os monócitos (CCL2, CCL7 e CCL12), resultando no acúmulo adicional de macrófagos mononucleares e, posteriormente, aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, aumentando assim a gravidade da doença ((Novaes Rocha, 2020).

A Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a principal causa de morte da COVID-19 e parece causar características imunopatogênicas semelhantes nas infecções por SARS-CoV e MERS-CoV. Uma das principais características da SDRA é a tempestade de citocinas. Altos níveis sanguíneos de citocinas e quimiocinas foram detectados em pacientes com infecção por COVID-19, incluindo: IL1- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 básico, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , PDGFB, TNF $\alpha$  e VEGFA. A tempestade de citocinas que se segue desencadeia uma resposta imune inflamatória violenta que contribui para SDRA, falência de múltiplos órgãos e, finalmente, morte em casos graves de infecção por SARS-CoV-2. A causa direta da morte por COVID-19 envolve danos causados por tempestades de citocinas nos pulmões e em vários órgãos do corpo, como coração, rim e fígado, levando à exaustão de múltiplos órgãos (Huang *et al.*, 2020; Nile *et al.*, 2020).

O sinal de alarme pró-inflamatório relacionado à tempestade de citocinas espalhados por todo o corpo provavelmente desencadeia uma alta expressão da ECA-

2 e, portanto, aumento da sinalização do eixo ECA-2 / ANG 1–7 / RMAS como efeito de contrabalanceamento. Dada a extensa expressão da ECA-2 na maioria dos órgãos humanos, que agora é exagerada por causa do alarme de citocinas pró-inflamatórias, o potencial do vírus circulante (em casos de viremia) pode atacar muitos órgãos vitais (por exemplo, rins e coração). Este ciclo vicioso pode então acelerar devido ao aumento local da produção de ANG 2 relacionada à infecção, que exagera a sinalização do eixo ECA-1 / ANG 2 / RAT1, causando falha sistêmica. Esses achados tem sido consistentes com os exames “*post mortem*” de pacientes com COVID-19 revelando a existência de SARS-CoV-2 em vários órgãos (além do pulmão), incluindo faringe, coração, fígado, cérebro e rins, apoiando ainda mais o amplo organotropismo do vírus (Trougakos *et al.*, 2021).

### **3.1.3 Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, exames de imagens e tratamentos da COVID-19**

Diante da disseminação de um novo agente patológico e pouco conhecimento sobre seus impactos sobre a saúde humana, a comunidade científica precisou responder rapidamente ao novo vírus e muitos artigos de pesquisas preliminares começaram a ser publicados em poucos meses após o surto na China, buscando apoiar a tomada de decisões das equipes de saúde e governamentais sobre as estratégias mais adequadas para lidar com essa emergência em saúde pública nos níveis comunitário, nacional e internacional.

Iniciando essa corrida científica, Huang *et al.* (2020) realizaram pela primeira vez uma coorte prospectiva dos primeiros 41 casos de infecção confirmada do SARS-CoV-2 admitidos no Hospital Jin Yintan em Wuhan, na China, no período de 16 de dezembro de 2019 à 02 de janeiro de 2020, tendo como objetivo descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, radiológicas, os tratamentos e os desfechos dos pacientes com a COVID-19 e comparar as características clínicas entre os pacientes das unidades de terapia intensiva (UTI) e pacientes não internados nas UTIs. Utilizando formulários de coleta de dados padronizados fornecidos pela OMS e pelo Conselho Internacional de Infecção Respiratória Aguda Grave e Emergente, foram coletados e analisados os dados dos prontuários médicos eletrônicos desses pacientes. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada em laboratórios através do teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (real-time RT-PCR, em inglês).

A partir dessa análise dos dados colhidos, os resultados encontrados mostraram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (73,0%), com idade mediana de 49,0 (41,0 – 58,0) anos. Menos da metade deles tinham doenças subsequentes que incluíam diabetes (20,0%), hipertensão (15,0%) e doença cardiovascular (15,0%). Dos 41 pacientes, 66,0% tinham sido expostos ao mercado de frutos do mar de Huanan. Os sintomas mais comuns até o início da doença foram febre (98,0%), tosse (76,0%), mialgia ou fadiga (44,0%). Mais da metade dos pacientes (55,0%) desenvolveu dispneia com um tempo mediano de 8 (5,0 – 13,0) dias após o início da doença.

Com relação aos achados laboratoriais desse estudo, o hemograma dos pacientes na admissão mostrou leucopenia e linfopenia. O tempo de protrombina e o nível de D-dímero na admissão foram maiores nos pacientes da UTI. A troponina I hipersensível aumentou substancialmente em cinco pacientes, nos quais foi feito o diagnóstico de lesão cardíaca relacionada ao vírus. A maioria dos pacientes tinha níveis séricos normais de procalcitonina na admissão. Uma comparação adicional entre pacientes de UTI e não-UTI mostrou que as concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias como IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) foram maiores em pacientes de UTI do que pacientes não internados em UTI, sugerindo que a tempestade de citocinas está associada com gravidade da doença.

Todos os 41 pacientes tinham pneumonia com achados anormais nas tomografias computadorizadas de tórax. As principais complicações incluíam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (29,0%), lesão cardíaca aguda (12,0%) e infecções secundárias (10,0%). Todos os envolvidos receberam tratamento com antibióticos e 93,0% receberam terapia antiviral.

Posteriormente, e em poucos dias após a publicação do estudo de Huang e colaboradores, outros pesquisadores relataram achados de 99 casos de COVID-19 do mesmo hospital. Na ocasião, Chen *et al.* (2020) realizaram um estudo retrospectivo observacional de centro único no hospital Jin Yintan com o objetivo de realizar uma exploração abrangente das características epidemiológicas e clínicas dos 99 pacientes confirmados com pneumonia pelo novo coronavírus. Através dos prontuários médicos dos pacientes, selecionados no período de 1 a 20 de janeiro de 2020, foram coletados dados epidemiológicos, demográficos, sintomas na admissão hospitalar, comorbidades, resultados laboratoriais, achados de radiografias e

tomografias de tórax, tratamentos recebidos e desfechos clínicos que foram acompanhados até 25 de janeiro de 2020.

Dos 99 pacientes incluídos no estudo a maioria era do sexo masculino (68,0%), de trabalhadores autônomos (64,0%), e com idade média de  $55,5 \pm 13,1$  anos. Quarenta e nove pacientes (49,0%) foram agrupados e tinham história de exposição no mercado de frutos do mar de Huanan, onde destes 47 tinha exposição à longo prazo por trabalharem no local. Dos envolvidos, 51,0% tinham doenças crônicas sendo as mais prevalentes as dos sistemas cardiovascular e cerebrovascular conjuntamente em 40,0% deles. Os sinais e sintomas na admissão mais comuns foram febre (83,0%), tosse (82,0%) e falta de ar (31,0%).

Nos resultados laboratoriais mais evidentes no hemograma, os leucócitos e neutrófilos estavam acima do intervalo normal em 24,0% e 38,0% dos pacientes, respectivamente, enquanto os linfócitos e a hemoglobina estavam abaixo do intervalo normal em 35,0% e 51,0% dos pacientes, nesta ordem. Outro detalhe foi a elevação das taxas de lactato desidrogenase em 76,0% dos indivíduos e da glicose em 51,0% deles.

Já, com relação aos achados radiológicos (radiografias e tomografias computadorizadas de tórax), 75,0% dos indivíduos apresentaram pneumonia bilateral. Muitos pacientes apresentaram danos na função orgânica, incluindo 17,0% com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), 8,0% com insuficiência respiratória aguda, 3,0% com lesão renal aguda, 4,0% com choque séptico e 1,0% com pneumonia associada a ventilação. Todos os pacientes foram isolados e 76,0% receberam tratamento antiviral e 71,0% antibioticoterapia.

Com a mesma perspectiva, em uma série de casos retrospectiva na cidade de Wuhan, na China, Wang *et al.* (2020) descreveram as características clínicas de pacientes hospitalizados com pneumonia infectada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, e compararam os casos graves, que receberam cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI), com casos não graves, que não receberam cuidados em UTI. O estudo incluiu 138 pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada admitidos no Hospital Zhongnan, da Universidade de Wuhan, no período de 1º de janeiro a 28 de janeiro de 2020.

Nos resultados, a mediana da idade foi de 56 (42 – 68) anos, tendo a idade variado dos 22 anos aos 92 anos, no estudo. Do total de 138 pacientes selecionados, 54,3% eram homens, 73,9% foram admitidos em enfermarias isoladas e 26,1% foram

admitidos e transferidos para UTI por causa do desenvolvimento de disfunção orgânica. Além disso, 46,4% tinham uma ou mais condições médicas coexistentes, com hipertensão em 31,2%, diabetes em 10,1%, doença cardiovascular em 14,5% e malignidade em 7,2% desses pacientes.

Os sintomas mais comuns do início da doença foram febre (98,6%), fadiga (69,6%), tosse seca (59,4%), mialgia (34,8%) e dispneia (31,2%). Comparados com os 102 pacientes que não receberam cuidados em UTI, os 36 pacientes que necessitaram de UTI foram significativamente mais velhos ( $P < 0,001$ ) e tinham maior probabilidade de ter comorbidades subjacentes. Comparando os mesmos grupos, os pacientes admitidos nas UTI foram mais propensos a relatar dor faríngea, dispneia, tontura, dor abdominal e anorexia.

O perfil dinâmico dos achados laboratoriais foi acompanhado em 33 pacientes com COVID-19 (5 não sobreviventes e 28 sobreviventes). Naqueles não sobreviventes, a contagem de neutrófilos, D-dímero, ureia sanguínea e níveis de creatinina continuaram a aumentar, e as contagens de linfócitos continuaram a diminuir até que a morte ocorresse. Os pacientes apresentaram envolvimento bilateral nas tomografias computadorizadas de tórax e a mediana de tempo do início dos sintomas até a admissão em UTI foi de 10 (6 – 12) dias.

Entre as complicações comuns dos 138 pacientes deste estudo, destacam-se choque (8,7%), SDRA (19,6%), arritmia (16,7%) e lesão cardíaca aguda (7,2%), sendo que os pacientes que receberam cuidados em UTI foram que mais tiveram essas complicações. Dos tratamentos utilizados, a maioria dos pacientes receberam terapia antiviral com oseltamivir (89,9%) e muitos receberam antibioticoterapia com moxifloxacino (64,4%), ceftriaxona (24,6%), azitromicina (18,1%) e terapia com glicocorticoides (44,9%). A maioria dos pacientes necessitou de oxigenoterapia e uma minoria dos pacientes necessitou de ventilação invasiva ou mesmo oxigenação por membrana extracorpórea. Na UTI, 11,1% receberam oxigenioterapia de alto fluxo e 44,4% receberam ventilação não invasiva.

Por sua vez, Liu *et al.* (2020) buscando fornecer uma base para uma maior especificação do protocolo de diagnóstico e tratamento para a COVID-19, investigaram as manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais, características de imagem e regime de tratamento de 137 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e admitidos nos departamentos respiratórios de nove hospitais terciários na província de Hubei, China, no período de 30 de dezembro de 2019 à 24 de janeiro

de 2020. Foram coletados retrospectivamente dados clínicos desses pacientes com infecção confirmada por laboratório (RT-PCR), incluindo dados epidemiológicos, manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais, características de imagem, regimes de tratamento e prognóstico.

Como resultados encontrados, dos 137 pacientes envolvidos no estudo, 55,5% eram do sexo feminino, e a idade mediana foi de 57 (20 – 83) anos, sugerindo que pessoas de meia-idade e idosos eram mais suscetíveis à infecção, ao passo que pacientes adultos jovens e saudáveis eram menos suscetíveis. Apesar da maioria dos pacientes serem de Wuhan (50,4%), nenhum dos 137 pacientes tinham história clara de exposição ao mercado de frutos do mar de Huanan, sugerindo que o vírus tem a capacidade de transmissão secundária ou terciária e destaca a extrema probabilidade de transmissão humano-humano.

Os principais sintomas iniciais incluíram febre (81,8%), tosse (48,2%), e dor ou fadiga muscular (32,1%), dispneia (19,0%) e outros sintomas iniciais menos típicos observados em baixa frequência, incluindo palpitações, diarreia e dor de cabeça. Quase 80,0% dos pacientes tinham contagens de leucócitos normais ou diminuídas, e 72,3% tinham linfocitopenia.

Os pesquisadores detectaram que o envolvimento pulmonar estava presente em todos os casos, tendo envolvimento de ambos os pulmões em 84,7% dos casos, e com a maioria das tomografias computadorizadas de tórax mostrando lesões com características algumas densas e outras com a opacidade em vidro fosco coexistindo com sombras de consolidação ou tipo corda. Devido a falta de medicamentos eficazes, o tratamento concentrou-se no suporte sintomático e respiratório, utilizando terapia antiviral (76,6%), antibioticoterapia (86,9%), terapia com corticoides (29,2%), imunoglobulinas (32,1%) e suporte respiratório (86,9%).

Em outra coorte retrospectiva mais ampla, Guan *et al.* (2020), descreveram as características clínicas da COVID-19 em pacientes hospitalizados e ambulatoriais de várias regiões da China, reportados pela Comissão Nacional de Saúde, no período entre 11 de dezembro de 2019 e 29 de janeiro de 2020, onde utilizaram dados dos prontuários médicos dos casos confirmados por laboratório, através do teste de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) de amostras de swab nasofaríngeas. Os dados extraídos incluíam história de exposição recente, sinais ou sintomas clínicos, achados laboratoriais e radiológicos na admissão dos pacientes.

Como resultados, foram obtidos dados registrados de 1.099 pacientes, onde um total de 3,5% era profissionais da saúde, 1,9% tinham história de contato com animais selvagens, 43,9% eram residentes de Wuhan, 72,3% tiveram contato com residentes de Wuhan, 31,3% tinham visitado a cidade e 25,9% dos não residentes não tinham visitado a cidade nem tinham tido contato com residentes de Wuhan. A mediana da idade dos pacientes foi de 47 (35 – 58) anos, onde 0,9% dos pacientes eram jovens de até 15 anos de idade e um total de 41,9% eram do sexo feminino. A febre estava presente em 43,8% dos pacientes na admissão, mas se desenvolveu em 88,7% durante a hospitalização. O segundo sintoma mais comum foi a tosse (67,8%), contraposto a náusea ou vômito (5,0%) e diarreia (3,9%) que foram os menos comuns.

Entre a população analisada, 23,7% tinham no mínimo uma doença coexistente (como hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica). Na admissão, linfocitopenia estava presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%. A maioria dos pacientes apresentavam níveis elevados de proteína C-reativa. Menos comuns foram níveis elevados de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatina quinase e D-dímero. Os pacientes com doença grave apresentaram anormalidades laboratoriais mais proeminentes (incluindo linfocitopenia e leucopenia) do que aqueles com doença não grave.

Os padrões mais comuns das tomografias computadorizadas de tórax foram opacidade em vidro fosco (56,4%) e sombreamento irregular bilateral (51,8%). A maioria dos pacientes (58,0%) recebeu antibioticoterapia intravenosa, 35,8% receberam terapia com oseltamivir, oxigenoterapia foi administrada em 41,3% e ventilação mecânica em 6,1%. A duração mediana da internação foi de 12,0 dias.

Por conseguinte, Song *et al.* (2020), investigaram os achados clínicos, laboratoriais e de imagem da pneumonia pelo novo coronavírus em 51 pacientes admitidos no Centro Clínico de Saúde Pública de Shangai, na China, confirmados em laboratório, no período de 20 de janeiro de 2020 à 27 de janeiro de 2020. Foram incluídos os pacientes admitidos no centro clínico com infecção pelo SARS-CoV-2 confirmados através do teste RT-PCR, e que realizaram tomografia computadorizada (TC) com imagens que sugerissem pneumonia. Dos 51 pacientes incluídos 49,0% eram homens e 51,0% eram mulheres, com idade variando de 16 a 76 anos (idade média  $49 \pm 16$  anos).

Cinquenta pacientes, 98,0%, tiveram algum contato com indivíduos de Wuhan. Os sintomas mais comuns foram febre (96,0%) e tosse (47,0%), seguidos de outros

sintomas como mialgia ou fadiga (31,0%), dor de cabeça e tontura (16,0%) e diarreia (10,0%) entre os pacientes. Apenas 22,0% dos pacientes tinham comorbidades como diabetes e hipertensão. Dos resultados laboratoriais destacaram-se a contagem de linfócitos que estava baixa em 65,0% e normal em 35,0% dos pacientes. Além disso, a taxa de proteína C-reativa estava elevada em 80,0% deles.

Com relação aos achados radiológicos nas imagens de TC, sinais de opacidade em vidro fosco (OVF) foram encontrados em 77,0% dos pacientes, OVF com espessamento septal reticular e/ou entre os lobos pulmonares foi encontrado em 75,0%, OVF com consolidação foi encontrado em 59,0% e lesões de consolidação em 55,0% dos pacientes, como principais características. Da estratificação em 2 grupos (grupo 1 com intervalo menor ou igual a 4 dias entre o início dos sintomas e a TC de tórax e grupo 2 com intervalo maior que 4 dias entre o início dos sintomas e a TC de tórax), notou-se mais lesões de consolidação (incluindo OVF com consolidação e apenas consolidação) no grupo 2 do que no grupo 1, em 61,0% e em 21,0%, respectivamente ( $P < 0,001$ ).

Além disso, o número absoluto de achados pulmonares aumentou com o tempo desde o início dos sintomas ( $r = 0,33$ ;  $P = 0,02$ ). Já na estratificação por idade (50 anos ou menos e acima de 50 anos) havia mais opacidades em vidro fosco no grupo mais jovem (77,0%) do que no grupo mais velho (55,0%) ( $P < 0,001$ ). Houve significativamente mais consolidação com um padrão de pneumonia em organização (incluindo opacidades em vidro fosco com consolidação e consolidação pura) no grupo mais velho, com 45,0%, do que no grupo mais jovem, com 23,0% ( $P < 0,001$ ). Em síntese, os pacientes mais jovens tenderam a ter mais opacidades em vidro fosco, enquanto os pacientes mais velhos tenderam a ter mais áreas de envolvimento pulmonar e mais consolidação.

Por sua vez, Xu, X. *et al.* (2020) estudaram as características clínicas de pacientes na província de Zhejiang, na China, infectados pelo SARS-CoV-2, conduzindo um estudo retrospectivo focado nas características clínicas dos casos confirmados de COVID-19 de sete hospitais terciários designados da província e utilizando um formulário padronizado de relato de caso para coletar dados clínicos no período de 10 de janeiro de 2020 a 26 de janeiro de 2020. Apenas pacientes com infecção confirmada por laboratório pelo teste de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) foram incluídos no estudo.

As informações foram coletadas sobre datas de início da doença, visitas clínicas e dados das internações hospitalares, além de dados epidemiológicos coletados por meio de breves entrevistas com cada paciente para coletar históricos de exposição com indivíduos de Wuhan com infecção por SARS-CoV-2 confirmada ou suspeita, período de incubação (tempo desde a exposição até o início da doença) e também a possibilidade de agrupamentos familiares (índice de pacientes que viajaram para Wuhan e depois infectaram outros em suas famílias).

Até 26 de janeiro de 2020, foram coletados os dados clínicos de 62 pacientes na província de Zhejiang, onde 40,0% dos pacientes tinham entre 19 e 40 anos, 53,0% entre 41 e 65 anos, 3,0% entre 10 e 11 anos e 3,0% tinham 65 anos ou mais. A idade mediana foi de 41 (32 – 52) anos e mais da metade dos pacientes selecionados (56,0%) eram homens. Nenhum paciente tinha histórico de exposição ao mercado de frutos do mar de Huanan, a fonte original do vírus, e todos os 62 pacientes foram expostos a indivíduos com infecção confirmada por SARS-CoV-2.

Vinte dos 62 pacientes (32,0%) tinham doenças subjacentes, onde 11,0% tinham doença hepática e 8,0% tinham hipertensão como as comorbidades mais comuns. Vinte e um dos 62 pacientes (34,0%) estavam associados a agrupamentos familiares. A partir dos cinquenta e seis pacientes (90,0%) que forneceram a data exata do contato próximo com alguém com infecção confirmada ou suspeita por SARS-CoV-2, foi detectado o período mediano de incubação da exposição ao vírus ao início dos sintomas, que foi de 4 (3 – 5) dias. Os sintomas mais comuns no início da doença dos 62 envolvidos no estudo foram febre (77,0%), tosse (81,0%), expectoração (56,0%), dor de cabeça (34,0%), mialgia ou fadiga (52,0%). Apenas dois pacientes (3,0%) desenvolveram falta de ar.

Dos exames laboratoriais na admissão, os hemogramas de 31,0% dos pacientes mostraram leucopenia e 42,0% deles mostraram linfopenia. Os níveis de D-dímero estavam dentro da faixa normal, mas os níveis de aspartato aminotransferase aumentaram em 16,0% dos pacientes. As anormalidades em tomografias ou radiografias de tórax foram detectadas em todos os pacientes, sendo que 84,0% deles apresentaram envolvimento bilateral nas radiografias de tórax com achados típicos de áreas de consolidação lobulares ou subsegmentares bilaterais múltiplas ou opacidade em vidro fosco bilateral.

Do total de pacientes analisados apenas um não teve pneumonia e somente um foi transferido para unidade de terapia intensiva devido a síndrome do desconforto

respiratório agudo e recebeu ventilação mecânica. Com relação ao tratamento, 89,0% receberam terapia antiviral (lopinavir, ritonavir, umifenovir e inalação de interferon alfa), 45,0% receberam tratamento com antibióticos e 26,0% receberam tratamento com corticosteroides sistêmicos e globulina gama.

Já, em outra coorte, Xu, Y. *et al.* (2020), realizando uma análise retrospectiva, investigaram as características clínicas e de imagens de tomografias computadorizadas (TC) de 50 pacientes confirmados com pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 no período de janeiro à fevereiro de 2020 na província de Hebei na China. A COVID-19 foi classificada em quatro tipos de severidade (leve, moderada, grave e criticamente grave) com base nas diretrizes formuladas pela Comissão Nacional de Saúde Chinesa.

Como principais resultados do total de pacientes envolvidos no estudo, 58,0% eram do sexo masculino e 42,0% eram do sexo feminino, com faixa etária de 3 a 85 anos e idade média de  $43 \pm 16.8$  anos. Pacientes do tipo leve eram significativamente mais jovens do que os pacientes moderados, graves e criticamente graves ( $P < 0,03$ ), assim como os pacientes do tipo moderado também eram significativamente mais jovens do que os graves e criticamente graves ( $P < 0,03$ ).

Entre os sintomas identificados a febre ocorreu em 86,0% dos casos, tosse em 40,0%, expectoração em 14,0%, fadiga em 16,0%, dor de cabeça em 10,0%, dor de garganta em 8,0%, desconforto gastrointestinal em 2,0%, dispneia em 8,0% e dor muscular em 16,0% dos casos. Com relação aos achados laboratoriais, 98,0% dos pacientes apresentaram contagem de leucócitos normal ou levemente reduzida, 28,0% tiveram diminuição da contagem de linfócitos (linfopenia) e 52,0% dos pacientes tiveram aumento proteína C-reativa.

