

A COVID-19 impacta a modulação autonômica cardíaca e a função endotelial vascular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica?

Does Covid-19 impact cardiac autonomic modulation and vascular endothelial function in patients with systemic arterial hypertension?

Pedro Igor Lustosa Roriz^{1,2} ; Leandro Campos de Brito³ ; Raphael Martins de Abreu⁴ ; Heitor Fernandes Silveira Cavallini^{1,2} ; Edelvita Fernanda Duarte Cunha^{1,2} ; Rodrigo Souza Teixeira¹ ; Herculano Ribeiro Da Silva Neto¹ ; Ádria Aryelle Ferreira^{1,2} ; Anderson Bispo Coelho¹ ; Ellen Cristinni Maciel Canuto¹ ; Matheus Sobral Silveira^{2,5} ; Joice De Souza Batista^{1,2} ; Paulo André Freire Magalhães^{1,2} ; Armele De Fatima Dornelas de Andrade⁶ ; Juliana Cristina Milan-Mattos⁷ ; Victor Ribeiro Neves^{1,2*} 

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está associada a maior risco de complicações em pacientes com COVID-19. No entanto, ainda não está claro se a infecção leve por COVID-19 influencia a modulação autonômica cardíaca e a função endotelial vascular (FEV) em indivíduos hipertensos. **Objetivo:** Avaliar a modulação autonômica cardíaca e a FEV em pacientes hipertensos com e sem diagnóstico de COVID-19. **Métodos:** Estudo transversal com 33 pacientes hipertensos, divididos em dois grupos: G1 (com diagnóstico prévio de COVID-19 confirmado por RT-PCR) e G2 (sem diagnóstico). Foram realizados eletrocardiograma e avaliação da FEV pela técnica de dilatação mediada por fluxo (DMF) na artéria braquial. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi analisada por métodos lineares (tempo e frequência) e não lineares (análise simbólica e entropia). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, e os testes t de Student ou Mann-Whitney foram aplicados conforme a distribuição das variáveis, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os parâmetros de VFC e FEV ($p > 0,05$). **Conclusão:** Em pacientes hipertensos com sintomas leves de COVID-19, não foram detectadas alterações significativas na modulação autonômica cardíaca ou na função endotelial vascular. Esses achados sugerem que a infecção leve pode não impactar negativamente esses sistemas fisiológicos em indivíduos com HAS controlada. Estudos futuros com delineamento longitudinal e maior amostragem são necessários para aprofundar essa compreensão.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Sistema Nervoso Autônomo; Risco Cardiovascular.

Abstract

Background: Systemic arterial hypertension (SAH) is associated with a higher risk of complications in patients with COVID-19. However, it remains unclear whether mild COVID-19 infection affects cardiac autonomic modulation and vascular endothelial function (VEF) in hypertensive individuals. **Aim:** To evaluate cardiac autonomic modulation and VEF in hypertensive patients with and without a diagnosis of COVID-19. **Methods:** This was a cross-sectional study including 33 hypertensive patients, divided into two groups: G1 (with prior COVID-19 diagnosis confirmed by RT-PCR) and G2 (without diagnosis). All participants underwent electrocardiography and VEF assessment using the flow-mediated dilation (FMD) technique in the brachial artery. Heart rate variability (HRV) was analyzed using linear (time and frequency domains) and nonlinear methods (symbolic analysis and entropy). The Shapiro-Wilk test was used to assess normality, and Student's t test or Mann-Whitney test was applied according to data distribution, with a significance level of 5%. **Results:** No statistically significant differences were observed between groups for HRV or VEF parameters ($p > 0.05$). **Conclusion:** In hypertensive patients with mild symptoms of COVID-19, no significant changes in cardiac autonomic modulation or vascular endothelial function were identified. These findings suggest that mild infection may not negatively impact these physiological

¹Departamento de Fisioterapia, Universidade de Pernambuco (UPE), Petrolina, PE, Brasil

²Programa de Pós-graduação em Reabilitação Funcional e Desempenho (PPGRDF), Universidade de Pernambuco (UPE), Petrolina, PE, Brasil

³Oregon Institute of Occupational Health Sciences, Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States

⁴LUNEX ASBL Luxembourg Health & Sport Sciences Research Institute, Luxemburgo, Luxemburgo

⁵Departamento de Nutrição, Universidade de Pernambuco (UPE), Petrolina, PE, Brasil

⁶Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

⁷Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

Apresentação dos dados em evento:

Este trabalho não foi apresentado em nenhum evento científico.