Na análise dos achados de imagem, dos 50 envolvidos, 9 pacientes leves apresentaram normalidade na TC pulmonar, incluindo 5 casos com idade inferior a 18 anos, sugerindo que crianças, adolescentes e pacientes mais jovens eram em sua maioria de classificação leve. Nas análises dos outros 41 pacientes moderados, graves e criticamente graves que tiveram imagem pulmonar com anormalidades, as distribuições das localizações das lesões foram mais comuns nos lobos inferiores bilaterais enquanto o lobo médio direito foi o menos infectado. A densidade da lesão era predominantemente desigual com opacidade em vidro fosco como apresentação primária acompanhada de consolidação parcial e fibrose.

Chegando a capital da China, em um estudo realizado em Pequim, Tian *et al.* (2020), com o objetivo de fornecer uma análise de dados sobre as características dos pacientes com infecção confirmada por COVID-19 e descobrir a proporção dos casos graves para os casos leves, assintomáticos e sem pneumonia, realizaram uma investigação retrospectiva aplicando um método de extração dupla em que dois revisores independentes extraíam os dados e avaliavam a elegibilidade dos dados originais.

Foram acessados dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, teste laboratorial para COVID-19, classificação de diagnóstico, casos de aglomeração e desfechos clínicos fornecidos pelos prontuários médicos de 262 pacientes encaminhados para os hospitais de referência para tratamento das doenças infecciosas de Pequim, no período entre 20 de janeiro a 10 de fevereiro de 2020.

Como resultados desse total de pacientes, 17,6% foram categorizados em grupo grave, que necessitaram de suporte de oxigênio e 82,4% categorizados em grupo comum que incluiu 73,3% casos leves, 4,2% casos sem pneumonia e 5,0% casos assintomáticos. A proporção de casos graves *versus* comuns da infecção por COVID-19, foi de aproximadamente 1:4. Não houve diferença significativa entre os sexos, sendo a idade mediana dos pacientes de 47,5(1 – 94) anos, onde 73,3% residiam em Pequim, dos quais 26,0% estiveram em Wuhan, sendo casos importados. Os sintomas mais comuns no início da doença foram febre (82,1%), tosse (45,8%) e fadiga (26,3%).

Em um dos primeiros estudos multicêntricos no período inicial do surto da COVID-19 na China, Yang, W. *et al.* (2020) buscaram descrever, numa coorte retrospectiva, todos os dados clínicos sobre a epidemiologia (incluindo história de exposição recente), sinais, sintomas, comorbidades subjacentes, e resultados laboratoriais extraídos dos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes com infecção confirmada de COVID-19 admitidos em hospitais da cidade de Wenzhou, e analisar as diferenças entre os pacientes com ou sem histórico de residência ou viagem na província de Hubei, recrutados no período de 17 de janeiro à 20 de fevereiro de 2020.

Como resultados dos 149 pacientes incluídos no estudo, a idade média foi de  $45,1 \pm 13,4$  anos e 54,4% eram do sexo masculino. Um total de 85 pacientes tinham histórico de viagem/residência em Hubei, 49 dos pacientes tiveram contato com pessoas da província de Hubei e 15 pacientes não tinham histórico de exposição

rastreável em Hubei. Do total de pacientes, 34,9% apresentavam doenças crônicas de base, tendo a maioria doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (18,8%). Os sintomas mais comuns na admissão foram febre (76,5%), tosse (58,4%) e expectoração (32,2%). Dos achados laboratoriais na admissão, 24,2% tinham leucopenia, 35,6% tinham linfopenia e 55,0% apresentaram elevados níveis de proteína C-reativa.

Curiosamente, nenhuma complicação como síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão renal aguda ou choque séptico ocorreu nessa coorte, e em relação ao escore de gravidade da pneumonia, todas as mensurações refletiram uma gravidade leve nos pacientes. A maioria dos pacientes fez oxigenoterapia (89,9%), tratamento antiviral (94,0%), administração de interferon (96,6%), além do uso de antibioticoterapia em 22,82%, terapia de imunoglobulina em 12,8% e glicocorticóides em 3,4% dos pacientes. Dois pacientes fizeram uso de ventilação mecânica não invasiva, nenhum de nossos pacientes fez uso de ventilador mecânico invasivo, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou foi encaminhado à UTI.

Já, em outro estudo multicêntrico de hospitais fora da província de Hubei, local do início da pandemia, Wu *et al.* (2020) buscaram relatar as características clínicas dos casos importados da COVID-19 na província de Jiangsu, utilizando retrospectivamente as informações dos prontuários médicos de 80 pacientes que foram encaminhados para algum dos 3 hospitais terciários (2 da cidade de Yancheng e 1 da cidade de Wuxi), no período de 22 de janeiro a 14 de fevereiro de 2020.

Dos resultados dos 80 pacientes investigados, incluindo 5 famílias, onde todos os casos eram de infecções importadas (com histórico epidemiológico de Wuhan) e sem contato com o mercado de frutos do mar em Wuhan, o estudo apresentou 51,3% de indivíduos do sexo feminino, com idade mediana de 46,1 (30,7 – 61,5) anos com maior incidência de casos na faixa etária entre 25 e 49 anos (33,8%), seguido da faixa etária entre 50 e 64 anos (23,8%). Além disso, referente a classificação clínica da doença, 35,0% dos pacientes tinham o tipo leve, 61,3% tinham o tipo moderada, 3,8% tinham do tipo grave e nenhum paciente estava criticamente grave.

Do total de pacientes, 38 casos tinham histórico de doenças crônicas, sendo a maioria de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (31,3%), além de doenças dos sistemas endócrino, digestivo, respiratório, nervoso e tumorações malignas menos expressivas. As principais manifestações clínicas dos pacientes foram febre e tosse, que corresponderam a 78,8% e 63,8% dos casos, respectivamente. Com

relação aos achados laboratoriais, 45,0% dos pacientes apresentaram contagem leucócitos menor que o intervalo normal e 32,5% deles tinham linfocitopenia. Em adição, 77,5% dos pacientes tinham níveis altos de proteína C-reativa, 73,8% tinham alta taxa de sedimentação de eritrócitos e o nível de lactato desidrogenase estava aumentado em 21,3% dos pacientes.

Os achados radiológicos das tomografias computadorizadas de tórax mostraram que 55 pacientes (68,8%) apresentavam sombra de densidade anormal no parênquima dos pulmões. Como tratamento, todos os pacientes usaram um único antibiótico, principalmente o moxifloxacino com duração mediana de 7 (4 – 9) dias e receberam também terapia antiviral com ribavirin por duração mediana de 7 (3 – 9) dias. Do total de pacientes do estudo, 35 deles (43,8%) utilizaram ventilação não invasiva e nenhum usou ventilação invasiva.

Apesar do enfoque nos achados de imagens, Xu, X. *et al.* (2020) descreveram as características de imagem e clínicas de pacientes com infecção por SARS-CoV-2, coletados no período entre 23 de janeiro de 2020 até 4 de fevereiro de 2020 no hospital referenciado, Oitavo Hospital Popular de Guangzhou, na China. Nesse estudo observacional retrospectivo, foram analisados os seguintes dados clínicos: idade, sexo, histórico de exposição, comorbidades, sintomas e resultados laboratoriais, além de uma investigação criteriosa dos achados de imagens.

Como resultados, o estudo incluiu 90 pacientes, sendo 39 homens e 51 mulheres, com idade mediana de 50 anos (faixa etária de 18 a 86 anos). A maioria dos pacientes tinha um histórico de exposição em Wuhan ou a pacientes infectados, possibilitando considerar que o SARS-CoV-2 tem a capacidade de transmissão de pessoa para pessoa. A maioria de pacientes apresentavam febre e tosse. Seis (7,0%) pacientes eram assintomáticos, indicando que a ausência de sintomas clínicos não pode descartar o diagnóstico de infecção. Metade dos pacientes possuíam comorbidades. Trinta e oito pacientes (42,0%) apresentaram proteína C-reativa elevada, e os pacientes com diminuição dos glóbulos brancos eram mais do que aqueles com aumento de glóbulos brancos.

Entretanto, na TC de tórax da linha de base mostrou anormalidades em 69 dos pacientes totais, onde mais da metade dos pacientes apresentava lesões pulmonares bilaterais, multifocais, com distribuição periférica. As lesões tendiam a se distribuir nos lobos inferiores. Dos 90 pacientes incluídos, 72,0% apresentavam opacificação em vidro fosco, 13,0% consolidação e 12,0% pacientes apresentavam padrão de

pavimentação em mosaico. Ademais, 37,0% pacientes apresentavam espessamento interlobular, 61,0% opacidades lineares combinadas, 8,0% apresentavam sinal de broncograma aéreo e 56,0% apresentavam espessamento pleural adjacente.

Já, na TC de acompanhamento, cinquenta e dois pacientes repetiram o exame de TC de tórax entre 1 a 6 dias após a primeira (média de 3,5 dias). Entre eles, 10 pacientes (19,0%) não apresentaram alterações, 4 pacientes (8,0%) tiveram resolução da doença e 38 pacientes (73,0%) tiveram progressão da doença. Em 3 pacientes (6,0%) com exame inicial sem anormalidades, na TC de acompanhamento apresentaram opacidades em vidro fosco bilaterais, provavelmente devido ao período de incubação após a infecção pelo SARS-CoV-2, onde um paciente pode não apresentar nenhum sintoma e anormalidades de imagem durante esse período.

Em um estudo observacional realizado fora da China, Richardson *et al.* (2020) buscaram descrever as características clínicas e desfechos dos pacientes com COVID-19 hospitalizados no sistema de saúde dos Estados Unidos. Através de uma amostra dos primeiros 5.700 pacientes sequencialmente hospitalizados, de 12 hospitais da região de Nova Iorque, incluídos no período de 1 março de 2020 a 4 de abril de 2020, onde foram coletados dos prontuários de saúde eletrônicos dos pacientes envolvidos os dados da pesquisa.

Do total de 5700 pacientes, a idade mediana foi de 63 (52 – 75) anos e 39,7% eram mulheres. A comorbidade mais comum foi a hipertensão (56,6%), obesidade (41,7%) e diabetes (33,8%). Na triagem, 30,7% dos pacientes tinham febre, 17,3% tinham taquipneia e 27,8% receberam suplementação de oxigênio.

Já, os resultados dos exames laboratoriais, 60,0% dos pacientes apresentavam linfopenia, 58,4% tinham aumento das taxas de aspartato aminotransferase, 39,0% aumento das taxas de alanina aminotransferase, além da maioria dos pacientes apresentar taxas elevadas de proteína C-reativa, D-dímero e lactato desidrogenase.

Durante a hospitalização, 373 pacientes (14,2%), com idade mediana de 68 (56 – 78) anos, foram tratados em unidades de terapia intensiva (UTI), 320 (12,2%) receberam ventilação mecânica invasiva, 81 (3,2%) foram tratados com terapia de substituição renal e 553 (21%) morreram. O estudo não trouxe dados referentes ao tratamento medicamentoso utilizado.

Esse estudo apresentou dados importantes relacionados as comorbidades, onde dos pacientes que morreram, aqueles com diabetes foram mais propensos a receber ventilação mecânica ou cuidados em UTI comparados àqueles sem diabetes.

A porcentagem dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda estava aumentada no subgrupo com diabetes comparada ao subgrupo sem essa condição.

Já, na região do Oriente Médio, no estudo de Allameh *et al.* (2020), realizado no Irã, foram recrutados 905 pacientes com suspeita de COVID-19 admitidos no Complexo Hospitalar Imam Komeini no período entre 20 de fevereiro à 17 de março de 2020, que tiveram alta ou morreram durante esse período, com o objetivo de relatar as características clínicas e desfechos desses pacientes no primeiro mês de acompanhamento do início da epidemia no país.

Utilizando as informações contidas nos prontuários médicos foram coletados dados demográficos, data de internação, alta hospitalar, morte, medicações prescritas, admissão em UTI, sinais, sintomas, comorbidades e resultado do teste RT-PCR, foi conduzido um estudo retrospectivo confrontando os achados.

Do total de pacientes do estudo, 396 (43,76%) tiveram o teste de RT-PCR positivo, 146 (16,13%) foram admitidos em UTI, e 124 (13,7%) morreram da doença durante sua estadia no hospital. A média de idade dos pacientes foi de  $56,9 \pm 15,7$  anos, e 559 (61,8%) eram do sexo masculino. Os sintomas mais comuns foram febre (93,6%), tosse seca (79,8%) e dispneia (75,7%). Do total de pacientes analisados, 573 (63,3%) tinham no mínimo uma comorbidade como hipertensão (30,7%), diabetes (27,0%) ou doença cardiovascular (16,8%).

Com relação aos valores laboratoriais na admissão, as anormalidades mais frequentes foram as elevadas taxas de lactato desidrogenase e proteína C-reativa em mais de 90,0% dos pacientes, e a diminuição de linfócitos em 42,9% destes. A mediana para o tempo de permanência no hospital para o grupo positivo para RT-PCR foi de 4 dias, enquanto nos pacientes não positivados foi de 3 dias, e aqueles que foram admitidos em UTI foi de 8 dias. Do geral 146 pacientes (16,1%) foram transferidos para UTI e 124 pacientes (13,7%) morreram por COVID-19 no período da hospitalização. A taxa de mortalidade foi maior nos indivíduos de 70 anos ou mais de idade (31,1%), que testaram positivo no RT-PCR (21,5%), que foram admitidos em UTI (50,0%), receberam ventilação invasiva (84,1%) e com severidade grave (58,0%).

Desta forma, os resultados obtidos evidenciaram que pacientes mais velhos, com comorbidades, que testaram positivo no RT-PCR, admitidos em UTI e com maior gravidade, ficaram mais tempo hospitalizados e tiveram pior desfecho.

Chegando no Brasil, onde o primeiro paciente brasileiro com diagnóstico confirmado de COVID-19 surge em 26 de fevereiro de 2020, no Hospital Israelita

Albert Einstein (HIAE), quase 3 meses após o primeiro caso diagnosticado na China, Teich *et al.* (2020), iniciam um estudo retrospectivo, de centro único, incluindo todos os casos com confirmação laboratorial de COVID-19 do HIAE, em São Paulo - SP, no período entre 26 de fevereiro à 25 de março de 2020.

Com o objetivo de descrever as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, utilizando os dados obtidos nos prontuários eletrônicos dos pacientes, tanto dos pacientes internados quanto dos ambulatoriais. Os dados coletados incluíam informações demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas, e foram anonimizados para que os pacientes não pudessem ser identificados.

As características demográficas incluíam idade, sexo, tabagismo, peso e índice de massa corporal (IMC). As informações clínicas incluíam história pregressa, histórico de viagens e exposição, sinais, sintomas, doenças de base, uso contínuo de medicamentos e medidas terapêuticas (terapia antiviral, corticoterapia, suporte respiratório e terapia de reposição renal). A duração da doença desde o início dos sintomas e o tempo de permanência no hospital (TPH) e na Unidade de Terapia Intensiva também foram documentados.

O diagnóstico da COVID-19 foi realizado de acordo com as orientações provisórias da Organização Mundial de Saúde (OMS), e com resultado positivo da reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) de amostras de swab nasais e faríngeos. Dentre os 510 pacientes selecionados para esse estudo, 34,4% tinham história recente de viagens internacionais, e 5,7% tinham estado em uma mesma festa de casamento na Bahia e 184 (61,1%) pacientes tinham história de contato próximo com um caso positivo ou suspeito de COVID-19.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,9%), e a média de idade foi  $40 \pm 13,6$  anos. Apenas 0,6% dos pacientes tinham menos de 11 anos, e 6,5% tinham mais de 65 anos. Com relação aos sintomas, febre estava presente em apenas 15,6% dos pacientes na admissão, mas 67,5% tinham história relatada de febre, seguida de congestão nasal (42,4%), tosse (41,6%) e mialgia ou artralgia (36,3%). A duração média dos sintomas foi de 2,8 dias entre os pacientes internados ou não.

Considerando todos os pacientes incluídos, 20,2% apresentavam pelo menos uma comorbidade, no entanto, essa taxa foi muito maior no grupo hospitalizado (50,0%) quando comparado ao não hospitalizado (15,2%), onde as comorbidades mais comuns foram hipertensão e diabetes. Sobre os achados radiológicos, nas

radiografias realizadas, 24,3% apresentaram alguma alteração, enquanto 93,6% das tomografias computadorizadas (TC) mostraram resultados anormais, com padrões mais comuns na TC de tórax de opacidade em vidro fosco (84,6%) e consolidações bilaterais irregulares (79,5%).

Já, os achados laboratoriais na admissão, apresentavam linfocitopenia em 76,3% dos pacientes, trombocitopenia em 25,9% e leucopenia em 21,5%. A maioria dos pacientes apresentou níveis elevados de proteína C-reativa e lactato desidrogenase. Como tratamento, a maioria dos pacientes recebeu antibioticoterapia intravenosa (84,7%), 45,8% receberam cloroquina e 31,9%, oseltamivir. A oxigenoterapia foi necessária em 44,4% dos pacientes hospitalizados, destes 23,6% demandaram ventilação mecânica (18,1% invasiva e 5,6% não invasiva) e em apenas um caso foi utilizada a ECMO. Considerando os pacientes admitidos na UTI, a ventilação mecânica invasiva foi necessária em 65,0% deles.

Durante a internação hospitalar, a maioria dos pacientes foi diagnosticada com pneumonia (58,3%), seguida de lesão renal aguda (9,7%) e síndrome do desconforto respiratório agudo (8,3%). O período médio de internação foi 9 dias; considerando apenas os pacientes que necessitaram de cuidados intensivos, o tempo médio de permanência na UTI foi de 15,25 dias, e o tempo médio total de internação foi de 22 dias, ao passo que, para os pacientes que não necessitaram de UTI, o tempo médio de internação foi de 7 dias.

Apenas um paciente morreu nesta série, representando taxa de mortalidade de 1,38%. A prevalência de doenças crônicas foi muito maior no grupo de pacientes hospitalizados (50,0%) em relação ao dos não hospitalizados (15,2%). Essa prevalência foi ainda maior no subgrupo admitido na UTI (80,0%). A média de idade dos pacientes hospitalizados foi superior à dos não hospitalizados (51,8 anos versus 38,6 anos) e a necessidade de hospitalização aumentou com a idade (7,8% para pacientes entre 12 e 49 anos, 33,8% entre 50 e 64 anos e 45,5% para maiores de 65 anos).

Nessa série de casos brasileiros, a internação foi necessária em 72 (14,1%) pacientes, e 20 deles demandaram cuidados intensivos, representando 27,8% do total de internações, sendo um número muito superior quando comparada ao estudo da série chinesa de Guan *et al.* (2020), no qual apenas 5,0% necessitaram de UTI. A ventilação mecânica invasiva foi necessária em 65,0% dos pacientes da UTI (18,1% do total de internações), ao passo que 20,0% foram tratados com ventilação mecânica

não invasiva. Três pacientes (15,0% dos pacientes internados na UTI) apresentaram lesão renal aguda com necessidade de terapia renal substitutiva contínua, onde entre estes, apenas um apresentava doença renal crônica.

Devido a permanência de muitos pacientes no hospital no momento do encerramento da coleta de dados e desfechos desconhecidos, os dados referentes aos desfechos clínicos no momento da análise foram censurados. Ao final deste estudo, em 25 de março de 2020, dentre os 2.433 pacientes com COVID-19 confirmada no Brasil, 32,0% (769) tinham sido diagnosticados no HIAE.

Em outra coorte prospectiva brasileira, Leal *et al.* (2020), buscaram descrever as características clínicas, virológicas e da história natural (incluindo hospitalização e óbitos) da infecção pelo SARS-CoV-2 entre pacientes identificados na atenção primária. 2073 indivíduos de ambos os sexos, moradores do município de São Caetano do Sul – SP, com 12 anos ou mais, com suspeita de sintomas de COVID-19 foram recrutados por meio da plataforma eletrônica do programa Corona São Caetano (página da internet ou ligação telefônica), no período entre 13 de abril e 13 de maio de 2020.

Essa plataforma multimídia oferecia atendimento clínico a pacientes com síndrome gripal e suspeita de COVID, possibilitando serem triados e orientados em relação às suas necessidades clínicas e testados, sem precisar sair suas casas ou ir a estabelecimentos de saúde, a menos que estivessem gravemente doentes. Eles foram convidados a preencher um questionário de triagem inicial que incluía dados sociodemográficos; informações sobre o tipo, início e duração dos sintomas; e contatos recentes.

Todos os pacientes com suspeita de sintomas de COVID-19 que atenderam aos critérios de “caso suspeito” identificados pelo programa foram testados com teste RT-PCR de amostras nasofaríngeas para SARS-CoV-2, sendo os casos positivos acompanhados por até 14 dias por telefone, com o objetivo de avaliar a evolução clínica e nos casos de desenvolvimento de doença grave, eles foram encaminhados para serviços de atenção secundária.

Como resultados, um total de 1.048 pacientes selecionados e suspeitos de COVID-19 foram testados com RT-PCR para SARS-CoV-2, dos quais 444 (28,0%) foram positivos. Entre o grupo RT-PCR negativo, apenas 604 participantes retornaram para ser submetidos a testes sorológicos, onde 8,6% foram soropositivos, e a outra parte de pacientes RT-PCR negativos não pode ser testada devido a motivos como

apresentação de sintomas, perdas de contatos ou recusas ao teste. Havia proporcionalmente mais homens nos grupos RT-PCR positivo e soropositivo em comparação com o grupo soronegativo. As comorbidades foram em sua maioria semelhantes, com 92,0% de doenças cardiovasculares e 5,0% de diabetes mellitus, embora a doença respiratória crônica tenha sido menos frequente naqueles que testaram RT-PCR positivo.

Destaca-se, nesse estudo, a coleta de um dado demográfico não avaliado nos outros estudos dessa comparação, que foi o nível de escolaridade, onde 55,0% dos pacientes RT-PCR negativos/soronegativos tinham ensino superior completo em comparação com 35,0% dos pacientes RT-PCR positivos ( $p < 0,001$ ), e essa menor escolaridade entre os casos positivos sugere que, em São Caetano do Sul, o risco de exposição à COVID-19 segue um gradiente socioeconômico, consistente com outros achados do Brasil.

Os sintomas mais frequentes entre os pacientes com RT-PCR positivos e soropositivos (grupo COVID) foram cefaleia (82,0% e 75,0%), mialgia (80,0% e 80,0%), tosse (77,0% e 63,0%), fadiga (77,0% e 79,0%), anosmia (56,0% e 63,0%), respectivamente. Sintomas do trato respiratório superior (coriza, nariz entupido, ageusia e anosmia) foram mais frequentes em pessoas mais jovens, e os sintomas foram semelhantes em homens e mulheres. As razões de chances (Odds Ratio – OR), entre os pacientes RT-PCR positivos com os pacientes soropositivos, relacionadas aos sintomas identificados na pesquisa foram maiores para anosmia [OR 3,3 com Intervalo de Confiança de 95% (IC - 95%) de 2,6 a 4,4], febre (OR 3,0, IC - 95% de 2,4 a 3,9) e ageusia (OR 2,9, IC - 95% de 2,3 a 3,8), além de outros sintomas menos expressivos. Diante disso, este estudo foi importante por ter identificado anosmia, ageusia, febre autorreferida, mialgia e anorexia como os sintomas com maior valor no diagnóstico diferencial da COVID-19 na atenção primária.