Como citar: Roriz PIL, Brito LC, Abreu RM, Cavallini HFS, Cunha EFD, Teixeira RS et al. A COVID-19 impacta a modulação autonômica cardíaca e a função endotelial vascular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica?. Brazilian Journal of Respiratory, Cardiovascular and Critical Care Physiotherapy. 2025;16:e00462025. <https://doi.org/10.47066/2966-4837.e00462025pt>

Submissão em: Março 18, 2025
Aceito em: Agosto 03, 2025

Estudo realizado em: Departamento de Fisioterapia, Universidade de Pernambuco (UPE), Petrolina, PE, Brasil.

Aprovação ética: (CAAE - 48683521.8.0000.5191) Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (número 4848824).

***Autor correspondente:** Victor Ribeiro Neves. E-mail: victor.neves@upe.br



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



systems in individuals with well-controlled hypertension. Future longitudinal studies with larger sample sizes are needed to better understand the long-term cardiovascular effects of COVID-19 in this population.

Keywords: SARS-CoV-2; Autonomic Nervous System; Cardiovascular Risk.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 impactou mais de 774 milhões de pessoas em todo o mundo, provocando efeitos sistêmicos agudos e crônicos, inclusive semanas após a infecção inicial¹. Um número significativo de indivíduos continua a apresentar sintomas persistentes por mais de 12 semanas após o diagnóstico, mesmo na ausência de explicações alternativas. Termos como síndrome pós-COVID-19, COVID longa e COVID-19 crônica foram propostos para descrever esse quadro clínico².

Entre as comorbidades mais comuns entre os infectados, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das mais prevalentes e tem sido associada a piores desfechos clínicos³. Considerando o elevado impacto clínico e econômico da pandemia, torna-se relevante compreender como a COVID-19 pode afetar pacientes hipertensos, mesmo aqueles com quadros leves da doença. Nessa perspectiva, destaca-se a importância de investigar parâmetros fisiológicos preditores de complicações, como a modulação autonômica cardíaca e a função endotelial vascular (FEV)^{3,4}.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a dilatação mediada por fluxo (DMF) são métodos não invasivos que permitem avaliar, respectivamente, a regulação autonômica cardíaca e a função endotelial. Embora estudos tenham demonstrado alterações significativas desses parâmetros em pacientes hospitalizados por COVID-19, há uma escassez de dados sobre pacientes hipertensos que apresentaram apenas sintomas leves, especialmente após a recuperação^{4,5}.

Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar se a infecção por COVID-19 impacta a modulação autonômica cardíaca e a função endotelial vascular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, com histórico de sintomas leves da doença.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Este é um estudo observacional transversal, seguindo as recomendações das diretrizes Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)⁶. A seleção dos participantes para este estudo foi baseada em prontuários médicos de pacientes diagnosticados com COVID-19, que não necessitaram de hospitalização, conforme relatado pela Secretaria Municipal de Saúde (SESAU), Petrolina, Brasil. Além disso, a pesquisa foi divulgada em rádio, televisão e plataformas de mídia digital.

Este estudo observacional foi realizado de julho de 2021 a setembro de 2022 na Universidade de Pernambuco (UPE), em Petrolina, Brasil. As avaliações foram realizadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória (LAFIC) da UPE, e os avaliadores estavam cegos em relação aos grupos dos participantes.

Participantes

Foram avaliados 113 indivíduos, de ambos os sexos, com idades entre 31 e 80 anos, diagnosticados com HAS há pelo menos um ano, em uso contínuo de medicamentos anti-hipertensivos por pelo menos três meses, independentemente de terem contraído COVID-19 ou não. Os participantes foram alocados em dois grupos da seguinte forma: Grupo 1 (G1; n = 17), pacientes com hipertensão diagnosticados com COVID-19 e confirmados por teste de Transcrição Reversa – Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) dentro de seis meses da confirmação, e que apresentaram sintomas leves; e Grupo 2 (G2; n = 16), composto por indivíduos com HAS, sem diagnóstico clínico de COVID-19, e com resultados negativos também confirmados por RT-PCR.

O estudo foi aprovado (CAAE - 48683521.8.0000.5191) pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (protocolo 4848824), seguindo a Declaração de Helsinque para pesquisas médicas envolvendo humanos. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Mulheres grávidas e pacientes com diagnóstico prévio de doenças neurológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, HAS acima de 180/100 mmHg, estenose aórtica grave, fibrilação atrial, arritmia ventricular maligna, doença arterial coronariana grave (>50%), taquicardia supraventricular, batimentos ectópicos ventriculares complexos, insuficiência ventricular grave, uso de marca-passo, bloqueio atrioventricular tipo 2 e 3, bem como qualquer limitação física ou mental no momento da avaliação ou qualquer condição clínica significativa que impactasse o desempenho dos exames, previamente confirmada por um cardiologista, não foram incluídos no estudo. Além disso, pacientes que não puderam realizar os testes e/ou protocolos de avaliação, bem como pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com diagnóstico de neuropatia cardiovascular de acordo com Ewing et al.⁷, foram excluídos.

Tamanho da amostra

Uma amostra não probabilística e o cálculo do tamanho da amostra foram baseados em médias e desvios padrão de um estudo anterior⁸ que avaliou a função endotelial em pacientes hospitalizados com COVID-19. O cálculo



do tamanho da amostra foi baseado na variável DMF, resultando em um total de 34 indivíduos, 17 em cada grupo. O software G-Power foi utilizado para o cálculo (poder do estudo de 0,80%, erro α de 0,05, tamanho do efeito de 0,80).

Avaliações

Os pacientes foram submetidos à anamnese, onde dados como idade, sexo, massa corporal, altura, presença de comorbidades (doenças cardíacas, hepáticas, neoplásicas, pulmonares, metabólicas, renais, cerebrais, vasculares), hábitos (tabagismo, consumo de álcool) e exame físico para registro de sinais vitais (pressão arterial - PA, frequência cardíaca, frequência respiratória - fR, saturação periférica de oxigênio) foram registrados. Além disso, os pacientes passaram por uma avaliação médica acompanhada por um cardiologista para identificar possíveis patologias que se enquadram nos critérios de exclusão do estudo.

Modulação Autonômica Cardíaca

Esta avaliação foi conduzida no LAFIC da UPE, Campus Petrolina. Antes da avaliação, os pacientes foram instruídos a não consumir bebidas alcoólicas por 24 horas e estimulantes (café, chá, chocolate, refrigerante e bebidas energéticas) por 12 horas antes do exame, a ter uma noite de sono reparadora e a evitar exercícios físicos moderados e/ou intensos no dia anterior e no dia da avaliação.

Para a coleta da VFC, os pacientes foram instruídos a permanecer em repouso em decúbito dorsal por 10 minutos. Durante todo o período, os pacientes foram orientados a não falar desnecessariamente e a respirar espontaneamente. A PA foi medida no início e no final da gravação da VFC para fins de monitoramento. A fR foi avaliada continuamente por meio da inspeção visual dos ciclos respiratórios. Além disso, um fluxo mínimo de pessoas foi mantido na área de avaliação, e a temperatura ambiente foi controlada⁴.

A gravação dos intervalos RR para análise da VFC foi realizada usando um eletrocardiograma (Wincardio, MICROMED Biotecnologia Ltda, Brasília/DF, Brasil) com 12 derivações simultâneas colocadas no tórax do participante em pontos específicos. Os registros foram armazenados em um computador para análise posterior. Posteriormente, segmentos estáveis de 256 pontos de dados foram selecionados para cada participante. O segmento escolhido foi utilizado para processar a análise linear (domínio do tempo e da frequência) e não linear (análise simbólica e entropias) da VFC.