Diante do exposto, os dados apresentados dessas pesquisas iniciais da pandemia da COVID-19 possibilitaram traçar o perfil epidemiológico e as principais características clínicas, laboratoriais e de imagens, além de abordagens de tratamentos e desfechos clínicos, possibilitando a determinação de medidas mais assertivas para controle da disseminação, da triagem diagnóstica, tratamento e prevenção dessa emergência global em saúde pública, sendo estas pesquisas apresentadas e organizadas sistematicamente no Quadro 1, para melhor visualização e facilitação das análises dos dados apresentados.

**Quadro 1** - Características epidemiológicas clínicas, laboratoriais, de imagens e tratamentos da COVID-19.

Qualis	Autor/ano	Objetivo	Tipo de estudo	Período do estudo	Amostra	Principais achados
A1	Huang, C. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, radiológicas, tratamentos e desfechos dos pacientes com a COVID-19 e comparar os achados entre os pacientes da UTI e pacientes não-UTI em Wuhan, China.	Coorte prospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>16/12/2019 à 02/01/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>41 casos</li> <li>Hospitalizados</li> <li>Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 49,0 anos (IIQ 41,0 – 58,0)</li> <li>73,0% sexo masculino</li> <li>66,0% Exposição ao mercado Huanan</li> <li>32,0% com comorbidades (DM 20,0%, HAS 15,0% e DCV 15,0%)</li> <li>Sintomas: febre (98%), tosse (76,0%), mialgia ou fadiga (44,0%) e dispneia (55,0%)</li> <li>63,0% Linfopenia</li> <li>98,0% Pneumonia bilateral</li> <li>29,0% SDRA</li> <li>69,0% UTI</li> </ul>
A1	Chen, N. <i>et al.</i> (2020)	Explorar de forma abrangente as características epidemiológicas e clínicas de pacientes confirmados em Wuhan, China.	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>01/01/2020 à 20/01/2020</li> <li>Acompanhados até 25/01/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>99 casos</li> <li>Hospitalizados</li> <li>Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Média 55,0 anos (DP ± 13,1)</li> <li>68,0% sexo masculino</li> <li>49,0% Exposição ao mercado Huanan</li> <li>51,0% com comorbidades (40,0% DCV + cerebrovasculares)</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas: febre (83,0%), tosse (8,02%), mialgia (11,0%) e dispneia (31,0%)</li> <li>• 35,0% Linfopenia</li> <li>• 86,0% ↑ PCR</li> <li>• 75,0% Pneumonia bilateral</li> <li>• 17,0% SDRA</li> <li>• 4,0% UTI</li> </ul>
A1	Wang, D. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características clínicas de pacientes hospitalizados com pneumonia pelo SARS-CoV-2 e comparar os casos graves com casos não graves.	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 01/01/2020 à 28/01/2020</li> <li>• Acompanham ento até 03/02/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 138 casos</li> <li>• Hospitalizados</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Faixa etária 22 a 92 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 56,0 anos (IIQ 42 – 68)</li> <li>• 54,3% sexo masculino</li> <li>• 8,7% Exposição ao mercado Huanan</li> <li>• 46,4% com comorbidades (HAS 31,2%; DM 10,1%; DCV 14,5% e Câncer 7,2%)</li> <li>• Sintomas: febre (98,6%), tosse (59,4%), fadiga (69,6%), mialgia (34,8%) e dispneia (31,2%)</li> <li>• 70,3% Linfopenia</li> <li>• 58,0% ↑ tempo de protrombina</li> <li>• 39,9% ↑ LDH</li> <li>• 100,0% Pneumonia bilateral</li> <li>• 61,1% SDRA</li> <li>• 26,1% UTI (idade mediana de 66 anos [IIQ 57-78])</li> </ul>

A1	Guan, W. et al. (2020)	Descrever as características clínicas da COVID-19 em pacientes hospitalizados e ambulatoriais em várias regiões da China.	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11/12/2019 a 29/01/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.099 casos</li> <li>• Hospitalizados</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Faixa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 47 anos (IIQ 35 – 58)</li> <li>• 3,5% profissionais de saúde</li> <li>• 1,9% história de contato com animais selvagens</li> <li>• 43,9% residentes de Wuhan</li> <li>• 72,3% contato com residentes de Wuhan</li> <li>• 31,3% visitaram Wuhan</li> <li>• 25,9% sem contatos e sem visitas com infectados</li> <li>• 49,1% sexo masculino</li> <li>• 23,7% com comorbidades (HAS e DPOC)</li> <li>• Sintomas: febre (43,8%), tosse (67,8%), náusea ou vômito (5,0%) e diarreia (3,9%)</li> <li>• 83,2% Linfopenia</li> <li>• 36,2% Trombocitopenia</li> <li>• 33,7% Leucopenia</li> <li>• 56,4% opacidade em vidro fosco</li> <li>• 51,8% sombreamento irregular bilateral</li> <li>• 58,0% antibioticoterapia</li> <li>• 35,8% oseltamivir</li> </ul>
----	------------------------	---	----------------------	---	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• 41,3% oxigenioterapia</li> <li>• 6,1% VMI</li> </ul>
A1	Song, F. <i>et al.</i> (2020)	Investigar e avaliar os achados clínicos, laboratoriais e de imagem da pneumonia emergente do novo coronavírus 2019 (2019-nCoV) em humanos.	Coorte Retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20/01/2020 à 27/01/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 51 casos</li> <li>• Ambos os sexos com</li> <li>• Faixa etária de 16 a 76 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Média 49 anos ((DP ± 16,0)</li> <li>• 98,0% contatos com moradores de Wuhan</li> <li>• 49,0% sexo masculino</li> <li>• 22,0% com comorbidades (DM e HAS)</li> <li>• Sintomas: febre (96,0%), tosse (47,0%), mialgia/fadiga (31,0%), dor de cabeça e tontura (16,0%) e diarreia (10,0%)</li> <li>• 65,0% Linfopenia</li> <li>• 80,0% ↑ PCR</li> <li>• 77,0% Opacidade em vidro fosco</li> </ul>
A1	Xu, X. <i>et al.</i> (2020)	Estudar as características clínicas de pacientes na província de Zhejiang, na China, infectados pelo SARS-Cov-2	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 01/01/2020 à 26/01/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 62 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• 40,0% dos 19 aos 40 anos</li> <li>• 53,0% dos 41 a 65 anos</li> <li>• 3,0% ≥ 65 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 41 anos (IIQ 32 – 52)</li> <li>• 100,0% contatos com infectados</li> <li>• 56,0% sexo masculino</li> <li>• 32,0% com comorbidades (HAS 8,0% e doença hepática 11,0%)</li> <li>• Sintomas: febre (77,0%), tosse (81,0%), expectoração (56,0%), dor de cabeça (34,0%), mialgia/fadiga (52,0%) e dispneia (3,0%)</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31,0% Leucopenia</li> <li>• 42,0% Linfopenia</li> <li>• 16,0% ↑ AST</li> <li>• 85,0% Achados radiológicos bilaterais</li> <li>• 89,0% Terapia antiviral (lopinavir, ritonavir, umifenovir)</li> <li>• 45,0% Antibioticoterapia</li> <li>• 26,0% Corticoideterapia</li> </ul>
A1	Xu, Y. <i>et al.</i> (2020)	Investigar as características clínicas e de imagem da tomografia computadorizada (TC) na nova pneumonia por coronavírus causada por SARS-CoV-2.	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Janeiro a fevereiro de 2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Faixa etária de 3 a 85 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Média 43,9 anos (DP ± 16,8)</li> <li>• 58,0% sexo masculino</li> <li>• Sintomas: febre (86,0%), tosse (40,0%), mialgia (16,0%), expectoração (14,0%), dor de cabeça (10,0%), fadiga (16,0%), dor de garganta (8,0%) e dispneia (8,0%) e desconforto gastrointestinal (2,0%)</li> <li>• 28,0% Leucopenia</li> <li>• 42,0% Linfopenia</li> <li>• 52,0% ↑ PCR</li> </ul>
A1	Tian, S. <i>et al.</i> (2020)	Fornecer análise de dados sobre as características dos pacientes com infecção confirmada por COVID-19 em Pequim e desvendar a proporção dos casos graves	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20/01/2020 à 10/02/2020.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 262 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 47,5 anos (IIQ 1 - 94)</li> <li>• 26,0% estiveram em Wuhan</li> <li>• 50,0% sexo masculino</li> </ul>

		para os casos comuns (leves, assintomáticos e sem pneumonia).			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faixa etária dos 6 meses a 94 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas: febre (82,1%), tosse (45,8%), fadiga (26,3%)</li> <li>• 17,6% casos graves + suporte de oxigênio</li> <li>• 73,3% casos leves</li> <li>• 4,2% casos sem pneumonia</li> <li>• 5,0% casos assintomáticos</li> </ul>
A1	Yang, W. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características clínicas e manifestações das imagens radiológicas dos pacientes com COVID-19 e analisar as diferenças entre pacientes com ou sem histórico de exposição na província de Hubei.	Coorte retrospectiva multicêntrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17/01/2020 à 20/02/2020</li> <li>• acompanhados até 15/02/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 149 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Média 45,1 anos (DP ± 13,4)</li> <li>• 49 casos tiveram contatos com infectados</li> <li>• 54,4% sexo masculino</li> <li>• 34,9% com comorbidades (DCV + cerebrovasculares 18,8%)</li> <li>• Sintomas: febre (76,5%), tosse (58,4%), expectoração (32,2%)</li> <li>• 24,2% Leucopenia</li> <li>• 35,6% Linfopenia</li> <li>• 55,0% ↑ PCR</li> <li>• 89,9% oxigenioterapia</li> <li>• 94,0% Terapia antiviral</li> <li>• 22,8% Antibioticoterapia</li> <li>• 12,8% Imunoglobulina</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,4% Corticoideterapia</li> </ul>
A1	Wu, J. <i>et al.</i> (2020)	Relatar as características clínicas dos casos importados da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) na província de Jiangu.	Retrospectivo Multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22/01/2020 a 14/02/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Faixa etária dos 4 aos 65 anos ou mais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 46,1 anos (IIQ 30,7 – 61,5)</li> <li>• 48,7% sexo masculino</li> <li>• 47,5% com comorbidades (cardiovasculares + cerebrovasculares 31,3%)</li> <li>• Sintomas: febre (78,8%), tosse (63,8%)</li> <li>• 45,0% Leucopenia</li> <li>• 32,5% Linfopenia</li> <li>• 77,5% ↑ PCR</li> <li>• 21,3% ↑ LDH</li> <li>• 73,8% ↑ Sedimentação de eritrócitos</li> <li>• 68,8% achados radiológicos anormais</li> <li>• 100,0% Terapia antiviral (ribavirin)</li> <li>• 100,0% Antibioticoterapia (moxifloxacino)</li> <li>• 43,8% VMNI</li> </ul>
A1	Xu, X. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características clínicas e de imagens das tomografias computadorizadas (TC) de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e acompanhar as alterações das	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 23/01/2020 e 04/02/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 50 anos (IIQ 18 – 86)</li> <li>• 96,0% exposição no mercado de Wuhan</li> <li>• 43,3% sexo masculino</li> </ul>

		imagens após poucos dias de adoecimento.				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50,0% com comorbidades (HAS 17,0%)</li> <li>• Sintomas: febre (78,0%), tosse (63,0%), expectoração (12,0%), dor de garganta (26,0%), mialgia (28%), fadiga (21,0%)</li> <li>• 42,0% ↑ PCR</li> <li>• 21,0% Leucopenia</li> <li>• 59,0% Achados radiológicos bilaterais</li> <li>• 72,0% opacidades em vidro fosco</li> </ul>
A1	Richardson, S. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características clínicas e desfechos de pacientes com COVID-19 hospitalizados no sistema de saúde nos Estados Unidos.	Serie de casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 01/03/2020 à 04/04/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5700 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 63 anos (IIQ 52 - 75)</li> <li>• 60,3% sexo masculino</li> <li>• Comorbidades: HAS (56,6%), Obesidade (41,7%) e Diabetes (33,8%)</li> <li>• Sintomas: febre (30,7%), taquipneia (17,3%), dispneia (27,8%)</li> <li>• 60,0% Linfopenia</li> <li>• 58,4% ↑ AST</li> <li>• 39,0% ↑ ALT</li> <li>• 14,2% UTI</li> <li>• 12,2% VMI</li> <li>• 3,2% terapia de substituição renal</li> </ul>

A2	Allameh, S. <i>et al.</i> (2020)	Relatar as características clínicas e desfechos dos pacientes internados com COVID-19 admitidos no Hospital Imam Komeini no Irã.	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20/02/2020 à 17/03/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 905 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Média 56,9 anos (DP ± 15,7)</li> <li>• 61,8% sexo masculino</li> <li>• 63,3% com comorbidades (HAS 30,7%; DM 27,0%; DCV 16,8%)</li> <li>• Sintomas: febre (93,6%), tosse (79,8%), dispneia (75,7%)</li> <li>• 90,0% ↑ PCR</li> <li>• 90,0% ↑ LDH</li> <li>• 42,9% Linfopenia</li> <li>• 16,1% UTI</li> </ul>
A2	Leal, F. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características clínicas, virológicas e da história natural da infecção pelo SARS-CoV-2 entre pacientes identificados na atenção primária, moradores do município de São Caetano do Sul – SP, Brasil.	Coorte prospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13/04/2020 à 13/05/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1048 casos</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Ambulatoriais</li> <li>• Faixa etária ≥ 12 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 39,0% sexo masculino</li> <li>• 28,0% RT - PRC (+)</li> <li>• 8,6% soropositivo / RT-PCR (-)</li> <li>• Maioria dos infectados tinha baixa escolaridade</li> <li>• Comorbidades: 92,0% DCV; 5,0% DM</li> <li>• Sintomas: dor de cabeça (82,0%), mialgia (80,0%), tosse (77,0%), fadiga (77%) e anosmia (56%)</li> <li>• OR: Anosmia 3,3 chances de RT-PCR (+)</li> <li>• OR: Febre 3,0 chances de RT-PCR (+)</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: Ageusia 2,9 chances RT-PCR (+)</li> </ul>
B1	Teich, V. <i>et al.</i> (2020)	Descrever as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 internados e laboratoriais do hospital Albert Einstein em São Paulo – SP, Brasil.	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 26/02/2020 à 25/03/2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 510 casos</li> <li>Ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Média 40 anos (DP ± 13,6)</li> <li>• 61,1% contato com infectado ou suspeito</li> <li>• 34,4% história de viagem internacional</li> <li>• 56,9% sexo masculino</li> <li>• 20,2% com comorbidades (50,0% hospitalizados)</li> <li>• Sintomas: febre (15,6%), congestão nasal (42,4%), tosse (41,6%), mialgia (36,3%)</li> <li>• 21,5% Leucopenia</li> <li>• 76,3% Linfopenia</li> <li>• 25,9% Trombocitopenia</li> <li>• 74,6% ↑ PCR</li> <li>• 57,1% ↑ LDH</li> <li>• 24,3% Achados radiológicos anormais bilaterais</li> <li>• 84,6% Opacidades em vidro fosco</li> <li>• 31,9% Terapia antiviral (oseltamivir)</li> <li>• 45,8% Cloroquina</li> <li>• 84,7% Antibioticoterapia</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• 44,4% Oxigenioterapia</li> <li>• 18,1% VMI e 5,6% VMNI</li> </ul>
B3	Liu, K. <i>et al.</i> (2020)	Investigar manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais, de imagem e tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 internados nos departamentos respiratórios de 9 hospitais terciários da província de Hubei.	Coorte retrospectiva	• 0/12/2019 a 24/01/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 137 pacientes</li> <li>• Ambos os sexos</li> <li>• Faixa etária de 20 a 83 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana de 57 anos (IIQ 20 – 83)</li> <li>• Média 49 anos ((DP ± 16,0)</li> <li>• 44,5% sexo masculino</li> <li>• 50,4% residentes de Wuhan</li> <li>• Sintomas: febre (81,8%), tosse (48,2%), mialgia/fadiga (32,1%) e dispneia (19,0%)</li> <li>• 72,3% Linfopenia</li> <li>• 84,7% Comprometimento pulmonar bilateral</li> <li>• 76,6% Terapia antiviral</li> <li>• 86,9% Antibioticoterapia</li> <li>• 29,2% Corticoideterapia</li> <li>• 32,1% Terapia com imunoglobulinas</li> <li>• 86,9% Uso suporte ventilatório</li> </ul>

**Legenda:** UTI: unidade de terapia intensiva; SARS-CoV-2: coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; COVID-19: doença do coronavírus de 2019; TC: tomografia computadorizada; PCR: proteína C-reativa; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real; IIQ: intervalo interquartil; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCV: doença cardiovascular; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; DP: desvio padrão; ↑: elevação/aumento; LDH: lactato desidrogenase; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VMI: ventilação mecânica invasiva; VMNI: ventilação mecânica não-invasiva; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Com base nessas pesquisas desenvolvidas, também foi possível identificar algumas lacunas científicas importantes que precisam ser apontadas, possibilitando que novas pesquisas possam vir a suprir ou corrigir algumas dessas limitações, contribuindo com resultados mais confiáveis e significativos para maior entendimento dessa doença emergente. Inicialmente percebe-se que estudos com amostras maiores são necessários visto o potencial patogênico da COVID-19 e suas diferentes características clínicas, com fundamental atenção as faixas etárias das crianças e adolescentes.

Além disso, estudos com um maior tempo de acompanhamento ou de longo prazo possibilitarão a melhor identificação dos fatores de risco, história natural da doença e de desfechos clínicos mais precisos, resultando provavelmente em indicadores de alta hospitalar e mortalidade confiáveis. Apesar da inclusão dos casos confirmados de COVID-19 por teste laboratorial (RT-PCR) nesses estudos, é importante identificar e avaliar os casos assintomáticos e/ou leves com estudos com níveis específicos de gravidade como critério, além de utilizar outras ferramentas de diagnóstico, como a tomografia computadorizada, com o intuito de minimizar os casos não identificados, o que pode interferir diretamente nos índices estatísticos dessa doença.

## 3.2 COVID LONGA (LONG COVID)

### 3.2.1 Definição e condições pós-COVID-19

A rápida disseminação da pandemia de infecção por SARS-CoV-2 necessitou de uma resposta rápida dos centros de pesquisas em torno do mundo e levou à coleta e descrição de uma quantidade significativa de dados observacionais abordando as características epidemiológicas e clínicas, patogênese e complicações de pacientes com COVID-19 na fase aguda da doença. Por outro lado, as evidências sobre a história clínica da COVID-19 após a fase aguda ainda são muito limitadas e pouco se sabe sobre os resultados a médio e longo prazo (Huang *et al.*, 2021).

Algumas pessoas que foram infectadas com o vírus que causa a COVID-19 podem experimentar efeitos a longo prazo dessa infecção, conhecidos como condições pós-COVID (CPC) ou COVID longa (Long COVID). Essas condições pós-COVID vêm sendo chamadas por muitos nomes, incluindo: COVID de longa duração, COVID de longa distância, COVID-19 pós-aguda, sequelas pós-aguda da infecção por SARS-CoV-2 (PASC), efeitos a longo prazo da COVID e COVID crônica (CDC, 2022).

Em setembro de 2020, e em resposta às solicitações dos Estados Membros, a unidade de Classificação e Terminologias da OMS criou os códigos da Classificação Internacional de Doenças 10 (CID-10) e CID-11 para a condição pós-COVID-19 para poder documentar ou sinalizar condições que ocorrem nesse contexto. Em particular, a necessidade de desambiguação entre doença aguda, efeitos tardios ou curso prolongado levou à formulação neutra “pós-COVID”. Este termo não antecipa nenhum vínculo etiopatológico e deixa espaço para vincular qualquer condição a uma COVID aguda anterior (WHO, 2022b).

Logo em seguida, em 18 de dezembro de 2020, foi publicada uma diretriz rápida da COVID-19 desenvolvida em conjunto pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) e colaboradores, que abrange a identificação, avaliação e gerenciamento dos efeitos de longo prazo da COVID-19, geralmente descritos como COVID longa, que é continuamente revisada e atualizada em resposta às evidências emergentes.

Este instituto definiu várias fases dos sintomas da COVID-19. Essas incluem:

- COVID-19 aguda - que inclui os sinais e sintomas de até 4 semanas após o início da doença
- COVID-19 sintomática em curso - para sinais e sintomas entre 4 e 12 semanas após o início da doença
- Síndrome pós-COVID-19 - para sinais e sintomas desenvolvidos durante ou após uma infecção consistente com COVID-19, continuada por mais que 12 semanas e não explicada por um diagnóstico alternativo
- COVID Longa, que inclui ambas “COVID-19 sintomática em curso” e “Síndrome pós-COVID-19”.

Desse modo, essa diretriz recomenda que o termo “COVID longa” seja comumente usado para descrever sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após a COVID-19 aguda, incluindo tanto a COVID-19 sintomática em curso (de 4 a 12 semanas) quanto a síndrome pós-COVID-19 (12 semanas ou mais) até o momento atual das pesquisas (NICE, 2022).

Com o objetivo de superar as controvérsias sobre as diferentes nomenclaturas para as condições após a COVID aguda, recentemente Soriano *et al.* (2022) identificaram domínios e variáveis a serem incluídos em uma definição padronizada de caso clínico de condição pós-COVID-19 (nome proposto pelo código de diagnóstico U09 do CID-10 da OMS) através de um processo Delphi liderado pela OMS, onde 14

domínios e 45 itens foram avaliados em duas rodadas para criar a seguinte definição de consenso final para adultos:

A condição pós-COVID-19 ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Os sintomas comuns incluem fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva (outros sintomas estão listados no apêndice e na literatura publicada), e geralmente têm um impacto no funcionamento diário. Os sintomas podem ser um novo início após a recuperação inicial de um episódio agudo de COVID-19 ou persistir desde a doença inicial. Os sintomas também podem flutuar ou recair ao longo do tempo. Uma definição separada pode ser aplicável para crianças (SORIANO et al., 2022, p. e105, tradução nossa).

### 3.2.2 Sintomas persistentes pós-COVID-19

Os sintomas pós-alta da infecção pelo SARS-CoV-2 também estão sendo correlacionados e previstos a partir dos surtos anteriores de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003 e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2012. Uma meta-análise de 28 estudos de acompanhamento descobriu que um quarto dos hospitalizados sobreviventes de SARS e MERS reduziram a função pulmonar e a capacidade de exercício após 6 meses da alta hospitalar. Em 1 ano, foram observados transtorno de estresse pós-traumático, depressão e ansiedade e redução da qualidade de vida. Estudos sugerem que o impacto do COVID-19 provavelmente será semelhante (Ahmed *et al.*, 2020; Halpin *et al.*, 2021).

Diante disso, estes estudos acreditam que, a longo prazo, um número significativo de pacientes com COVID-19 sofrerá de comprometimento da função pulmonar, anormalidades residuais do parênquima pulmonar, diminuição da capacidade física, perda de massa muscular, ansiedade, depressão, déficits cognitivos, transtorno de estresse pós-traumático, fadiga e mau estado de saúde.

Em um estudo prospectivo observacional de acompanhamento de 3 meses de sobreviventes da COVID-19 após alta no Wuhan Union Hospital, na China, Liang *et al.* (2020) avaliaram sintomas persistentes, alterações dinâmicas dos anticorpos contra o SARS-CoV-2, função pulmonar e tomografia computadorizada de alta resolução pulmonar de 76 sobreviventes com idade média de  $41,3 \pm 13,8$  anos e 72,0% eram do sexo feminino.

Durante o seguimento nos 3 meses após a alta hospitalar, 20,0% dos pacientes apresentaram febre, 60,0% queixaram-se de tosse, 43,0% tiveram aumento da produção de escarro, 62,0% tiveram atividade de aperto no peito e palpitações, 60,0% dos pacientes queixaram-se de fadiga e 26,0% dos pacientes apresentaram diarreia. Os piores níveis séricos de troponina I durante a doença aguda mostraram alta correlação com o sintoma de fadiga após a alta hospitalar ( $r = 0,782$ ;  $P = 0,008$ ). A baixa contagem de linfócitos durante a doença aguda também mostrou correlação significativa com os sintomas de aperto no peito ( $r = -0,285$ ;  $P = 0,027$ ) e palpitações ao esforço ( $r = -0,363$ ;  $P = 0,004$ ) dos pacientes após 3 meses da alta hospitalar.

Na Itália, Carfi, Bernabei e Landi (2020) avaliaram os sintomas persistentes de 143 pacientes que receberam alta hospitalar após a recuperação do COVID-19. A média de idade foi de  $56,5 \pm 14,6$  anos (variação de 19 a 84 anos), onde 37,0% eram mulheres. Os pacientes foram avaliados em média  $60,3 \pm 13,6$  dias após o início do primeiro sintoma de COVID-19, sendo que no momento da avaliação, apenas 12,6% estavam completamente livres de qualquer sintoma relacionado à COVID-19, enquanto 32,0% apresentavam 1 ou 2 sintomas e 55,0% tinham 3 ou mais. Esse estudo mostrou que uma alta proporção de indivíduos relatou fadiga (53,1%), dispneia (43,4%), dor nas articulações (27,3%) e dor torácica (21,7%) como sintomas persistentes.

Suárez-Robles *et al.*, (2020), em um estudo observacional e descritivo, incluindo 134 pacientes com alta por COVID-19, realizado pelo Grupo de Trabalho COVID-19 do Hospital Clínico San Carlos, na França, buscaram identificar os principais sintomas após 90 dias da alta hospitalar através de uma entrevista estruturada, por meio de um "checklist" que incluía sintomas desse período. Dos 134 pacientes pesquisados, a média de idade foi de  $58,53 \pm 18,53$  anos, sendo 62 homens (46,3%) e 72 mulheres (53,7%).

Entre as manifestações clínicas avaliadas nos 90 dias após a alta hospitalar, os sintomas mais referidos foram fadiga em 54,5%, dispneia em 40,3%, perda de peso em 37,7%, perda de apetite em 26,7%, tosse em 26,1%, anosmia em 26,1%, dor de cabeça em 24,6% e palpitações em 21,6%. Já com relação aos sintomas psicológicos avaliados, observou-se que 43,4% dos pacientes relataram sintomas relacionados à ansiedade.

Em outro estudo de centro único, Garrigues *et al.* (2020) avaliaram os sintomas persistentes pós-alta e a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes que

estiveram internados em uma unidade de COVID do Hospital Beaujon, em Clichy na França, onde após uma média de 110,9 dias após a admissão hospitalar, 120 pacientes responderam ao questionário pós-alta por telefone, e os sintomas persistentes mais frequentemente relatados foram fadiga (55,0%), dispneia (42,0%), perda de memória (34,0%), distúrbios de atenção (28,0%) e distúrbios do sono (30,8%). A perda de cabelo foi relatada por 20,0% dos pacientes, incluindo 20 mulheres e 4 homens.

Halpin *et al.* (2021), em uma amostra intencional de 100 sobreviventes que receberam alta de um grande hospital universitário (Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, um dos maiores hospitais da Europa), avaliaram os sintomas e impacto na vida diária 4 a 8 semanas após a alta, usando uma ferramenta de triagem telefônica especializada. Os participantes estavam entre 29 e 71 dias (média de 48 dias) após a alta hospitalar. Trinta e dois participantes necessitaram de tratamento em unidade de terapia intensiva (grupo UTI) e 68 foram atendidos em enfermarias hospitalares sem necessidade de cuidados em UTI (grupo enfermaria).

A prevalência de problemas mais comuns relatados após COVID-19, em pacientes que receberam alta hospitalar, foram a fadiga em 72,0% dos participantes no grupo de UTI e 60,3% no grupo de enfermaria, falta de ar em 65,6% no grupo UTI e 42,6% no grupo enfermaria, e sofrimento psicológico em 46,9% no grupo UTI e 23,5% no grupo enfermaria. Foi identificado também nesse estudo uma queda clinicamente significativa na qualidade de vida dos pacientes, relatada em 68,8% no grupo UTI e em 45,6% no grupo enfermaria.

Já em um estudo longitudinal na Suíça, Nehme *et al.* (2021) descreveram a evolução e persistência dos sintomas da COVID-19 em pacientes ambulatoriais em Genebra, do dia 1 ao dia 30 a 45 após o diagnóstico. Foram incluídos 669 pacientes com média de idade de  $42,8 \pm 13,7$  anos, 60,0% eram mulheres, 24,6% eram profissionais de saúde e 68,8% não tinham fatores de risco subjacentes, e com sintomas diversos ao longo do tempo, onde tosse e perda de paladar ou olfato eram comuns no início do curso clínico. Com uma média de 43 dias do diagnóstico, pelo menos 32,0% do total de pacientes deste estudo relatou um ou mais sintomas, dos quais fadiga, dispneia e perda de paladar ou olfato foram os principais sintomas persistentes.

Buscando investigar características de condições classificadas como síndrome pós-COVID-19 (sintomas com 12 semanas ou mais após a recuperação), Huang *et al.*

(2021), em um estudo em Wuhan considerado um dos primeiros coorte com maior amostra e período de acompanhamento para as consequências em pacientes adultos que receberam alta hospitalar em recuperação de COVID-19, identificaram que dos 1.733 pacientes do estudo, 76,0% relataram pelo menos um sintoma em 6 meses após o início da doença, e a proporção foi maior em mulheres. Os sintomas mais comuns foram fadiga ou fraqueza muscular (63,0%), dificuldades para dormir (26,0%), ansiedade ou depressão (23,0%) e dor ou desconforto (27,0%) no grupo analisado.

Na mesma tendência, Romero-Duarte *et al.* (2021) realizaram um estudo observacional retrospectivo multicêntrico, de 6 meses de acompanhamento, realizado em quatro hospitais da Espanha, com o objetivo identificar e quantificar a frequência e os resultados associados à presença de sequelas ou sintomatologia persistente. Foram incluídos 797 pacientes que sobreviveram da COVID-19, com média de idade de 63 anos, 53,7% deles eram homens e 63,9% relataram alguma sequela durante os primeiros 6 meses após a alta.

Essas sequelas foram muito diversas, mas as mais frequentes foram sequelas ou sintomas persistentes respiratório (42,0%), sistêmico (36,1%), neurológico (20,8%), de saúde mental (12,2%) e infeccioso (7,9%), com algumas diferenças por sexo. As mulheres apresentaram maiores frequências de cefaleia e sintomas persistentes de saúde mental, entre outros.

Partindo para analisar os dados de algumas revisões sistemáticas e meta-análises mais recentes para prováveis complicações tardias ou de longo prazo da COVID-19, percebe-se que a COVID Longa é composta por sequelas heterogêneas que frequentemente afetam múltiplos sistemas orgânicos, com impactos significativos na morbidade, mortalidade e qualidade de vida.

Em uma recente revisão e meta-análise apresentando a ocorrência de diferentes sintomas até 1 ano de acompanhamento de pacientes previamente hospitalizados da COVID-19, Yang *et al.* (2022) incluíram estudos com pelo menos 3 meses de acompanhamento e realizaram meta-análises usando modelos de efeitos aleatórios para estimar a prevalência combinada para diferentes sequelas. As análises de subgrupos foram realizadas por diferentes tempos de seguimento, regiões, idade e admissão na UTI.

Como resultados de um total de 167 sequelas relacionadas a COVID-19 de 88.769 pacientes, as sequelas comumente relatadas incluíram fadiga (27,5%), sonopatia (20,1%), ansiedade (18,0%), dispneia (15,5%), transtorno de estresse pós-

traumático (14,6%), falha de memória (13,4%), artralgia (12,9%), depressão (12,7%) e alopecia (11,2%) durante 3 – 13,2 meses de acompanhamento. A prevalência da maioria dos sintomas diminuiu após 9 meses de seguimento, mas a fadiga e a sonolência persistiram em 26,2% e 15,1%, respectivamente, dos pacientes ao longo de um ano.

Outra recente revisão com meta-análise realizada por Alkodaymi *et al.* (2022) estimaram a prevalência de sintomas e sinais persistentes pelo menos 12 semanas após a COVID-19 aguda em diferentes períodos de acompanhamento (3 a 12 meses). Após a triagem de 3.209 estudos, um total de 63 estudos foram elegíveis, com uma população total de COVID-19 de 257.348. Os sintomas mais comumente relatados foram fadiga, dispneia, distúrbio do sono e dificuldade de concentração (32,0%, 25,0%, 24,0%, e 22,0%, respectivamente, no acompanhamento de 3 a 6 meses), intolerância ao esforço, fadiga, distúrbio do sono e dispneia (45,0%, 36,0%, 29,0% e 25,0%, respectivamente, em 6 a 9 meses de acompanhamento), fadiga (37,0%) e dispneia (21,0%) em 9 a 12 meses de acompanhamento, e fadiga, dispneia, distúrbio do sono e mialgia (41,0%, 31,0%, 30,0% e 22,0%, respectivamente, em mais de 12 meses de acompanhamento).

Houve heterogeneidade substancial entre os estudos para todas as prevalências de sintomas relatados. As meta-regressões identificaram modificadores de efeito estatisticamente significativos: região do mundo, sexo masculino, diabetes mellitus, gravidade da doença e pontuação geral de qualidade do estudo.

No Brasil, Martimbianco *et al.* (2021) buscaram identificar, avaliar sistematicamente e resumir as melhores evidências disponíveis sobre a frequência de COVID longa, suas manifestações clínicas e os critérios utilizados para o diagnóstico. Foram incluídos 25 estudos observacionais com qualidade metodológica moderada a alta, considerando 5.440 participantes. A frequência de COVID longa variou de 4,7% a 80,0%, e os sinais/sintomas mais prevalentes foram dor torácica (até 89,0%), fadiga (até 65,0%), dispneia (até 61,0%) e tosse com produção de escarro (até 59,0%). Os critérios temporais usados para definir COVID longa variaram de 3 a 24 semanas após a fase aguda ou alta hospitalar. Os fatores de risco potencialmente associados foram idade avançada, sexo feminino, quadro clínico grave, elevado número de comorbidades, internação hospitalar e suplementação de oxigênio na fase aguda.

Corroborando os achados sobre a COVID longa, Lopez-Leon *et al.* (2021) identificaram a prevalência de 55 efeitos a longo prazo da COVID-19 em 21 meta-

análises realizadas e 47.910 pacientes incluídos (idade 17-87 anos). Os estudos incluídos definiram a COVID longa como variando de 14 a 110 dias após a infecção viral e estimaram que 80% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 desenvolveram um ou mais sintomas de longo prazo.

As 5 manifestações mais comuns foram fadiga (58,0%), dor de cabeça (44,0%), distúrbio de atenção (27,0%), queda de cabelo (25,0%), dispneia (24,0%). Outros sintomas foram relacionados à doença pulmonar (tosse, desconforto torácico, redução da capacidade de difusão pulmonar, apneia do sono e fibrose pulmonar), cardiovascular (arritmias, miocardite), neurológica (demência, depressão, ansiedade, transtorno de atenção, transtorno obsessivo compulsivo), e outros eram inespecíficos, como perda de cabelo, zumbido e suor noturno.

As pessoas que não são vacinadas contra o COVID-19 e são infectadas também podem ter maior risco de desenvolver condições pós-COVID em comparação com as pessoas que foram vacinadas e tiveram novas infecções. Embora a maioria das pessoas com condições pós-COVID tenha evidências de infecção pela COVID-19, em alguns casos, uma pessoa com condições pós-COVID pode não ter testado positivo para o vírus ou saber que esteve infectada (CDC, 2022).

Em síntese, as pesquisas científicas em torno do mundo vem constatando que as condições pós-COVID podem incluir uma ampla gama de problemas de saúde contínuos e essas condições podem durar semanas, meses ou anos. São encontradas com mais frequência em pessoas que tiveram quadro grave de COVID-19, mas qualquer pessoa que tenha sido infectada com o vírus pode experimentar condições pós-COVID, mesmo pessoas que tiveram doença leve ou sem sintomas da COVID -19.

Portanto, a COVID longa tem muitos sintomas, geralmente envolvendo sistemas centrais e periféricos, resultando em fadiga, dificuldade respiratória, dor musculoesquelética, perda de paladar e olfato, febre, falha de memória (“brain fog”) e novo aparecimento de condições neuropsiquiátricas como ansiedade ou depressão (Troyer; Kohn; Hong, 2020; Crook *et al.*, 2021; Lopez-Leon *et al.*, 2021; Michelen *et al.*, 2021; Moghimi *et al.*, 2021; Pérez-González *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2022). Embora a fisiopatologia e a razão para a persistência desses sintomas longos da COVID-19 ainda não estejam totalmente esclarecidas, os sintomas que continuam ou se desenvolvem podem também ser devidos a respostas inflamatórias sustentadas,

resposta imune prolongada e disautonomias após a fase aguda da doença (Peluso *et al.*, 2021; Schultheiss *et al.*, 2022).

### **3.2.3 Sintomas persistentes cardiovasculares da COVID-19**

Os estudos apresentados anteriormente, no capítulo 3.2.1, relataram os potenciais efeitos cardiovasculares da COVID-19, chegando alguns estudos longitudinais a relatar frequências de sintomas persistentes cardiovascular superiores a 10,0% dos casos. No estudo de Romero-Duarte *et al.* (2021), apesar de apenas 5,8% dos pacientes relatarem algum sintoma persistente cardiovascular, os sintomas específicos de arritmia ou palpitações (3,1%) e hipotensão ou síncope (2,9%) foram associados a desfechos negativos para COVID-19.

Uma coorte inicial realizada por Puntmann *et al.* (2020) já mostrava a necessidade de investigação contínua das consequências cardiovasculares a longo prazo da COVID-19. No estudo que incluiu 100 pacientes recentemente recuperados da COVID-19 identificados no Registro COVID-19 do Hospital Universitário de Frankfurt, Alemanha, com o intuito de avaliar a presença de lesão miocárdica através marcadores sanguíneos cardíacos e ressonância magnética cardiovascular.

Do total de pacientes incluídos, 78,0% que se recuperaram da infecção por COVID-19 tiveram envolvimento cardiovascular detectado por ressonância magnética, independentemente de condições preexistentes, gravidade e curso geral da apresentação da COVID-19, tempo desde o diagnóstico original ou a presença de sintomas cardíacos. A anormalidade mais prevalente foi inflamação miocárdica (definida como medidas nativas anormais de T1 e T2), detectada em 60,0% dos pacientes recém recuperados, seguida de cicatriz regional e realce pericárdico.

No estudo Xiong *et al.* (2021) constatou-se que 13,0% dos pacientes apresentavam sequelas cardiovasculares, sendo a mais importante o aumento da frequência cardíaca de repouso. Além disso, sete pacientes relataram um diagnóstico recente de hipertensão após infecção por COVID-19. Esses achados podem ser evidências dos danos de longo prazo da COVID-19 ao sistema cardiovascular.

Em uma revisão sistemática, Ramadan, Bertolino e Zampino (2020) incluíram estudos retrospectivos e prospectivos, séries de casos, estudos transversais e relatos de casos que descreveram pacientes adultos submetidos a qualquer tipo de avaliação cardíaca (objetiva e subjetiva) após a recuperação da COVID-19, com o objetivo investigar a presença de sequelas cardíacas após a fase aguda da doença.

Anormalidades cardíacas foram comuns e foram detectadas com maior frequência quando foram empregados testes diagnósticos de maior acurácia. Os estudos incluídos demonstram risco aumentado de sequelas cardíacas clínicas e subclínicas em indivíduos que se recuperaram da COVID-19. Clinicamente, esses pacientes pareciam estar em maior risco do que os controles que nunca tiveram COVID-19 para uma série de doenças cardíacas, incluindo insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, miocardite, pericardite e arritmia.

Estudos anteriores da fase aguda da COVID-19 têm demonstrado que a lesão cardíaca é uma condição comum entre pacientes hospitalizados e está associada a um maior risco de mortalidade hospitalar, podendo estar relacionada a regulação negativa da ECA-2 no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sua forte expressão no tecido cardíaco e sua relação de ligação como receptor para o SARS-CoV-2 (Shi *et al.*, 2020).

A alta incidência do envolvimento do miocárdio de 20,0% a 30,0% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 já chamava a atenção para prováveis implicações para vigilância a longo prazo sobre anormalidades cardiovasculares ou arritmias que pudessem ocorrer na fase de convalescença (Mitrani; Dabas; Goldberger, 2020).

Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 poderia levar à apoptose e necrose de cardiomiócitos, dano e disfunção das células endoteliais, estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio, vasoconstrição, expressão de proteínas fibróticas e trombóticas, permeabilidade vascular e disfunção microvascular, acúmulo e ativação de células inflamatórias cardíacas e uma tempestade de citocinas (Zhang *et al.*, 2021).

Os mecanismos que perpetuam as sequelas cardiovasculares na COVID-19 pós-aguda incluem invasão viral direta, regulação negativa da ECA-2, inflamação e a resposta imunológica que afeta a integridade estrutural do miocárdio, pericárdio e sistema de condução. Estudos de autópsia em 39 casos de COVID-19 detectaram vírus no tecido cardíaco de 62,5% dos pacientes (Nalbandian *et al.*, 2021).

Existem relações bem estabelecidas entre a ativação do SRAA e a disfunção autonômica em doenças cardiometabólicas, como hipertensão, insuficiência cardíaca e diabetes e doença renal crônica. Estas são condições associadas à atividade nervosa simpática aumentada, que em muitos casos contribui para a progressão da COVID-19, que por sua vez altera negativamente a expressão do receptor ECA-2 e

favorece a ativação do eixo próinflamatório ECA-1 / ANG 2 / RAT1, predispondo a novos aumentos na atividade simpática e seus efeitos decorrentes (Díaz *et al.*, 2020). A infecção por SARS-CoV-2 nesses indivíduos pode potencializar os níveis patológicos pré-existentes de Ang 2, o que leva ao agravamento dos sintomas de hipertensão e aumenta o risco de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (Cooper *et al.*, 2021).

O envolvimento do sistema nervoso autônomo pode levar à disfunção de órgãos vitais, incluindo o sistema cardiovascular, influenciando significativamente o resultado em pacientes com COVID-19. O sistema cardiovascular também é afetado pelo vírus levando a manifestações como infarto agudo do miocárdio, miocardite e trombose arterial e venosa. O monitoramento da função autonômica cardíaca de pacientes com COVID-19 pode ajudar a identificar os indivíduos que estão em risco de desenvolver desfechos cardiovasculares adversos (Kaliyaperumal *et al.*, 2021).

### **3.2.4 Controle autonômico cardíaco e COVID Longa**

Um crescente corpo de evidências tem ligado as sequelas pós agudas da COVID-19 a disfunção autonômica cardiovascular (DAC), com vários relatórios sugerindo a possibilidade de pacientes previamente infectados com COVID-19 apresentarem sintomas sugestivos de síndrome da taquicardia ortostática postural (POTS). Isso também é consistente com evidências anteriores sugerindo a presença de DAC em sobreviventes de SARS durante a epidemia de 2003 (Bisaccia *et al.*, 2021).

A síndrome da taquicardia ortostática postural (POTS) é a disautonomia cardiovascular crônica mais prevalente entre indivíduos jovens e de meia-idade, predominantemente mulheres. Caracteriza-se por intolerância ortostática crônica, aumento anormal da frequência cardíaca (FC) em pé e descondição. A síndrome foi postulada como tendo ativação autoimune pós-viral como uma possível etiologia (Johansson *et al.*, 2021).

O primeiro paciente relatado com POTS associado a COVID-19 em um relato de caso por Miglis *et al.* (2020), era uma mulher, de 26 anos, que acordou com palpitações e falta de ar no dia 7 de sua doença aguda. No dia 22, ela notou hiperatividade, fala pressionada e uma sensação de inquietação interior e, no dia 24, “surto de adrenalina” episódicos caracterizados por diarreia, tremores e piora da inquietação. No dia 45 ela teve rubor facial episódico, dermatografia e urticária não

pruriginosa. Ela testou negativo para SARS-CoV-2 e foi submetida à avaliação formal do SNA.

O exame confirmou taquicardia ortostática excessiva, aumentos normais ou mesmo exagerados da pressão arterial na fase II tardia e na fase IV da manobra de Valsalva e grandes oscilações de pressão sem hiperventilação, durante 10 minutos de inclinação da cabeça para cima. Os sintomas respiratórios se resolveram após cerca de 3 semanas, os sintomas hiperadrenérgicos ligados à supercompensação simpática duraram vários meses após a infecção inicial.

Em uma coorte de Davis *et al.* (2021), foi realizada pesquisa internacional usando uma plataforma online com 802 sobreviventes de COVID-19 que receberam um diagnóstico de alguma sequela ou sintoma pós-agudo, 19,0% relataram ter recebido um diagnóstico de POTS, sendo o segundo diagnóstico mais comum relatado após o COVID-19, seguido da enxaqueca com 27,0%.

E outro relato de caso, Johansson *et al.* (2021) descreveram 3 pacientes suecos diagnosticados com sintomas semelhantes a POTS após prováveis infecções por COVID-19. Os pacientes foram diagnosticados com base em taquicardia ortostática característica e sintomas crônicos de intolerância ortostática após exclusão de etiologias concorrentes.

Da mesma forma, Kanjwal *et al.* (2020) relataram um caso de síndrome de taquicardia ortostática postural de início recente em uma paciente do sexo feminino saudável, após infecção por COVID-19. O paciente apresentou fadiga, palpitações ortostáticas, tontura e pré-síncope, três a quatro semanas após ser diagnosticada com COVID-19. Ela foi submetida ao teste de inclinação da cabeça (tilt-test) e os achados foram sugestivos de síndrome de taquicardia ortostática postural.

Goodman *et al.* (2021) relataram uma série de casos de disautonomia associada à infecção por COVID-19, onde foram identificados seis pacientes com sinais e sintomas sugestivos de disautonomia, que foram submetidos ao teste autonômico. Enquanto todos os pacientes relataram características típicas de intolerância ortostática, fadiga e intolerância à atividade, os resultados dos testes autonômicos foram heterogêneos, com hipotensão ortostática em 1 paciente, taquicardia postural excessiva, típica da síndrome da taquicardia postural, em 4 pacientes, e hipertensão postural em 3 pacientes.

Entre os vários mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 pode induzir a disautonomia, três condições possíveis foram propostas e ganharam apoio de

evidências preliminares: hipovolemia, envolvimento do tronco cerebral e autoimunidade. Os mecanismos propostos para a disfunção do tronco cerebral após a infecção por SARS-CoV-2 incluem invasão viral direta, neuroinflamação, ativação vascular e compressão do tronco cerebral. O núcleo do trato solitário (NTS) e o sistema de ativação reticular têm sido envolvidos em hipóteses patogênicas. Notavelmente, um grau leve de disfunção do tronco encefálico foi consistentemente demonstrado por meio de ressonância magnética em algumas condições sobrepostas e comórbidas a POTS, como síndrome da fadiga crônica (Bisaccia *et al.*, 2021).

Os sintomas autonômicos de infecção aguda são comuns e estão sendo descritos com frequência crescente na COVID longa. Embora a maioria dos pacientes apresente sintomas leves e se recupere dentro de algumas semanas, mais de 50,0% permanecem com sintomas contínuos vários meses depois, muitos dos quais parecem de natureza autonômica. Distúrbios que afetam as vias autonômicas centrais ou periféricas, ou ambos, podem se manifestar com insuficiência autonômica (incluindo hipotensão ortostática, anidrose, reação prejudicada à luz, boca seca, olhos secos, disfunções de motilidade gastrointestinal, bexiga neurogênica, disfunção erétil) ou hiperatividade autonômica (hipertensão primária, taquicardia, hiperidrose) (Davis *et al.*, 2023; Larsen; Stiles; Miglis, 2021).

Diante de emergentes evidências relacionadas a disfunções autonômicas cardiovasculares em indivíduos com sintomas de COVID longa e postulações que essa condição pode estar relacionada a interrupção mediada por vírus ou imunidade do sistema nervoso autônomo, a inclusão da avaliação da função autonômica em estudos multicêntricos pode ajudar na determinação dos impactos da disfunção autonômica na morbidade da COVID-19, bem como nos efeitos potenciais dessa doença para gerar novas disfunções autonômicas.

Durante as últimas duas décadas, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é considerada a ferramenta mais objetiva, reprodutível e validada para demonstração de disfunção autonômica. As mensurações dos domínios do tempo e da frequência da VFC surgiram como os marcadores mais promissores do equilíbrio entre a atividade parassimpática e simpática do sistema nervoso autônomo, que controla a homeostase de todos os órgãos vitais (Kaliyaperumal *et al.*, 2021).

A descoberta de uma associação entre disfunção autonômica e COVID-19 poderia esclarecer a gênese de muitas manifestações clínicas e, principalmente, o curso natural imprevisível da doença, e o monitoramento da função autonômica

cardíaca de pacientes com COVID-19 pode ajudar a identificar os indivíduos que estão em risco de desenvolver desfechos cardiovasculares adversos.

Da mesma forma, Marques *et al.* (2022) examinaram a presença de alterações no funcionamento autonômico cardíaco em indivíduos com manifestações de longa duração. O estudo foi realizado de outubro de 2020 a maio de 2021, e uma avaliação autonômica foi realizada para coletar dados de frequência cardíaca para análise da VFC. Os participantes do estudo foram divididos no grupo clínico da COVID longa, que incluiu pacientes que foram hospitalizados e aqueles que não foram hospitalizados e foram sintomáticos por diferentes períodos ( $\leq 3$ ,  $> 3$ ,  $\leq 6$  e  $> 6$  meses), com e sem dispneia. O grupo controle, composto por indivíduos livres de COVID-19.

Os resultados demonstraram que o grupo clínico da COVID longa apresentou VFC reduzido em comparação com o grupo controle não infectado por COVID-19, onde o aumento da influência da atividade simpática em repouso foi associado ao aumento dos níveis de frequência cardíaca e pressão arterial, problemas cardiovasculares, pior prognóstico e morte súbita.

Numa coorte retrospectiva, incluindo todos os pacientes consecutivos diagnosticados e hospitalizados com COVID-19 ( $n = 271$ ), entre março de 2020 e maio de 2020, sem histórico de arritmias cardíacas, uso de marcapasso, bradicardia (frequência cardíaca  $< 50$  bpm) ou taquicardia (frequência cardíaca  $> 110$  bpm), Mol *et al.* (2021) avaliaram o valor prognóstico da VFC, como marcador substituto para a atividade do nervo vago, na previsão de mortalidade e encaminhamento para unidade de terapia intensiva (UTI), em pacientes hospitalizados com COVID-19.

A VFC foi baseada em um ECG de 10 minutos registrada na admissão, onde a sobrevida de 3 semanas e encaminhamento para UTI foram examinados. A VFC indexada como desvio padrão dos intervalos de batimentos cardíacos normal a normal (SDNN) previu a sobrevida, onde esse papel protetor foi observado apenas em pacientes com 70 anos ou mais, porém não em pacientes mais jovens. VFC abaixo do valor mediano também previu encaminhamento para UTI na primeira semana de hospitalização.

Portanto, as medidas de VFC podem ser úteis não apenas para monitorar pacientes com COVID-19, mas também na identificação precoce de pacientes com COVID longa em risco de deterioração clínica.

Um estudo transversal anterior realizado por Kaliyaperumal *et al.* (2021) analisaram 106 pacientes tratados para COVID-19 (assintomáticos ou levemente a

moderadamente sintomáticos). Destes 59,4% tinham COVID-19, enquanto 40,6% eram saudáveis. Os achados demonstraram a disfunção autonômica em indivíduos com COVID-19 representadas pelas medidas de domínios do tempo da VFC (rMSSD e SDNN). As potências de HF e LF dos domínios da frequência diminuíram significativamente em indivíduos com COVID-19, embora suas proporções não fossem significativamente diferentes quando comparadas aos indivíduos saudáveis não infectados.

Para estudos que pesquisam a VFC, a duração do registro é ditada pela natureza de cada investigação. A padronização é necessária principalmente em estudos que investigam o potencial fisiológico e clínico da VFC. Métodos de domínios da frequência devem ser preferidos aos métodos de domínio de tempo quando registros de curto prazo são investigados. A gravação deve durar pelo menos 10 vezes o comprimento de onda do limite inferior de frequência do componente investigado e, para garantir a estabilidade do sinal, não deve ser substancialmente estendido. Assim, o registro de aproximadamente 1 minuto é necessário para avaliar o componente HF da VFC, enquanto aproximadamente 2 minutos são necessários para abordar o componente LF. Para padronizar diferentes estudos investigando VFC de curto prazo, gravações de 5 minutos de um sistema estacionário são preferidas, a menos que a natureza do estudo dite outro projeto (Camm *et al.*, 1996).

Dessa maneira, as alterações na COVID longa podem ser monitoradas para entender seu envolvimento na modulação autonômica cardíaca e detectar possíveis alterações cardiovasculares para prevenção a curto ou longo prazo. Em particular, o aumento da influência da atividade simpática pode estar relacionado a desequilíbrios cardiovasculares, doenças crônicas e morte súbita. Dessa forma, mais testes e ensaios clínicos devem ser realizados para entender os efeitos posteriores da COVID longa na modulação autônoma cardíaca.

Com base nas informações apresentadas sobre os sintomas das condições pós-COVID-19, entende-se a atual complexidade e heterogeneidade desses aspectos relacionados ao novo comportamento da doença que além de impactar os sistemas de saúde com quadros agudos, após o surto inicial de infecções, também começa a alertar as autoridades mundiais para os quadros crônicos ainda não tão bem entendidos, mudando o foco para o gerenciamento das sequelas de longo prazo da doença nos sobreviventes.

### 3.3 ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO NERVO VAGO (taVNS)

#### 3.3.1 O nervo vago e a taVNS

O nervo vago (NV) é o décimo par de nervos cranianos, sendo o nervo craniano mais longo do corpo humano e está altamente envolvido na regulação dos sistemas autônomo, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, imunológico e endócrino. É um nervo misto composto por 80% de fibras somáticas e viscerais aferentes e 20% de fibras eferentes viscerais gerais e especiais (motoras), representando o ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA) que leva à liberação de acetilcolina (ACh) na junção sináptica de músculos lisos, fibras nervosas intrínsecas ou células secretoras (Yuan; Silberstein, 2016; Bonaz; Sinniger; Pellissier, 2016, 2020; Geng *et al.*, 2022).

Sendo assim, o NV é um componente chave do SNA atuando como uma ponte entre o cérebro e vários órgãos internos e estando envolvido na regulação de múltiplos sistemas, tornando-se um alvo para uma ampla gama de terapias (Butt *et al.*, 2020; Kreisberg *et al.*, 2021). O SNA desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de várias patologias, em particular as doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, arritmias, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca. De fato, a hiperatividade simpática parece ser um mediador importante tanto no início quanto na progressão das doenças cardiovasculares, e em condições crônicas, uma modulação simpática cardiovascular predominante está ligada a resultados clínicos ruins e complicações com risco de vida (Carandina *et al.*, 2021).

Por outro lado, o controle parassimpático cardíaco parece proteger contra doenças cardiovasculares e mortalidade relacionada tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes já afetados. O controle simpático e parassimpático do sistema cardiovascular determina as respostas oscilatórias da frequência cardíaca e da pressão arterial a estímulos exógenos e endógenos (Carandina *et al.*, 2021).

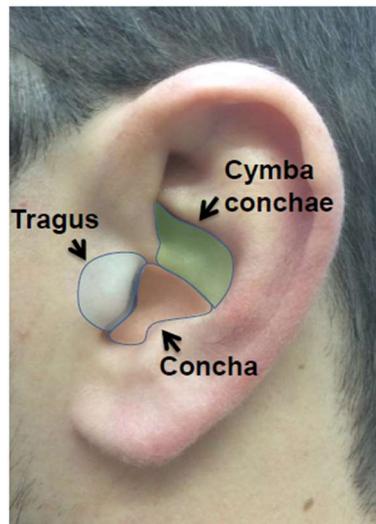
A acetilcolina é o principal neurotransmissor do nervo vago, e ativa receptores colinérgicos que se subdividem em nicotínicos e receptores muscarínicos. No entanto, há evidências de interferência entre o vago e as fibras nervosas simpáticas, conforme evidenciado pela tirosina hidroxilase nos troncos torácico e cervical do vago. Existem quatro núcleos vagais na medula, cada um com alvos distintos, mas frequentemente sobrepostos. O núcleo ambíguo é a fonte da maioria dos neurônios motores cardiovagueis. Outro é o núcleo motor dorsal, que também contém alguns neurônios

motores cardiovasculares, mas inerva principalmente os órgãos viscerais subdiafragmáticos. Além do núcleo do trato solitário (NTS), que é o principal centro de informações aferentes e, finalmente, o núcleo espinhal do nervo trigêmeo, através do gânglio jugular superior, que transmite impulsos aferentes e eferentes, principalmente da cabeça e das estruturas vocais, e possui vários ramos, incluindo o ramo auditivo (Farmer *et al.*, 2021).

Dessa forma, o ramo auricular do nervo vago (RANV), um ramo derivado do feixe principal, que inerva o ouvido, tornou-se alvo potencial de estimulação. Apesar da orelha ser inervada por nervos periféricos e cranianos adicionais, o RANV apresenta um meio facilmente acessível e bem tolerado para ativar o nervo vago, onde estudos do mecanismo sugeriram que projeções aferentes especialmente do RANV para o núcleo do trato solitário, formam a base anatômica para a regulação vagal por estimulação elétrica (Butt *et al.*, 2020). A concha cimba da orelha externa (Figura 4) é suprida exclusivamente em 100% por este ramo. Outras regiões da orelha externa também recebem a inervação aferente apenas por este ramo, como é o caso do trago, ou são compartilhadas com outros nervos, por exemplo, as paredes posterior e inferior do canal auditivo e a cavidade da concha (Peuker; Filler, 2002; Frangos; Ellrich; Komisaruk, 2015).

Nessa perspectiva, as técnicas de estimulação cerebral não invasiva (ECNI) tornaram-se cada vez mais utilizadas na neurociência fundamental e clínica nos últimos anos. As alterações da neuroplasticidade e excitabilidade cortical são fatores fisiopatológicos importantes em muitas doenças e vem sendo cada vez mais investigadas. Assim, modificar as atividades corticais usando abordagens de estimulação cerebral não invasivas pode ser uma estratégia terapêutica valiosa, sendo uma delas a estimulação transcutânea auricular do nervo vago (Baptista *et al.*, 2020).

**Figura 4** – Representação anatômica das regiões da orelha.



Legenda: Cymba conchae = concha cimba; Tragus = trago; Concha = cavidade da concha. Fonte: Adaptado de Clancy, J. *et al.*, 2014.

A estimulação transcutânea auricular do nervo vago (transcutaneous auricular vagus nerve stimulation – taVNS) envolve o uso de eletrodos de superfície modificados (ou eletroacupuntura) para passar uma corrente elétrica através da pele da orelha, especificamente nas regiões da concha cimba e/ou do trago, devido ao fato de apresentarem a maior densidade das projeções do RANV (Clancy *et al.*, 2014; Peuker; Filler, 2002).

Estudos recentes buscam esclarecer os mecanismos de ação da taVNS no SNC fazendo uso de imagem de ressonância magnética funcional (RMf), mas possuindo metodologias diferentes e resultados variados (variedade de alvos de estimulação, parâmetros, durações e locais de controle), demonstrando que campo da taVNS ainda carece de um consenso sobre quais parâmetros e alvos da orelha são os mais biologicamente ativos, e se as regiões do cérebro ativadas secundariamente dependem de parâmetros específicos (Kraus *et al.*, 2007, 2013; Frangos; Ellrich; Komisaruk, 2015; Yakunina; Kim; Nam, 2017).

Contudo, em um mais recente estudo, Badran *et al.* (2018a) demonstraram que a estimulação do trago produz ativação aumentada significativa no giro angular, caudado, cerebelo, cíngulo e córtex frontal, sugerindo que a estimulação RANV entra no feixe vagal e se projeta para o cérebro através do tronco cerebral.

Com relação aos riscos deste tipo de neuromodulação, recentemente, foram divulgados os resultados da primeira revisão sistemática e meta-análise específica

sobre a segurança da estimulação auricular transcutânea do nervo vago. O estudo revisou 167 artigos descrevendo o uso de taVNS em seres humanos, avaliou sua segurança e identificou efeitos adversos associados. O principal achado foi que a taVNS é uma técnica segura e não aumenta o risco de desenvolver efeitos adversos quando comparada aos controles; e pode potencialmente ser igualmente segura para todas as faixas etárias, sem diferença de gênero. A incidência de efeitos adversos, em geral, foi de 12,84/100.000 pessoas-minutos-dias de estimulação, sendo os mais relatados dor na orelha, dor de cabeça e formigamento. Não houve relação causal entre taVNS e eventos adversos graves (Kim *et al.*, 2022).

### 3.3.2 A taVNS, a COVID-19 e a COVID longa

As evidências do espectro clínico heterogêneo da COVID-19, que pode progredir para lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório, choque séptico, insuficiência renal aguda, comprometimento do sistema nervoso central e morte, e sua progressão associada a um aumento extremo de citocinas inflamatórias (tempestade de citocinas) e desequilíbrio da atividade simpático-parassimpática do sistema nervoso autônomo, direcionou muitos pesquisadores da área de neuromodulação a construir as primeiras hipóteses e problematizações correlacionadas as características fisiopatológicas da COVID-19 e algum potencial terapêutico da taVNS como adjuvante não farmacológico dessa nova doença (Bonaz; Sinniger; Pellissier, 2020; Kaniusas *et al.*, 2020; Azabou *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2021; Mastitskaya; Thompson; Holder, 2021).

Em um recente estudo piloto, randomizado e duplo-cego, Uehara *et al.* (2022) sugerem uma redução potencial nos marcadores inflamatórios após sete dias (14 sessões) de estimulação por taVNS e um aumento da impressão autorrelatada da melhora nos domínios da memória e atenção em pacientes diagnosticados com a COVID-19. A diminuição da PCR nesse estudo em favor da taVNS ativa comparada a taVNS sham (placebo), e as reduções da IL-6, PCR e cortisol no grupo ativo, suportam a ideia da modulação do reflexo anti-inflamatório mediado pelo nervo vago.

Esses resultados reforçaram os primeiros relatos de casos de Staats *et al.* (2020), que relataram o benefício clínico da estimulação do vago em dois pacientes com sintomas respiratórios semelhantes aos associados com COVID-19, evidenciando a necessidade de mais investigações através de estudos experimentais mais robustos e maior validade científica.

Na mesma esfera investigativa, Tornero *et al.* (2022) também encontraram resultados favoráveis ao quadro hiper inflamatório da COVID-19, mostrando que a terapia não invasiva do nervo vago foi associada a reduções significativas nos níveis dos biomarcadores inflamatórios PCR e procalcitonina, além de ser uma alternativa terapêutica viável e segura para se implementar no hospital. Fortalecendo essas evidências, Seitz *et al.* (2022) mostraram que taVNS tem o potencial de reduzir a expressão de proteínas pró-inflamatórias e aumentam a expressão de proteínas anti-inflamatórias em pacientes com COVID-19 grave. Dada a boa tolerância e baixo risco de efeitos colaterais, a estimulação auricular vagal não invasiva pode ser uma boa opção para tratamento adicional de pacientes com COVID-19 hiper inflamatória.

Nesse panorama, a taVNS auxiliaria na mediação e modulação vagal na resposta imune para os processos inflamatórios do corpo. Os mediadores inflamatórios (por exemplo, citocinas pró-inflamatórias e/ou endotoxinas) ativam as fibras aferentes vagais; as fibras aferentes associadas transmitem informações inflamatórias ao núcleo do trato solitário (NTS) e geram potenciais excitatórios pós-sinápticos nos neurônios do NTS. A organização somatotópica do NTS permite a detecção e localização precisa de qualquer processo inflamatório. Uma vez detectado um processo inflamatório, os neurônios do NTS ativam o núcleo dorsal motor do nervo vago, cujas fibras eferentes desencadeiam dois mecanismos diferentes de resposta imune: a via anti-inflamatória colinérgica e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, eixo HPA (Kaniusas *et al.*, 2020).

Outro potencial mecanismo de ação da estimulação vagal é sobre o equilíbrio simpático-vagal. Uma mudança da homeostase do sistema nervoso autônomo em direção à predominância simpática (seja por estresse grave ou inflamação) pode levar a doenças associadas à modulação simpática. O termo “equilíbrio simpático-vagal” denota a proporção aproximada de simpático e atividade parassimpática do sistema nervoso autônomo, frequentemente demonstrada pelos cálculos de eletrocardiograma em muitos estudos através da relação LF/HF, que significa a razão entre os componentes de baixa e alta frequência do espectro de potência da variabilidade da frequência cardíaca (Bonaz; Sinniger; Pellissier, 2016, 2020; Kaniusas *et al.*, 2020).

Isso também se observa na COVID-19, onde hiperatividade do sistema nervoso simpático pode provocar excessiva liberação de adrenalina e norepinefrina plasmáticas que levam à vasoconstrição pulmonar e aumento da permeabilidade capilar. Nesse ponto, cria-se um salto excitatório a favor do sistema simpático que

provoca uma piora exponencial dos sintomas. Além disto, a perda do equilíbrio simpático-vagal piora a inflamação originada pelo COVID-19 por meio da desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que está relacionada a ECA2, o receptor que favorece a invasão intracelular do SARS-CoV-2, que facilita a endocitose desse vírus e sua multiplicação, competindo por essa enzima ativadora desse sistema (Kaniusas *et al.*, 2020).

Devido a uma provável relação da progressão da COVID-19 com as manifestações de sinais e sintomas persistentes na COVID longa, o uso da estimulação não-invasiva do nervo vago também despertou a formulação de hipóteses na comunidade científica sobre seu provável potencial terapêutico na COVID longa, apesar de, até o atual momento, existirem poucos estudos clínicos publicados que investigaram esta condição.

Dessas evidências, um estudo piloto aberto de Natelson, Blate e Soto (2022) sugere que a estimulação não invasiva do ramo auricular do nervo vago é uma possível modalidade terapêutica para o tratamento da síndrome da fadiga crônica da COVID longa (8 dos 14 pacientes preencheram os critérios para melhora), apesar da baixa qualidade metodológica, não foi estabelecido um grupo simulado para comparação para possível resposta placebo ao tratamento.

Em contraste, outro estudo piloto de alta qualidade (sham-controlado e duplo cego), Badran *et al.* (2022) investigaram se a taVNS monitorada remotamente era viável e tolerável, e se, autoadministrada, reduzia os sintomas associados a COVID longa. Por ter sido realizado no período da pandemia, nenhum procedimento foi realizado pessoalmente e todos os procedimentos do estudo, conduzidos pelos participantes (consentimento, medidas de resultado, estimulação, e monitoramento vital) foram concluídos via métodos remotos (e-mail, telefone, vídeo conferência), e os dispositivos taVNS e de monitoramento dos biomarcadores foram enviados para suas casas em malas projetadas, demonstrando alto padrão tecnológico na execução do estudo.

Como resultados, foram monitorados nove sintomas específicos de COVID longa (ansiedade, depressão, vertigem, anosmia, ageusia, dores de cabeça, fadiga, irritabilidade, confusão mental), embora a análise não tivesse o poder de demonstrar a eficácia clínica da taVNS em qualquer sintoma individual, houve leve melhora nos sintomas gerais autorreferidos, sendo mais significativa na fadiga mental.

Já no estudo relacionando o controle autonômico cardíaco com COVID longa, Marques *et al.* (2022) performaram uma avaliação autonômica coletando dados de frequência cardíaca para a análise da VFC entre um grupo clínico da COVID longa e o grupo controle não infectado. Os pacientes com COVID longa apresentaram sintomas persistentes de dispneia, fadiga, fraqueza muscular e dor torácica e eram principalmente mulheres. Os resultados demonstraram que o grupo clínico da COVID longa apresentou VFC reduzida quando comparada ao grupo controle, demonstrando uma diminuição do equilíbrio simpático-vagal no coração, sugerindo alterações no controle autonômico da função cardíaca.

Por outro lado, até a finalização desse trabalho, o único estudo encontrado, que correlacionou a ação da taVNS com a modulação cardíaca utilizando os componentes da VFC como desfechos secundários da COVID-19, foi o de Corrêa *et al.* (2022), onde os pesquisadores demonstraram que a taVNS pode reduzir alguns marcadores inflamatórios como a PCR e IL-6, e depressão nesses pacientes, mas não interfere na modulação cardíaca, nos sintomas clínicos, na ansiedade e nos níveis de memória e atenção.

Portanto, pode-se indagar a possibilidade da utilização da estimulação transcutânea auricular do nervo vago na perspectiva de identificar alguma resposta promissora que possa ajudar na reversão dos quadros de disautonomias relacionados a esse comportamento crônico da COVID-19. A taVNS é uma técnica de modulação cerebral não-invasiva, viável, segura, tolerável e de baixo custo, que possui boas evidências relacionadas a recuperação do equilíbrio simpático-vagal, se apresentando como provável ferramenta terapêutica para várias situações experimentais e clínicas. Desta forma, é possível pensar na hipótese de algum potencial efeito da taVNS sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial de pacientes acometidos pela COVID-19 grave.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Fisiologia do Exercício, da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), na cidade de Petrolina, que é um município brasileiro do interior do estado de Pernambuco, localizado a 712 km da capital do estado, Recife. Possui, atualmente, uma população estimada de 386.791 pessoas. Já, a cidade vizinha, Juazeiro, pertence ao estado da Bahia, fica localizada a 508 km da capital Salvador e possui população estimada de 237.821 pessoas (IBGE, 2022). As duas cidades juntas perfazem um total de 624.612 habitantes que são assistidos pelo Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros, da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU-UNIVASF).

### 4.2 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico controlado, randomizado e cego. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros (CEP/HU-UNIVASF).

### 4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, foi feito um levantamento da quantidade de pacientes internados por COVID-19 nas unidades de terapia intensiva (UTI) e que tiveram alta hospitalar, no período de 15 março de 2020 até 30 de setembro de 2022, e que residissem apenas nas cidades de Petrolina – PE e Juazeiro – BA, junto ao setor de tecnologia da informação do HU-UNIVASF, onde foi encontrado o total de 104 pacientes com registros. Em seguida, foram acessados os prontuários eletrônicos por meio do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) do HU-UNIVASF e registradas as informações referentes aos dados demográfico, epidemiológico, clínico, laboratorial e desfechos de cada paciente.

Dos 104 pacientes identificados, 36 foram excluídos na triagem dos prontuários por apresentarem diagnósticos de outras doenças associadas e/ou que faziam parte das doenças excluídas do estudo. Dos 68 pacientes restantes, foram feitas até 4 tentativas de contato telefônico em dias alternados, com o objetivo de localizá-los e informá-los sobre a realização da pesquisa, além do convite para a participação na mesma.

Apesar de alguns pacientes não terem sido localizados pelos contatos telefônicos dos prontuários e outros por não aceitarem participar do estudo, 1/3 dos elegíveis (22 pacientes) demonstraram interesse em participar da pesquisa após contato telefônico prévio, mas apenas 14 confirmaram participação no estudo após convocação para pesquisa.

Os participantes foram randomizados, através de um sorteador on-line ([www.sorteador.com.br](http://www.sorteador.com.br)), em dois grupos para receberem a intervenção da estimulação transcutânea auricular do nervo vago ativa (taVNS-A) ou a estimulação transcutânea auricular do nervo vago sham (taVNS-S). Apenas os participantes foram cegados para a intervenção.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os participantes incluídos foram de ambos os sexos, maiores de 18 anos, internados em UTI do HU-UNIVASF por COVID-19 confirmada, residentes nas cidades de Juazeiro e Petrolina, que não apresentavam doenças cardíaca, pulmonar ou neurológica, não fumantes, que não faziam uso de medicamentos que alterassem a VFC (como betabloqueadores, beta-miméticos e teofilina), que não possuíam distúrbio de compreensão ou expressão, sem uso de marcapasso, sem dano à anatomia da orelha esquerda, sem efeitos hemodinâmicos instáveis, sem isquemia ou acidente vascular encefálico hemorrágico após o desenvolvimento de COVID-19 e que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra os indivíduos que não se apresentaram em qualquer etapa da pesquisa, que não obedeceram às recomendações prévias para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (não fazer o uso de bebidas alcoólicas, energéticas, café, cigarros e exercícios físicos intensos) antes de cada sessão experimental, e que pudesse sentir algum desconforto durante a sessão experimental.

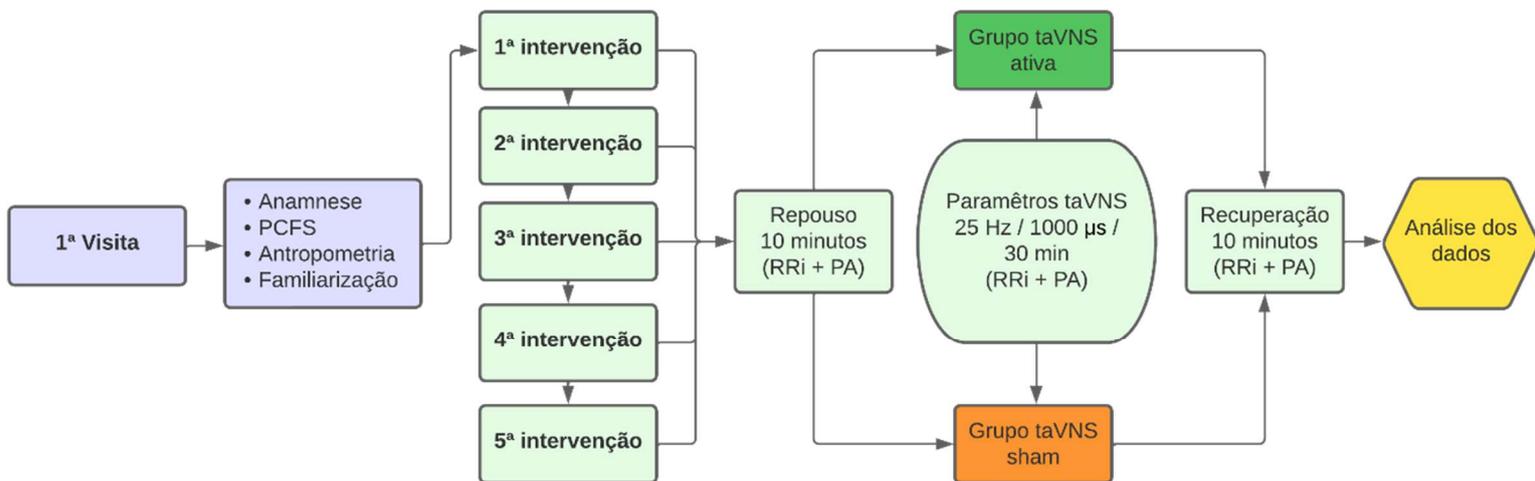
#### 4.6 COLETA DE DADOS

Para a investigação dos efeitos agudos da estimulação transcutânea auricular do nervo vago sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial de pacientes da COVID Longa, foram realizadas duas etapas não-consecutivas de coletas de

dados, sendo a segunda etapa composta de 5 sessões experimentais consecutivas, respeitando 24 horas de intervalo entre elas.

Na primeira etapa do estudo, os participantes compareceram ao laboratório para a primeira visita, onde tiveram conhecimento da proposta do estudo, dos procedimentos aos quais seriam submetidos, assinaram o TCLE, realizaram uma anamnese e agendaram o horário para a segunda etapa. Além disso, foi realizada uma familiarização com o equipamento de estimulação elétrica com o intuito de possibilitar ao participante uma experiência com a corrente elétrica na orelha e orientá-lo sobre os possíveis efeitos adversos leves que poderia sentir durante ou depois do experimento. Já, na segunda etapa, realizada 10 dias depois da primeira, os participantes compareceram ao laboratório por 5 dias consecutivos, nos mesmos horários, para serem submetidos ao protocolo experimental, como pode ser observado no fluxograma do estudo (Figura 5).

**Figura 5** – Fluxograma do delineamento do estudo.



#### 4.6.1 Anamnese

Foi realizada uma anamnese para a caracterização da amostra, onde foram coletados dados pessoais como idade, data de nascimento, tempo de internamento por COVID-19, autorrelato de algum sintoma persistente após a infecção, utilização de medicamentos, consumo de bebidas alcoólicas e uso de tabaco. Além disso, foram mensuradas as medidas antropométricas, onde a estatura foi avaliada por meio de

estadiômetro fixo (Sanny<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil) e a massa corporal foi avaliada através de uma balança mecânica (Welmy<sup>®</sup> W200, São Paulo, Brasil). Já, a pressão arterial foi avaliada usando um aparelho oscilométrico (Omrom<sup>®</sup> HEM - 7113, Dalian, China).

#### **4.6.2 Aplicação da estimulação transcutânea auricular do nervo vago**

Para a eletroestimulação transcutânea auricular do nervo vago foi utilizado um dispositivo de eletroestimulação, tipo TENS/FES, (EL608 Digital Connect NKL<sup>®</sup> – marca NKL PRODUTOS ELETRÔNICOS LTDA - Brasil), de 8 canais com bateria recarregável, sendo um dispositivo terapêutico há tempos comercializado e utilizado nos tratamentos de Fisioterapia, que possui as condições necessárias de configuração dos parâmetros de corrente elétrica (frequência, largura de pulso, ciclo de trabalho e intensidade) de acordo com as principais evidências científicas sobre taVNS, além de possuir certificação internacional ISO 9001 e certificados nacionais da Portarias Inmetro 384/2020 + Portaria 254/2021 de Avaliação da Conformidade para Equipamentos Elétricos, sob Regime de Vigilância Sanitária (ANVISA), para garantir a segurança dos participantes no experimento (Figura 6).

Os eletrodos de estimulação são feitos de material de carbono condutores flexíveis devendo ser usados combinados com um meio condutor, como gel eletrolítico ou pasta condutora, e são do tipo “clip ear” (eletrodo auricular - marca NKL PRODUTOS ELETRÔNICOS LTDA - Brasil) para facilitar a fixação, posicionamento e conforto na região da orelha dos participantes. Foram usadas compressas de algodão com álcool (álcool isopropílico a 70%) para preparar a superfície da pele antes de colocar os eletrodos na orelha. Isso remove os óleos ou maquiagem da superfície da pele e reduz a resistência da pele, garantindo que a estimulação seja fornecida em níveis de energia seguros. Uma inspeção da orelha esquerda também foi realizada para certificar que nenhuma joia ou acessório esteja na orelha e se não havia contraindicações relacionadas à pele no local da estimulação (queimaduras solares, cortes, lesões ou feridas abertas).

**Figura 6 – Modelo ilustrativo do dispositivo de taVNS e eletrodos auriculares.**



1



2

Legenda: 1 = dispositivo de taVNS; 2 = eletrodos auriculares. Fonte: 1 = [www.nkl.com.br](http://www.nkl.com.br) e 2 = acervo do autor.

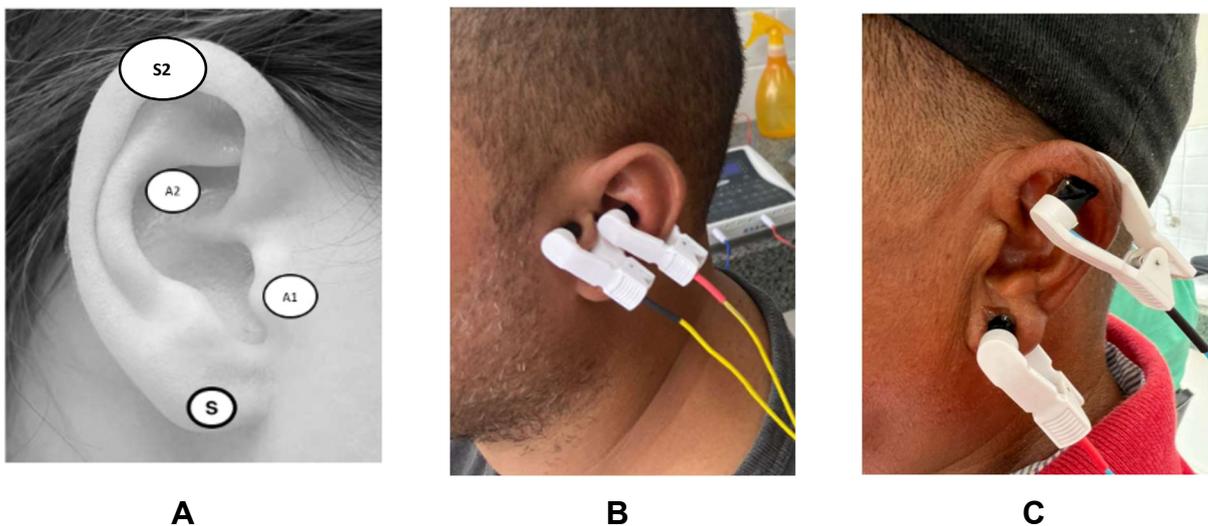
Para aplicação da taVNS ativa, os eletrodos foram posicionados nas regiões da concha cimba (eletrodo ânodo – vermelho) e trago (eletrodo cátion – preto) da orelha esquerda, simultaneamente (Figura 7), por serem as regiões mais recomendadas pelas evidências científicas relacionadas a estimulação auricular do nervo vago (Peuker; Filler, 2002; Yakunina; Kim; Nam, 2017; Badran *et al.*, 2018a, 2022). A estimulação foi aplicada com o participante em repouso na posição sentada e os estímulos foram padronizados com uma frequência de 25 Hz, largura de pulso de 1000  $\mu$ s (1 ms), ciclo de trabalho de 60s ON e 60s OFF com duração total de 30 minutos. Em relação a intensidade, foi detectado o limiar perceptivo (LP) de cada participante na primeira visita e foi utilizado para estimulação a intensidade correspondente a 2x o LP, de acordo com as recomendações catalogadas no estudo de Badran *et al.* (2019).

Já, para a aplicação da taVNS sham, os eletrodos foram posicionados em locais da orelha que não recebem inervação dos ramos do nervo vago (Peuker; Filler, 2002; Frangos; Clancy *et al.*, 2014; Ellrich; Komisaruk, 2015), sendo colocado um eletrodo no lóbulo (eletrodo ânodo – vermelho) e outro na fossa escafoide (eletrodo cátion – preto) da orelha esquerda dos participantes desse grupo, e a corrente elétrica foi aplicada com a mesma configuração da taVNS ativa, a fim de eliminar a influência de variáveis irrelevantes na análise dos resultados do grupo placebo, como sugerem

as diretrizes, pois os participantes não conhecem a distribuição do nervo vago na orelha e pelo fato do dispositivo taVNS não estar desligado.

A maioria dos estudos taVNS explora a estimulação da orelha esquerda, pois acredita-se que seja mais segura, embora dados em um grande estudo (BADRAN et al., 2018b) revelem que a estimulação do lado direito não aumenta o risco de eventos adversos. Devido à riqueza da literatura sobre a estimulação unilateral do lado esquerdo, foi adotada essa configuração típica do taVNS para estudos de laboratório que investigam o uso do taVNS do lado esquerdo como uma intervenção para garantir a segurança dos participantes.

**Figura 7** – Posicionamento dos eletrodos para realização da estimulação transcutânea auricular do nervo vago ativa e sham.



Legenda: Figura A - A1 = trago; A2 = concha cimba; S = lóbulo e S2 = fossa escafóide. Figura B: posição dos eletrodos na taVNS ativa, vermelho (ânodo), fio preto (cátodo). Figura C: posição dos eletrodos na taVNS sham. Fonte: Figura A, adaptada de BADRAN et al., 2022; Figuras B e C, acervo do autor.

#### 4.6.3 Registro da variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial

Para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca os participantes do estudo em ambos os grupos foram instruídos a abster-se de consumir cafeína ou derivados de cafeína, bebidas alcoólicas, fumar, realizar exercícios físicos intensos e comer refeições pesadas pelo menos 24 horas antes da coleta dos dados. Na intervenção experimental, os participantes permaneceram sentados em cadeira confortável, com os pés apoiados no chão, durante 50 minutos, sendo 10 minutos no momento de repouso, 30 minutos no momento de estimulação elétrica e 10 minutos

no momento de recuperação, em uma sala com ambiente silencioso, iluminação artificial branda, temperatura controlada (22 - 24° Celsius).

Os registros contínuos, batimento a batimento, dos intervalos RR, durante os 50 minutos de cada participante nas 5 sessões experimentais, foram capturados pelo sensor de frequência cardíaca Polar H9 (Polar®, Electro Oy, Finlândia), com posterior transferência e análise destes registros no programa de computador Kubios HRV 3.0 (Kubios® Oy, Finlândia). Foi aplicado um filtro de poder “médio” no Kubios HRV para diminuição de ruídos ou artefatos de registros e melhor homogeneidade para seleção das janelas de 5 minutos finais de cada momento do protocolo experimental.

Foram utilizados apenas componentes dos domínios da frequência da VFC nesse estudo, devido ao fato destes serem mais precisos e referenciados para avaliar a VFC de repouso em medidas de curto prazo (Camm *et al.*, 1996; Hartikainen; Tahvanainen; Kuusela, 1998).

A análise desses domínios decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que os principais são: a) Componente de alta frequência (High Frequency - HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; b) Componente de baixa frequência (Low Frequency - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático; c) Componentes de muito baixa frequência (Very Low Frequency - VLF) e ultrabaixa frequência (Ultra Low Frequency - ULF) - Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpático-vagal sobre o coração (Camm *et al.*, 1996).

Dessa forma, os tacogramas (gráficos) resultantes dos intervalos R-R foram submetidos à Transformada Rápida de Fourier de 256 pontos para calcular o espectro de potência da VFC para os domínios da frequência LF e HF, representadas em unidades normalizadas (n.u.), e a relação da banda de baixa frequência pela banda alta frequência (LF/HF).

Já, a avaliação da pressão arterial foi realizada apenas no minuto final de cada momento do protocolo experimental (repouso, estimulação e recuperação) e

mensurada usando um aparelho oscilométrico (Omrom® HEM - 7113, Dalian, China) devidamente validado.

#### 4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade da distribuição dos dados e Levene para igualdade das variâncias. Os dados das variáveis categóricas foram apresentados em frequências absolutas e relativas. Já, para as variáveis numéricas os dados foram apresentados de acordo com os pressupostos de normalidade, como média  $\pm$  desvio-padrão para os dados normais, e como mediana (intervalo interquartil) para os dados não-paramétricos. Na comparação dos dados, foram utilizados o Teste T para variáveis independentes ou teste U de Mann-Whitney. Para analisar quais condições de estimulação (taVNS ativa ou sham) teve maior efeito sobre o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica, e sobre os componentes da VFC, entre os efeitos principais nos momentos e da interação, foram realizadas análises de variâncias (ANOVAs) de dois fatores para medidas repetidas, considerando a correção Greenhouse-Geisser para todos os dados, e quando existiu efeitos significativos, foi aplicado o teste *t post-hoc* com correção de Bonferroni. O nível de significância estatística estabelecido foi de  $P < 0,05$ . Todos os cálculos estatísticos foram realizados no software IBM SPSS Statistics, versão 20 e os gráficos foram gerados no software JASP, versão 17.3.

#### 4.8 ASPECTOS E GARANTIAS ÉTICAS

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco, registrada sob número do CAAE: 66300522.8.0000.0282 (Anexo A). Em todo momento desta pesquisa, foram considerados os aspectos éticos da resolução 466/12 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, que norteia as práticas em pesquisas com seres humanos.

Foram tomadas medidas que garantiam a privacidade, sigilo e confidencialidade dos participantes sobre as informações técnicas e outras relacionadas a pesquisa e apresentação dos dados que pudessem identificá-los. Todos os participantes tiveram livre escolha para participação ou não do estudo, ou ainda desistência sem qualquer ônus, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

## 5 RESULTADOS

Dos 68 pacientes elegíveis para o ensaio clínico (internados por COVID-19 nas unidades de terapia intensiva e que tiveram alta hospitalar no HU-UNIVASF, no período de 15 março de 2020 até 30 de setembro de 2022), um total de 14 voluntários confirmaram participação na pesquisa, mas apenas 11 compareceram no dia da primeira visita, onde assinaram o TCLE após leitura deste, e foram randomizados em 2 grupos (taVNS-A e taVNS-S).

Já, na segunda etapa do estudo, fase experimental com 5 sessões de taVNS consecutivas, 2 participantes (um de cada grupo, sem necessidade de nova randomização) desistiram do estudo na primeira sessão, alegando motivos pessoais e adoecimento, restando então 9 participantes, sendo 5 do grupo da taVNS ativa e 4 da taVNS sham, onde todos completaram o experimento e nenhum dos participantes relatou qualquer desconforto, ou efeito adverso, durante ou após cada estimulação.

No Quadro 2, estão apresentadas as características gerais de todos os voluntários com relação a idade, gênero e principalmente as características relacionadas a doença investigada, com relação ao tempo de internamento em UTI, tempo de diagnóstico de COVID-19 e autorrelato de qualquer sintoma persistente verificado após o acometimento por essa doença.

Os sujeitos possuem idade entre 28 e 64 anos, sendo 66,7% do gênero masculino e 33,3% do gênero feminino. O tempo de internamento em UTI variou de 3 a 59 dias, onde 55,5% (5 participantes) necessitaram ser traqueostomizados devido ao tempo em ventilação mecânica invasiva (VMI) por mais de 10 dias. O tempo de diagnóstico de COVID-19 para o início do estudo variou entre 24 meses a 28 meses, o que classificaria os participantes em estado de pós-COVID ou COVID longa, se identificado algum sintoma ou sequela persistente iniciada após o 3º mês da infecção (Soriano *et al.*, 2022).

Apesar de não ser objeto deste estudo diagnosticar os casos de COVID longa entre esses participantes após 2 anos da infecção, foi investigado, na primeira etapa do estudo, autorrelatos sobre sintomas persistentes após a infecção por COVID-19, sendo as mais frequentes nesse estudo a ansiedade, falta de memória e fadiga muscular, sintomas que corroboram as evidências relatadas no capítulo de título 3.2, subtítulo 3.2.2 desse trabalho.

**Quadro 2** - Características da amostra quanto a idade, gênero, tempo em dias de internamento em UTI, tempo em meses de diagnóstico de COVID-19 e sintomas persistentes autorrelatados depois da COVID-19.

<b>Voluntários</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Gênero</b>	<b>Tempo de UTI (dias)</b>	<b>Tempo de diagnóstico COVID-19 (meses)</b>	<b>Sintomas persistentes pós-COVID autorrelatados</b>
<b>1</b>	37	F	48	28	Nenhum.
<b>2</b>	34	M	36	25	Ansiedade e falha de memória.
<b>3</b>	64	M	2	25	Ansiedade e dor no corpo.
<b>4</b>	49	F	4	25	Ansiedade, falha de memória e fadiga muscular.
<b>5</b>	47	M	4	24	Falha de memória, dores articulares, tonturas leves e secura da boca.
<b>6</b>	55	F	12	27	Ansiedade, dispneia e dormência em MID.
<b>7</b>	36	M	3	26	Falha de memória, fadiga muscular e queda de cabelo.
<b>8</b>	28	M	59	24	Aumento de pressão arterial.
<b>9</b>	50	M	21	24	Falha de memória, pigarro em garganta e formigamento no MSE.

Legenda: M = masculino; F = feminino; UTI = unidade de terapia intensiva; MID = membro inferior direito; MSE = membro superior esquerdo.

Na Tabela 1, são apresentadas as características gerais da amostra dos grupos, relacionadas aos dois tipos de intervenção do estudo (taVNS ativa e a taVNS sham). Ambos os grupos tinham mais participantes do sexo masculino (60,0% no grupo taVNS - A e 75,0% no grupo taVNS - S), mas não houve diferença significativa na distribuição dos sexos na comparação entre os grupos ( $P = 1,000$ ), onde a idade média foi de  $46,20 \pm 11,82$  anos no grupo taVNS-A e de  $42,25 \pm 12,45$  anos no grupo taVNS-S.

Além disso, os dados antropométricos como estatura, massa corporal, índice de massa corporal, percentual de gordura, entre outros listados na tabela, também se apresentaram equilibrados entre os grupos, assim como as comorbidades prévias dos participantes.

**Tabela 1** – Caracterização geral da amostra dos grupos de estimulação transcutânea auricular do nervo vago (taVNS) ativa e sham (n=9).

<b>Variáveis</b>	<b>taVNS-A (n= 5)</b>	<b>taVNS-S (n=4)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			1,000
Masculino, n (%) <sup>*</sup>	3 (60,0%)	3 (75,0%)	
Feminino, n (%) <sup>*</sup>	2 (40,0%)	1 (25,0%)	
<b>Antropométricas</b>			
Idade (anos) <sup>†</sup>	46,20 ± 11,82	42,25 ± 12,45	0,641
Estatura (m) <sup>†</sup>	1,62 ± 0,07	1,70 ± 0,09	0,188
Peso corporal (kg) <sup>†</sup>	77,00 (25,60)	94,60 (59,70)	0,190
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	31,39 ± 5,20	37,69 ± 10,33	0,269
Circ. Cintura (cm) <sup>†</sup>	94,40 (17,00)	101,05 (45,80)	0,111
Circ. Abdômen (cm) <sup>†</sup>	107,56 ± 12,19	119,03 ± 23,25	0,369
Circ. Quadril (cm) <sup>†</sup>	105,14 ± 6,01	119,68 ± 21,18	0,266
Percentual de gordura (%) <sup>†</sup>	32,96 ± 12,41	35,93 ± 10,81	0,718
<b>Comorbidades</b>			
Hipertensão, n (%) <sup>*</sup>	1 (20,0%)	1 (25,0%)	1,000
Diabetes, n (%) <sup>*</sup>	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0,444
Etilismo, n (%) <sup>*</sup>	1 (20,0%)	1 (25,0%)	1,000
Tempo internado em UTI (dias) <sup>†</sup>	18,80 ± 21,62	23,75 ± 24,62	0,757
Período Pós-COVID (meses) <sup>†</sup>	25,00 (2,00)	25,00 (3,00)	0,905
PAS baseline (mmHg) <sup>†</sup>	134,20 ± 11,76	150,00 ± 14,14	0,109
PAD baseline (mmHg) <sup>†</sup>	85,40 ± 4,56	100,00 ± 18,26	0,208
<b>Limiar de percepção do estímulo</b>			
Limiar perceptivo (mA) <sup>†</sup>	2,20 (0,60)	2,05 (1,30)	0,286

Legenda: taVNS-A = estimulação transcutânea auricular do nervo vago ativa; taVNS-S = estimulação sham; IMC = Índice de Massa Corporal; Circ. = Circunferência; UTI = Unidade de terapia intensiva; PAS baseline = pressão arterial sistólica da linha de base; PAD baseline = pressão arterial diastólica da linha de base; PCFS baseline = Escala Funcional Pós-COVID da linha de base; PCFS follow-up = Escala Funcional Pós-COVID do acompanhamento após 15 dias da intervenção. \* = teste exato de Fisher. † = teste T de Student ou teste U de Mann-Whitney. O valor de significância considerado foi de  $p < 0,05$ .

O tempo médio de internamento nas unidades de terapia intensiva do grupo taVNS-A foi de  $18,80 \pm 21,62$  dias, comparado ao do grupo taVNS-S que foi de  $23,75 \pm 24,62$  dias, sem diferença estatística significativa entre eles ( $P = 0,757$ ). Já, a mediana do tempo após a infecção por COVID-19 até o momento do estudo (período pós-COVID), para o grupo taVNS-A, foi de 25,00 meses com intervalo interquartil de 2,00; enquanto para o grupo taVNS-S, foi de 25,00 meses com intervalo interquartil de 3,00 ( $P = 0,905$ ).

Com relação ao limiar perceptivo (LP) de cada participante, que seguiu os critérios sugeridos pelo estudo de Badran *et al.* (2019), garantindo estimulação elétrica com uma intensidade específica e padronizada para cada participante sem atingir o limiar de dor, a comparação não identificou diferença significativa, onde o grupo da taVNS-A apresentou mediana de 2,20 (0,60) mA; enquanto o grupo da taVNS-S apresentou mediana de 2,05 (1,30) mA, onde teve  $P = 0,286$ .

Analisando os possíveis efeitos da estimulação transcutânea auricular do nervo vago sobre a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), os resultados não demonstraram diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) tanto na comparação dos grupos taVNS ativa com o taVNS sham, quanto entre os momentos e interação quando aplicada uma ANOVA para medidas repetidas, utilizando a correção de esfericidade de Greenhouse-Geisser, como representado na Tabela 2.

Além desses dados referentes a pressão arterial, os comportamentos clínicos da pressão arterial sistólica e diastólica frente aos momentos específicos do experimento (baseline, estimulação e recuperação) são apresentados na Figura 8, demonstrando pequenas alterações no comportamento da pressão arterial, apesar dos resultados não serem significativos, evidenciando algum potencial efeito agudo e temporário da estimulação transcutânea auricular do nervo vago.

**Tabela 2** – Apresentação dos dados da pressão arterial sistólica e diastólica após a estimulação transcutânea auricular do nervo vago no grupo ativo e sham.

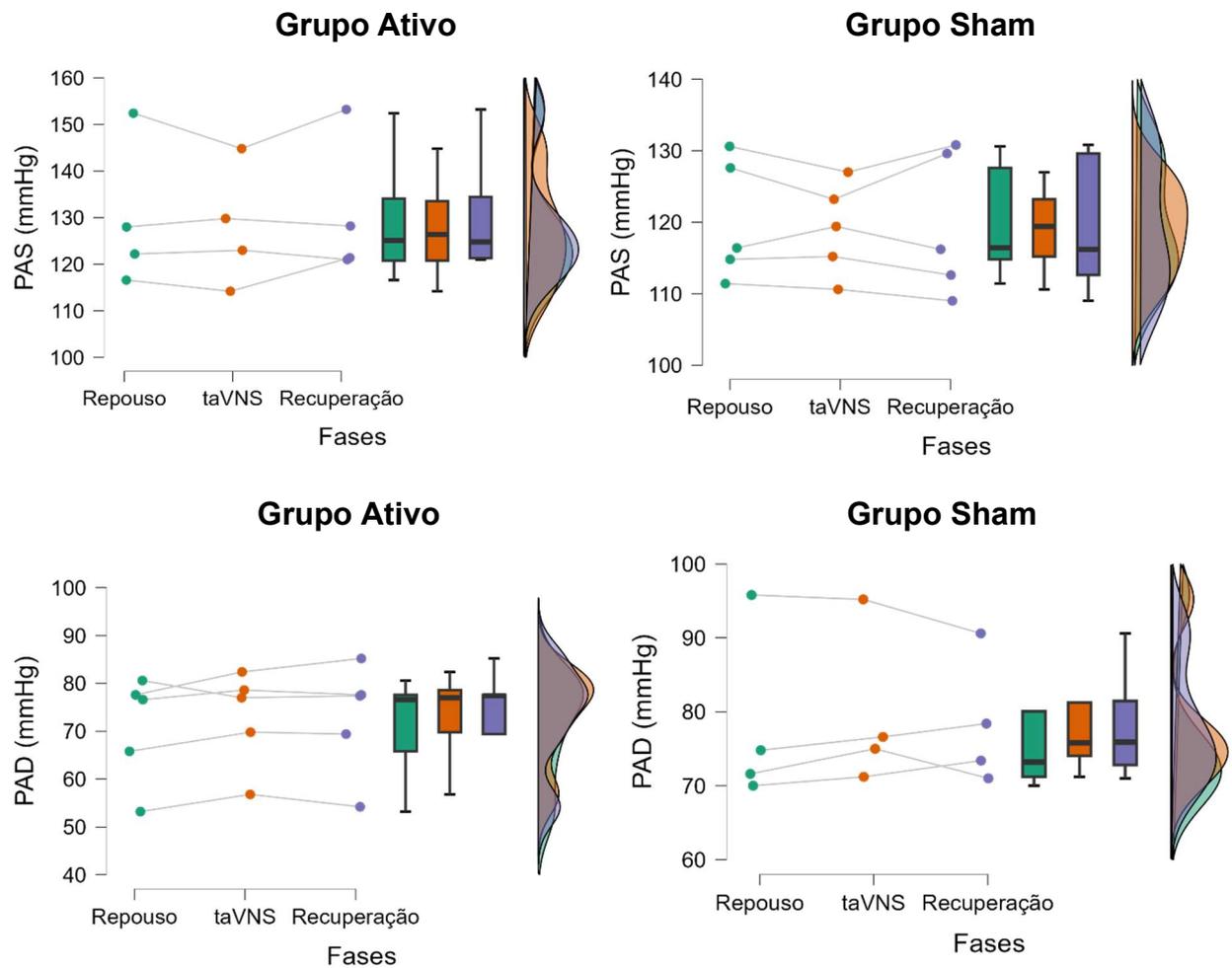
	<b>Repouso</b>	<b>taVNS</b>	<b>Recuperação</b>	<b>Efeitos</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>PAS</b>				ANOVA*		
Ativo	120,16 ± 8,43	119,08 ± 6,46	119,64 ± 9,98	Grupo	1,713	0,232
Sham	129,80 ± 15,77	127,95 ± 12,92	130,95 ± 15,20	Momento	1,163	0,325
				Interação	0,502	0,534
<b>PAD</b>				ANOVA*		
Ativo	70,76 ± 11,30	72,92 ± 10,10	72,76 ± 11,78	Grupo	0,817	0,396
Sham	78,05 ± 12,00	79,50 ± 10,71	78,35 ± 8,73	Momento	1,391	0,282
				Interação	0,304	0,691

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; taVNS = estimulação transcutânea auricular do nervo vago; \*ANOVA (correção de esfericidade de Greenhouse-Geisser).

Já, para a análise dos componentes da variabilidade da frequência cardíaca foram selecionadas as variáveis referentes ao domínio da frequência. Os parâmetros de domínios da frequência considerados foram as bandas LF e HF, representadas em unidades normalizadas, além dos índices da relação LF/HF, obtidos através da análise espectral. A normalização dos dados da análise espectral pode ser utilizada para minimizar os efeitos das alterações da banda de VLF. Essa é determinada a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de VLF e multiplicada por 100 (Camm *et al.*, 1996; Vanderlei *et al.*, 2009).

Os resultados da ANOVA para medidas repetidas dos componentes dos domínios da frequência da VFC estão apresentados na Tabela 3. Os valores de LF (n.u.) no grupo taVNS-A foram significativamente menores que o grupo taVNS-S, com diferença significativa entre grupos, com  $F = 38,596$  e  $P < 0,001$ . Na comparação entre momentos intra-sujeitos, houve aumento do LF no momento da estimulação e no momento de recuperação em ambos os grupos, com diferença significativa entre o momento repouso comparado ao momento recuperação, com *post-hoc* de Bonferroni de  $F = 7,276$  e  $P = 0,011$ , além do *post-hoc* de Bonferroni para interação.

**Figura 8** – Comportamento clínico dos dados da pressão arterial sistólica e diastólica após a estimulação transcutânea auricular do nervo vago no grupo ativo e sham.



Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; taVNS = estimulação transcutânea auricular do nervo vago.

Os resultados das análises da banda HF (n.u.) nas comparações entre grupos, demonstraram que o grupo taVNS-A apresentou maiores de HF que o grupo taVNS-S, com diferença significativa entre grupos, com  $F = 38,520$  e  $P < 0,001$ . Na comparação entre momentos intra-sujeitos, houve aumento do HF na estimulação e na recuperação em ambos os grupos, com diferença significativa entre o repouso comparado à recuperação, com *post-hoc* de Bonferroni, de  $F = 7,282$  e  $P = 0,011$ .

**Tabela 3** – Comparação das variáveis dos domínios da frequência da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos ativo e sham nos diferentes momentos experimentais.

	Repouso	taVNS	Recuperação	Efeitos	F	p
<b>LF (n.u.)</b>				ANOVA		
Ativo	56,60 ± 6,40	65,95 ± 1,44	71,99 ± 9,96	Grupo	38,596	<b>&lt;0,001</b>
Sham	87,20 ± 7,64	88,57 ± 7,17	89,47 ± 6,09	Momento	7,276	<b>0,011†</b>
				Interação	4,023	0,052
<b>HF (n.u.)</b>				ANOVA		
Ativo	43,34 ± 6,39	33,99 ± 1,44	27,96 ± 9,95	Grupo	38,520	<b>&lt;0,001</b>
Sham	12,75 ± 7,65	11,40 ± 7,17	10,50 ± 6,10	Momento	7,282	<b>0,011†</b>
				Interação	4,046	0,052
<b>Razão</b>				ANOVA		
<b>LF/HF</b>						
Ativo	1,86 ± 0,74	2,39 ± 0,35	4,74 ± 3,07	Grupo	10,449	<b>0,014</b>
Sham	10,06 ± 4,75	12,69 ± 7,13	13,64 ± 7,35	Momento	6,483	<b>0,017†</b>
				Interação	0,714	0,481

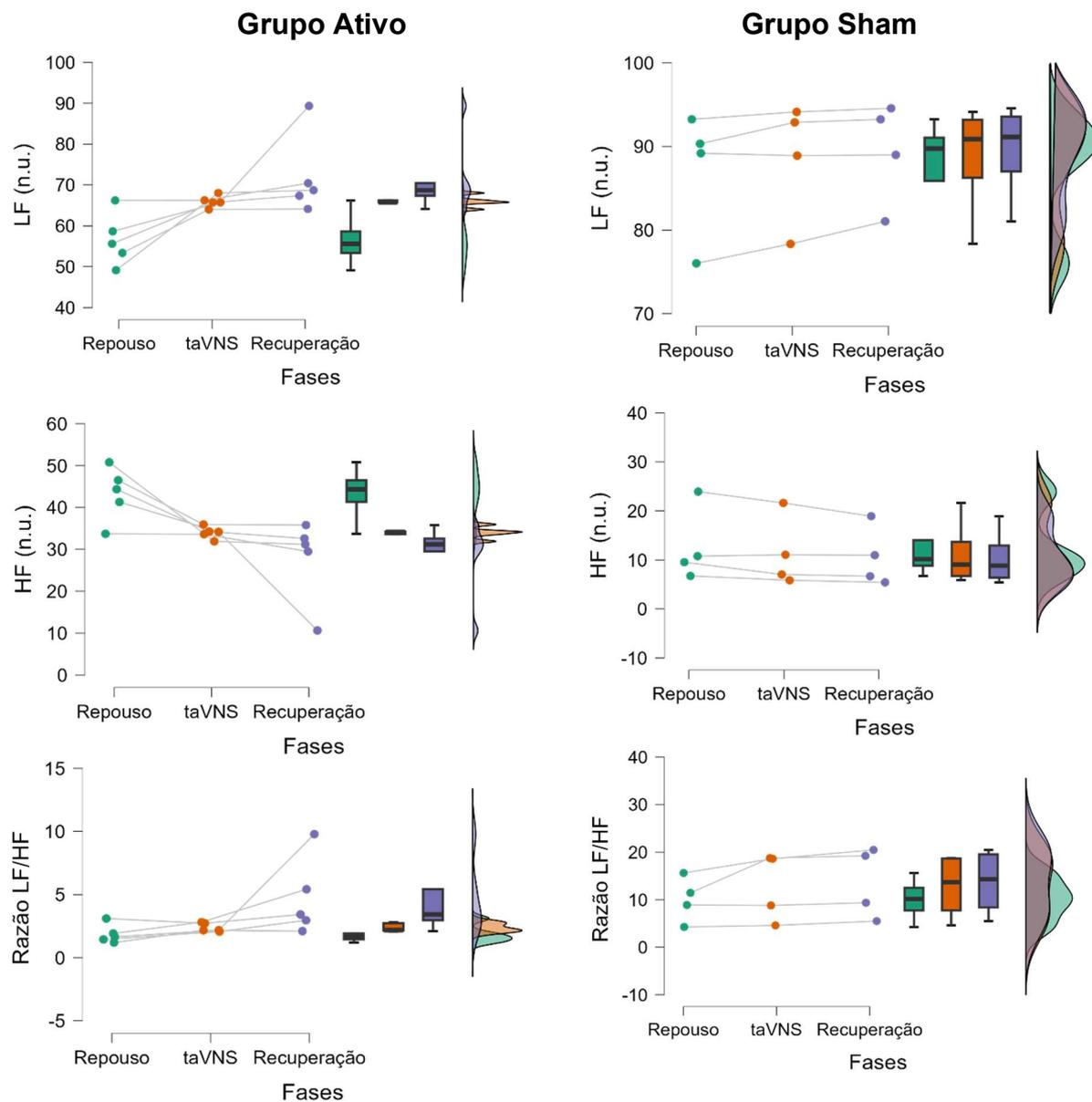
Legenda: LF (n.u) = baixa frequência (unidades normalizadas); HF (n.u) = alta frequência (unidades normalizadas); taVNS = estimulação transcutânea auricular do nervo vago; † = aplicado Post-Hoc de Bonferroni, onde o momento “repouso” teve diferença significativa do momento “recuperação”, com  $p < 0,01$ .

Já, a análise dos resultados da relação entre as bandas LF/HF, o grupo taVNS-A apresentou índices menores comparados ao grupo taVNS-S, onde houve diferença estaticamente significativa com  $F = 10,449$  e  $P = 0,0014$ . Houve aumento dos índices na fase de estimulação e recuperação em ambos os grupos, sendo que, na comparação dos momentos intra-sujeitos, ocorreu diferença significativa do repouso comparado à recuperação ( $F = 6,483$  e  $P = 0,017$ ) e não houve diferença significativa da interação na relação LF/HF.

A Figura 9 apresenta o comportamento clínico do efeito da estimulação sobre os componentes da VFC de cada participante e de cada grupo, onde observa-se o comportamento alterado do Grupo Ativo, com aumento da potência LF da fase de repouso para a fase da taVNS; e de manutenção da fase taVNS para a fase de recuperação, comparado ao comportamento sem alterações das fases do Grupo Sham. Na potência HF, nota-se o comportamento alterado no Grupo Ativo, com

redução da fase de repouso para a fase da taVNS; e de manutenção da fase da taVNS para a fase de recuperação, comparado com a falta de alterações entre as fases do Grupo Sham. Já, a relação LF/HF demonstrou um comportamento sem alterações expressivas entres as fases em ambos os grupos.

**Figura 9** – Comportamento clínico dos componentes da VFC (LF, HF e LF/HF) para cada participante e para cada grupo de taVNS.



Legenda: LF (n.u) = baixa frequência (unidades normalizadas); HF (n.u) = alta frequência (unidades normalizadas); taVNS = estimulação transcutânea auricular do nervo vago.

## 6 DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo identificar os efeitos da taVNS sobre a pressão arterial e o controle autonômico cardíaco em indivíduos que foram acometidos com a COVID-19 grave. Diante das evidências prévias, existia a hipótese da estimulação do nervo vago através do seu ramo auricular modular o sistema cardíaco para a melhora da atividade parassimpática, dada a tendência de maior atividade simpática em pacientes da COVID-19 e COVID longa. Entretanto, os dados deste estudo não confirmaram esta hipótese, sendo apresentada uma discussão sobre os aspectos encontrados atualmente.

Analisando os achados desse estudo com relação as variáveis da pressão arterial (PAS e PAD), nenhum efeito significativo da estimulação transcutânea auricular do nervo vago foi identificado sobre a pressão arterial dos participantes de ambos os grupos. Isso foi observado no estudo de Antonino *et al.* (2017), que constataram nenhum efeito da taVNS ativa ou sham sobre a pressão arterial sistólica e sobre a variabilidade da pressão arterial em 13 homens saudáveis e com média de idade de  $23 \pm 1$  ano. Por outro lado, o estudo de Clancy *et al.* (2014) relatou aumento na pressão arterial média (PAM) durante a taVNS ativa e sham em 48 participantes saudáveis (20 – 62 anos), mas tais resultados provavelmente se deram pelo uso da aferição constante da pressão arterial por manguito de dedo (através do aparelho Finometer®), um método mais sensível e confiável comparado ao esfigmomanômetro de braço.

Com relação as variáveis da VFC, foram encontradas diferenças significativas nos componentes LF e HF (em unidades normalizadas) e na relação LF/HF do grupo taVNS-A quando comparado com o grupo sham, porém a interpretação dos resultados aponta para efeito de aumento da atividade simpática e parassimpática (aumento dos valores de LF), diminuição da atividade parassimpática (diminuição dos valores de HF) e relação simpático-vagal de predomínio simpático (aumento dos índices da relação LF/HF) na população investigada, que podem ser traduzidos como efeito de diminuição da VFC.

Esses achados não convergem com algumas evidências científicas, que tem observado resultados satisfatórios da taVNS sobre o controle autonômico cardíaco de indivíduos saudáveis (Clancy *et al.*, 2014; De Couck *et al.*, 2017; Geng *et al.*, 2022), onde se observa o efeito no aumento da VFC e aumento na atividade do tônus vagal,

e não um efeito da taVNS que potencialize a modulação de tendência simpática, como encontrado neste estudo. Por outro lado, não existe suporte que a VFC modulada para o vago é um robusto biomarcador para a taVNS aguda (Wolf *et al.*, 2021) devido aos achados controversos dessa meta-análise; ou ainda a existência de evidências nulas ou sem diferenças nas comparações de grupos ativo e sham (Borges; Laborde; Raab, 2019; Vosseler *et al.*, 2020).

Estas discrepâncias podem ser explicadas pela variabilidade de desenhos de estudo, que podem afetar com esses resultados são interpretados (De Couck *et al.*, 2017; Badran *et al.*, 2018b; Machetanz *et al.*, 2021). Grandes diferenças metodológicas entre os estudos, como diferentes dispositivos de estimulação, lado da estimulação, locais de estimulação na orelha, diferentes parâmetros relatados da VFC e diferentes protocolos de estimulação reduz a possibilidade de comparação entre os estudos.

Um exemplo específico é o uso de diferentes condições controle. Embora a maioria dos estudos compare a taVNS ativa com a aplicação sham estimulando o lóbulo da orelha, condição utilizada nesse estudo, conforme recomendações de consenso (Farmer *et al.*, 2020), outros estudos comparam com um grupo sem estimulação na condição de controle (Tobaldini *et al.*, 2019) ou um grupo controle de condição de estimulação falsa, onde o eletrodo é colocado na orelha do participante, mas sem corrente elétrica aplicada (De Couck *et al.*, 2017; Sclocco *et al.*, 2020).

Ainda sobre os fatores metodológicos, este estudo considerou a hipótese de que parâmetros de maior densidade de energia (maior largura de pulso, maior frequência), utilizando largura de pulso de 1000  $\mu$ s, frequência de 25 Hz, ciclo de trabalho de 60s ON/ 60s OFF e duração total de 30 minutos, seriam mais adequados para produzir algum potencial de modulação sobre as variáveis analisadas, podendo justificar os efeitos na modulação cardíaca encontrados com predominância simpática, apesar das mensurações também terem sido influenciadas pelo pequeno tamanho da amostra ( $n = 9$ ) utilizada neste estudo. Ademais, existe combinação infinita de frequência, largura de pulso e ciclo de trabalho que seria impossível testar exaustivamente em um único estudo, por isso essa configuração razoável de parâmetros da taVNS foi adotada com base nos estudos prévios dos parâmetros mais indicados (Badran *et al.*, 2018b, 2019; Farmer *et al.*, 2021).

Os efeitos do aumento da atividade vagal cardíaca pela taVNS têm sido sustentados pelas evidências da relação da estimulação do ramo auricular do nervo

vago (Peuker; Filler, 2002) com a ativação significativa das projeções vagais centrais, como por exemplo, atividade generalizada no núcleo do trato solitário, núcleo trigeminal espinhal, núcleo dorsal da rafe, locus ceruleos, amígdala e núcleo accumbens, confirmadas por imagens de ressonância magnética funcional (Frangos; Ellrich; Komisaruk, 2015; Yakunina; Kim; Nam, 2017; Sclocco *et al.*, 2020). Esta ativação aumentada do NTS, aumentaria assim a atividade dos neurônios do NTS que se projetam para os dois núcleos eferentes vagais: o núcleo motor dorsal e o núcleo ambíguo. O aumento da ativação nesses núcleos pode, por sua vez, aumentar o controle vagal da atividade cardíaca, como proposto por (Murray *et al.*, 2016), apesar da taVNS estimular apenas os aferentes vagais que não inervam diretamente o coração, sendo considerada uma influência indireta.

Outro aspecto que pode ter influenciado nas mensurações dos dados da VFC desta pesquisa foi a condição emocional dos participantes frente ao protocolo experimental, visto que todos tinham vivências prévias com o avanço da gravidade da COVID-19, levando-os ao internamento em UTI. Em alguns casos, foi necessário uso da VMI por traqueostomia, além dos autorrelatos de sintomas persistentes mais prevalentes de ansiedade e falha de memória desta amostra, podem ter influenciado as aferições da VFC. A sensação de dor ou emoções estressantes causadas por taVNS, bem como a respiração, podem afetar a VFC e, portanto, podem resultar em variáveis confusas que, potencialmente, afetam a interpretação dos resultados (Laborde; Mosley; Thayer, 2017). Assim, estes aspectos, podem também explicar as inconsistências deste estudo com alguns estudos anteriores.

É importante destacar que a maioria das evidências encontradas investiga os efeitos da taVNS sobre os componentes da VFC em população de indivíduos saudáveis e jovens (Clancy *et al.*, 2014; Antonino *et al.*, 2017; Borges; De Couck *et al.*, 2017; Laborde; Raab, 2019; Machetanz *et al.*, 2021; Forte *et al.*, 2022), sendo importante as investigações em condições autonômicas instaladas ou disautonomias relacionadas a idade (Bretherton *et al.*, 2019).

Nessa perspectiva, este estudo teve como amostra participantes que foram infectados pelo vírus SARS-COV-2, apresentaram o estado grave da doença e poderiam estar com sintomas da COVID longa, correspondendo com os achados de Marques *et al.* (2022), que identificaram aumento da atividade simpática, menor atividade parassimpática e redução do balanço simpático-vagal em indivíduos com quadro clínico de COVID longa comparados com indivíduos não infectados, podendo

sugerir, desta forma, que estes resultados podem ter sido influenciados por essas alterações autonômicas pós-COVID ainda pouco investigadas nos estudos. Para Marques *et al.*, a influência de excitação simpática e redução da parassimpática da COVID longa pode aumentar a frequência cardíaca, pressão arterial, predispor a complicações cardiovasculares, pior prognóstico e morte súbita.

Este estudo encontrou algumas limitações, principalmente, no recrutamento dos indivíduos identificados que tiveram COVID-19 grave, diante da baixa aceitação na participação da pesquisa, motivada, talvez, pelo impacto da agressividade da doença e potenciais medos perante as sequelas ou sintomas persistentes, o que resultou no pequeno tamanho da amostra, o qual influenciou a representatividade dos dados e dos resultados encontrados. Um tamanho amostral maior é mais adequado para avaliar os componentes da VFC e forneceria resultados mais confiáveis. Associado a isto, o desenho de estudo duplo-cego ajudaria a evitar vieses de análises dos dados, o que não pôde ser feito nesta pesquisa devido ao tamanho da equipe.

Além disso, o estudo avaliou respostas em curto prazo, sendo necessárias investigações à longo prazo, com maior acompanhamento, critérios de inclusão mais restritos, como a investigação de biomarcadores inflamatórios e/ou condições de disautonomias confirmadas, como apontam as evidências atuais, para trazer respostas mais específicas para a problemática em questão.

## **7 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Baseado nos resultados desse estudo conclui-se que a taVNS influenciou o controle autonômico cardíaco aumentando a atividade simpática e o índice de balanço simpático-vagal, mas não influenciou a pressão arterial de pacientes acometidos pela COVID-19 grave.

A COVID longa na época em que este estudo começou, e ainda hoje, não é bem compreendida, e poucos estudos descritos na literatura científica utilizaram a análise da VFC para avaliar a ação da taVNS na modulação cardíaca na população com COVID longa.

No entanto, mais estudos precisam ser realizados para compreender as repercussões da COVID longa na população afetada e seus impactos na modulação autonômica cardíaca. Os resultados coletados nesses estudos serão fundamentais para o entendimento inicial das alterações autonômicas cardíacas em pacientes com COVID longa.

## REFERÊNCIAS

AHMED, H. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 52, n. 5, 2020.

ALKODAYMI, M. S. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 5, p. 657–666, maio 2022.

ALLAMEH, S. F. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of 905 COVID-19 Patients Admitted to Imam Khomeini Hospital Complex in the Capital City of Tehran, Iran. **Archives of Iranian Medicine**, v. 23, n. 11, p. 766–775, 1 nov. 2020.

AZABOU, E. et al. Randomized controlled study evaluating efficiency of low intensity transcranial direct current stimulation (TDCS) for dyspnea relief in mechanically ventilated COVID-19 patients in ICU: The tDCS-DYSP-COVID protocol. **Frontiers in Medicine**, v. 7, n. June, p. 1–9, 2020.

AZABOU, E. et al. Vagus Nerve Stimulation: A Potential Adjunct Therapy for COVID-19. **Frontiers in Medicine**, v. 8, n. May, p. 1–5, 7 maio 2021.

BADRAN, B. W. et al. Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). **Brain Stimulation**, v. 11, n. 4, p. 947–948, jul. 2018a.

BADRAN, B. W. et al. Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 4, p. 699–708, jul. 2018b.

BADRAN, B. W. et al. Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): Technique, Targeting, and Considerations. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2019, n. 143, p. 1–9, 7 jan. 2019.

BADRAN, B. W. et al. A pilot randomized controlled trial of supervised, at-home, self-administered transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) to manage long COVID symptoms. **Bioelectronic Medicine**, v. 8, n. 1, p. 13, 25 ago. 2022.

BAPTISTA, A. F. et al. Applications of Non-invasive Neuromodulation for the Management of Disorders Related to COVID-19. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. November, p. 1–18, 2020.

BIKSON, M. et al. Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 4, p. 1124–1149, 2020.

BISACCIA, G. et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 8, n. 11, p. 156, nov. 2021.

BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 20, p. 5781–5790, 15 out. 2016.

BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. Targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway with vagus nerve stimulation in patients with Covid-19? **Bioelectronic Medicine**, v. 6, n. 1, p. 15, 29 dez. 2020.

BORGES, U.; LABORDE, S.; RAAB, M. Influence of transcutaneous vagus nerve stimulation on cardiac vagal activity: Not different from sham stimulation and no effect of stimulation intensity. **PLOS ONE**, v. 14, n. 10, p. e0223848, 11 out. 2019.

BOURGONJE, A. R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **The Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, jul. 2020.

BREHERTON, B. et al. Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in individuals aged 55 years or above: potential benefits of daily stimulation. **Aging**, v. 11, n. 14, p. 4836–4857, 30 jul. 2019.

BUTT, M. F. et al. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. **Journal of Anatomy**, v. 236, n. 4, p. 588–611, abr. 2020.

CABRERA MARTIMBIANCO, A. L. et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 10, p. 1–16, 2 out. 2021.

CAMM, A. et al. Heart Rate Variability. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, mar. 1996.

CARANDINA, A. et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on cardiovascular autonomic control in health and disease. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 236, n. September, p. 102893, 2021.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603, ago. 2020.

CDC. **Centers for Disease Control and Prevention**. Post-COVID conditions. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acesso em 27 julho 2022.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CLANCY, J. A. et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 6, p. 871–877, nov. 2014.

COOPER, S. L. et al. Role of the renin–angiotensin–aldosterone and kinin–kallikrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and long COVID. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, 2021.

CORRÊA, F. I. et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Improves Inflammation but Does Not Interfere with Cardiac Modulation and Clinical Symptoms

of Individuals with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **Life**, v. 12, n. 10, p. 1644, 19 out. 2022.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, mar. 2019.

DAVIS, H. E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **eClinicalMedicine**, v. 38, 2021.

DE COUCK, M. et al. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. **Autonomic Neuroscience**, v. 203, p. 88–96, mar. 2017.

DÍAZ, H. S. et al. Neuroinflammation in heart failure: new insights for an old disease. **Journal of Physiology**, v. 598, n. 1, p. 33–59, 2020.

FARMER, A. D. et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, n. March, 23 mar. 2021.

FRANGOS, E.; ELLRICH, J.; KOMISARUK, B. R. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 624–636, maio 2015.

GARRIGUES, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **Journal of Infection**, v. 81, n. 6, p. e4–e6, dez. 2020.

GENG, D. et al. The effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on HRV in healthy young people. **PLOS ONE**, v. 17, n. 2, p. e0263833, 10 fev. 2022.

GOODMAN, B. P. et al. COVID-19 Dysautonomia. **Frontiers in Neurology**, v. 12, n. April, p. 1–5, 2021.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

GUO, Y.-R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 11, dez. 2020.

GUO, Z.-P. et al. Use of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation as an Adjuvant Therapy for the Depressive Symptoms of COVID-19: A Literature Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, n. December, p. 1–11, 15 dez. 2021.

HALPIN, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 1013–1022, 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, jan. 2021.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA . **Censo Brasileiro de 2022**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acessado em: 30 out. 2023.

JOHANSSON, M. et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. **JACC: Case Reports**, v. 3, n. 4, p. 573–580, 2021.

KALIYAPERUMAL, D. et al. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 32, n. 3, p. 247–253, 13 maio 2021.

KANIUSAS, E. et al. Non-invasive Auricular Vagus Nerve Stimulation as a Potential Treatment for Covid19-Originated Acute Respiratory Distress Syndrome. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. July, p. 1–11, 28 jul. 2020.

KANJWAL, K. et al. New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. **Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management**, v. 11, n. 11, p. 4302–4304, 2020.

KHAN, M. et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 39, dez. 2021.

KIM, A. Y. et al. Safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS): a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 22055, 21 dez. 2022.

KRAUS, T. et al. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. **Journal of Neural Transmission**, v. 114, n. 11, p. 1485–1493, 2007.

KRAUS, T. et al. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - A pilot study. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 5, p. 798–804, 2013.

LEAL, F. E. et al. Clinical features and natural history of the first 2073 suspected COVID-19 cases in the Corona São Caetano primary care programme: a prospective cohort study. **BMJ Open**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2021.

LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020.

LIANG, L. et al. Three-Month Follow-Up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 47, p. 1–15, 2020.

LIMA, L.; SILVA DE SOUSA, M; LIMA, K. The genomic discoveries of SARS-CoV-2 and their implications for the COVID-19 pandemic. **J. Health Biol Sci**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2020.

LIU, K. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. **Chinese medical journal**, v. 133, n. 9, p. 1025–1031, 2020.

LOPEZ-LEON, S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

MANABE, T. et al. Trends in clinical features of novel coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of studies published from December 2019 to February 2020. **Respiratory Investigation**, v. 58, n. 5, p. 409–418, set. 2020.

MARQUES, K. C. 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, n. April, 2022.

MASTITSKAYA, S.; THOMPSON, N.; HOLDER, D. Selective Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Approach for the Treatment of ARDS: A Rationale for Neuro-Immunomodulation in COVID-19 Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, n. April, 2021.

MIGLIS, M. G. et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. **Clinical Autonomic Research**, v. 30, n. 5, p. 449–451, 2020.

MITRANI, R. D.; DABAS, N.; GOLDBERGER, J. J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. **Heart Rhythm**, v. 17, n. 11, p. 1984–1990, 2020.

MOGHIMI, N. et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 9, 2021.

MOL, M. B. A. et al. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258841, 28 out. 2021.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 22 abr. 2021.

NATELSON, B. H.; BLATE, M.; SOTO, T. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Long Covid-Chronic Fatigue Syndrome. **medRxiv**, p. 2022.11.08.22281807, 2022.

NEHME, M. et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 5, p. 723–725, maio 2021.

NILE, S. H. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 53, n. January, p. 66–70, jun. 2020.

NOVAES ROCHA, V. Viral replication of SARS-CoV-2 could be self-limitative – The role of the renin-angiotensin system on COVID-19 pathophysiology. **Medical Hypotheses**, v. 145, n. January, p. 110330, dez. 2020.

PEUKER, E. T.; FILLER, T. J. The nerve supply of the human auricle. **Clinical Anatomy**, v. 15, n. 1, p. 35–37, jan. 2002.

PILLONI, G. et al. Update on the Use of Transcranial Electrical Brain Stimulation to Manage Acute and Chronic COVID-19 Symptoms. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, n. November, p. 1–8, nov. 2020.

PUNTMANN, V. O. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging

in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 11, p. 1265–1273, 2020.

RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052, 26 maio 2020.

ROMERO-DUARTE, Á. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. **BMC Medicine**, v. 19, n. 1, p. 129, dez. 2021.

SCHOLZ, J. R. et al. COVID-19, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme 2, and nicotine: What is the interrelation? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 4, p. 708–711, 2020.

SEITZ, T. et al. Percutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Reduces Inflammation in Critical Covid-19 Patients. **Frontiers in Physiology**, v. 13, n. July, p. 1–13, 2022.

SHI, S. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 7, p. 802–810, 2020.

SONG, F. et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia. **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 210–217, 2020.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102–e107, 2022.

STAATS, P. et al. The Use of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation to Treat Respiratory Symptoms Associated With COVID-19: A Theoretical Hypothesis and Early Clinical Experience. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 23, n. 6, p. 784–788, ago. 2020.

SUÁREZ-ROBLES, M. et al. 90 days post-hospitalization evaluation of residual COVID-19 symptoms through a phone call check list. **Pan African Medical Journal**, v. 37, n. 289, p. 1–4, 2020.

TEICH, V. D. et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 18, p. eAO6022, 2020.

TIAN, S. et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. **Journal of Infection**, v. 80, n. 4, p. 401–406, abr. 2020.

TOBALDINI, E. et al. Cardiac and Peripheral Autonomic Responses to Orthostatic Stress During Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Healthy Subjects. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 4, p. 496, 11 abr. 2019.

TORNERO, C. et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation for COVID-19: Results From a Randomized Controlled Trial (SAVIOR I). **Frontiers in Neurology**, v. 13, n. April, p. 1–10, 8 abr. 2022.

TROUGAKOS, I. P. et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. **Journal of Biomedical Science**, v. 28, n. 1, p. 1–18, 2021.

TROYER, E. A.; KOHN, J. N.; HONG, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, n. April, p. 34–39, jul. 2020.

VOSSELER, A. et al. No modulation of postprandial metabolism by transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: a cross-over study in 15 healthy men. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.

WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. **World Health Organization**, v. January, p. 1–2, 2020.

WHO. COVID-19 Dashboard. **Geneva: World Health Organization**, 2020.  
Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 14 maio 2022.

WOLF, V. et al. Does transcutaneous auricular vagus nerve stimulation affect vagally mediated heart rate variability? A living and interactive Bayesian meta-analysis. **Psychophysiology**, v. 58, n. 11, p. 1–16, 2 nov. 2021.

WU, J. et al. Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A multicenter descriptive study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 706–712, 2020.

XIONG, Q. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 1, p. 89–95, 2021.

XU, X. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 47, n. 5, p. 1275–1280, maio 2020a.

XU, Y. H. et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. **Journal of Infection**, v. 80, n. 4, p. 394–400, 2020b.

YAKUNINA, N.; KIM, S. S.; NAM, E.-C. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 20, n. 3, p. 290–300, abr. 2017.

YANG, T. et al. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, v. 50, n. 5, p. 1067–1109, 24 out. 2022.

YANG, W. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. **Journal of Infection**, v. 80, n. 4, p. 388–393, abr. 2020.

YUAN, H.; SILBERSTEIN, S. D. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 56, n. 1, p. 71–78, jan. 2016.

ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730–1741, 27 jul. 2020.

ZHANG, Y. et al. COVID-19, the Pandemic of the Century and Its Impact on Cardiovascular Diseases. **Cardiology Discovery**, v. 1, n. 4, p. 233–258, 2021.

ZHAO, X. et al. 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. **Medicine in Novel Technology and Devices**, v. 8, n. January, p. 100043, dez. 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

## APÊNDICE A

### Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde de Biológicas - PPGCSB

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: Efeitos da estimulação transcutânea auricular do nervo vago sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial em pacientes da COVID longa, que está sob a responsabilidade do pesquisador IURI DOS SANTOS PINHEIRO e do pesquisador FERDINANDO OLIVEIRA CARVALHO. Neste estudo pretendemos verificar se uma estimulação elétrica (choques toleráveis) de um nervo através da pele da orelha poderá estimular regiões do cérebro que tem relação com o coração e se promoverá alterações em seus dados da pressão arterial e da frequência cardíaca, que podem estar relacionados com sintomas persistentes após seu adoecimento pela COVID-19.

Para participar deste estudo você deverá comparecer 2 vezes ao laboratório para realizar os seguintes procedimentos: na primeira visita, será informado sobre a proposta do estudo, dos procedimentos aos quais será submetido, assinará esse termo, realizará uma entrevista de avaliação e agendará a data com horário para a segunda visita. Também nesse mesmo dia, será realizada uma familiarização com o equipamento de estimulação elétrica com o intuito de possibilitar a você uma experiência com a sensação da corrente elétrica na orelha, garantindo mais tranquilidade e segurança para participar da pesquisa.

Para participar deste experimento existem algumas condições que você precisa conhecer para sua segurança:

- a) Não pode ter qualquer histórico atual ou no passado de distúrbios cardiovascular, pulmonar ou neurológico, dor facial, dor de ouvido, trauma de ouvido recente, implantes de metal acima do nível do pescoço ou no coração (uso de marcapassos, aparelhos no cérebro, metais no crânio ou na coluna vertebral, implantes dentro da orelha (implante coclear) e outros que possam ter estas mesmas características;
- b) não ser fumante;

- c) não fazer uso de medicamentos que alterem seus batimentos cardíacos (como betabloqueadores, beta-miméticos e teofilina);
- d) não possuir nenhum dano na anatomia da orelha esquerda,

Já, na segunda visita, você deverá comparecer ao laboratório, na data e horário previamente agendados, respeitando o intervalo de 48 – 120 h, para ser submetido ao teste, onde inicialmente irá permanecer sentado com os antebraços apoiados na mesa, e dois aparelhos que medem a pressão arterial e a frequência cardíaca serão conectados, um no braço e outro no punho do braço oposto. Também serão colocados dois cliques do aparelho de estimulação elétrica em sua orelha esquerda. As medidas referentes a sua pressão arterial e batimentos cardíacos serão feitas durante 10 minutos de repouso (sem estimulação), 30 minutos de estímulo elétrico na orelha e 10 minutos de recuperação (sem estimulação), quando ao final deste último o aparelho será desligado, totalizando 50 minutos de sessão.

Durante a aplicação da estimulação elétrica na orelha você sentirá a sensação de pequenos choques, picadas ou formigamentos no local. Os possíveis efeitos adversos, leves e toleráveis, que poderá sentir durante ou depois da estimulação são dor na orelha, dor de cabeça e formigamento. Estes efeitos são extremamente raros e você deve nos informar se eles acontecerem.

Em caso de urgência, o participante da pesquisa será levado e acompanhado para atendimento em uma unidade de saúde sendo garantida a devida assistência.

Os principais estudos no mundo utilizando esse equipamento não identificaram efeitos adversos graves nos participantes das pesquisas. Para sua segurança e minimização dos riscos, além da triagem da avaliação, faremos uma inspeção e limpeza adequada da orelha a ser estimulada. Ainda assim, utilizaremos um equipamento novo, calibrado, adequado à pesquisa e que atende as normas nacionais e internacionais de segurança exigidas para equipamentos elétricos terapêuticos.

Estamos estudando isso porque uma série de estudos têm demonstrado que muitas pessoas após terem contraído a COVID-19 permanecem com alguns sintomas persistentes devido às alterações que ocorrem no cérebro e no nervo vago que influenciam o coração. Nós queremos saber se estas estimulações elétricas podem ajudar a melhorar a condição do comportamento dos batimentos do coração e da pressão arterial pois muitos estudos já mostraram que essa técnica tem bons efeitos em indivíduos saudáveis e em outras doenças. Essa descoberta pode ser um ponto

inicial para novas abordagens terapêuticas para as sequelas da COVID-19 beneficiando e melhorando a qualidade de vida dessas pessoas.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

A sua participação neste estudo autoriza o acesso e uso dos seus dados registrados nos prontuários referente a sua internação por COVID-19 no Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco pelos pesquisadores.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(a) Sr.(a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para o pesquisador responsável, Iuri dos Santos Pinheiro, da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) no telefone (74) 99971-6377, de segunda à sexta-feira, no horário das 8:00 às 18:00 horas, podendo essa ligação ser realizada a cobrar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, onde todas as páginas serão rubricadas pelo pesquisador responsável, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Biológicas da UNIVASF e a outra será fornecida a você.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade do Vale do São Francisco, telefone do CEP (87) 2101-6567 ou através do e-mail do CEP ([cep.univasf@ebserh.gov.br](mailto:cep.univasf@ebserh.gov.br)).

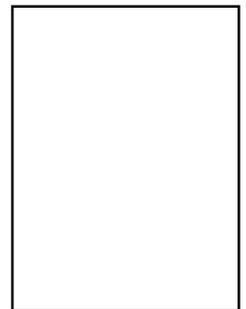
**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA**

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG nº. \_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Petrolina - PE, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

---

Assinatura do participante



Impressão digital  
do participante

---

Assinatura do pesquisador

**APÊNDICE B**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

**Ficha de Coleta**

PESQUISADOR: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

COLETA Nº: \_\_\_\_\_

**DADOS DO PARTICIPANTE**

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ESTADO CIVIL: \_\_\_\_\_

ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

RENDA SALARIAL MÉDIA: \_\_\_\_\_  TABAGISTA  ETILISTA

USO DE MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

HÁ QUANTO TEMPO TEVE COVID-19? \_\_\_\_\_

SINTOMA(S) PERSISTENTE(S) PÓS-COVID-19: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ ANOS

MASSA: \_\_\_\_\_ KG

ALTURA: \_\_\_\_\_ M

PAS/PAD: \_\_\_\_\_ mmHg

## ANEXO A

### Registro no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (Plataforma Brasil)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
VALE DO SÃO FRANCISCO -  
HU/UNIVASF



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeitos agudos da estimulação transcutânea auricular do nervo vago sobre o controle autonômico cardíaco e pressão arterial de pacientes da COVID Longa

**Pesquisador:** IURI DOS SANTOS PINHEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 66300522.8.0000.0282

**Instituição Proponente:** UNIVASF

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.880.420