A análise no domínio do tempo foi realizada calculando a média e a variância dos intervalos RR. A análise no domínio da frequência foi realizada usando um modelo autorregressivo. Dois componentes espectrais em unidades absolutas e normalizadas foram considerados: baixa frequência (BF - de 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (AF - de 0,15 a 0,50 Hz), juntamente com a razão BF/AF⁹.

Para a análise simbólica, os intervalos RR foram transformados em uma sequência de números variando

de 0 a 5. Posteriormente, padrões de uma sequência de três batimentos foram construídos. Esses padrões foram agrupados em quatro famílias: (a) padrões sem variação (0V); (b) padrões com uma variação (1V: 2 símbolos consecutivos idênticos e um símbolo diferente); (c) padrões com duas variações semelhantes (2LV); (d) padrões com duas variações diferentes (2UV: 3 símbolos formando um pico ou um vale). A taxa de ocorrência de cada padrão é definida como 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%. Onde 0V% e 2LV% podem ser considerados marcadores de modulação simpática e vagal, respectivamente¹⁰. A distribuição dos padrões foi calculada pela entropia de Shannon (ES)¹¹.

A entropia condicional (EC) foi avaliada usando o índice de complexidade (IC), e adicionalmente, o IC normalizado (ICN) foi calculado. Quanto maior o IC e o ICN, maior a complexidade e menor a regularidade da série temporal¹¹.

Função Endotelial Vascular (FEV)

A FEV foi avaliada usando a técnica não invasiva de DMF utilizando um sistema de ultrassonografia (modelo LOGIQe, marca GE).

As medições foram realizadas usando a técnica de ultrassonografia duplex, empregando um transdutor linear (sonda L9-3 RS, GE LOGIQe (R7), Califórnia, EUA) com um ângulo de insonação de 60°, com o participante deitado em decúbito dorsal, o membro superior não dominante abduzido a 90° e apoiado por uma braçadeira. O paciente permaneceu imóvel e em silêncio durante toda a coleta de dados¹².

Posteriormente, uma braçadeira foi posicionada no antebraço do mesmo braço (logo após a fossa cubital), inflada e mantida a uma pressão de 220 mmHg, induzindo oclusão arterial por cinco minutos. Em seguida, por um minuto, as imagens foram gravadas para obter a velocidade do fluxo sanguíneo e o diâmetro da artéria no modo Doppler, que foram determinados por um software automático (FMD Studio, Quipu srl, Pisa, Itália). Após esse período, a braçadeira foi desinflada, e as imagens para obter a velocidade do fluxo sanguíneo e o diâmetro da artéria foram gravadas por três minutos após a hiperemia¹².

A função endotelial foi avaliada pela DMF e calculada pelo aumento percentual no diâmetro da artéria após a oclusão em comparação com os valores basais¹².

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. Para variáveis paramétricas, o teste t foi empregado, enquanto para variáveis não paramétricas, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparações entre grupos. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana, valor mínimo e valor máximo. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software SAS® Studio, considerando $p \leq 0,05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Os participantes dos dois grupos apresentaram idades semelhantes, com médias próximas entre G1 (55,5 anos; IC 95%: 49,0–61,9) e G2 (55,1 anos; IC 95%: 48,2–62,0), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,94$). Em relação ao sexo, a maioria dos participantes do G1 era do sexo masculino (58,8%), enquanto no G2 a proporção de homens foi de 50%. Na Figura 1, foi resumido o fluxograma dos participantes. As características dos pacientes são descritas nas Tabelas 1 e 2. Eles não apresentaram diferenças estatísticas em termos de massa corporal,

altura, índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial diastólica (PAD) em repouso. Apenas a variável pressão arterial sistólica (PAS) em repouso diferiu, com o G1 apresentando valores mais altos.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos para os índices avaliados na FMD (Tabela 3). Em relação aos índices de VFC na posição supina, não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 4). Todos os participantes apresentaram FR dentro da faixa da banda de alta frequência (de 0,15 a 0,50 Hz), ou seja, mais de 9 respirações por minuto.

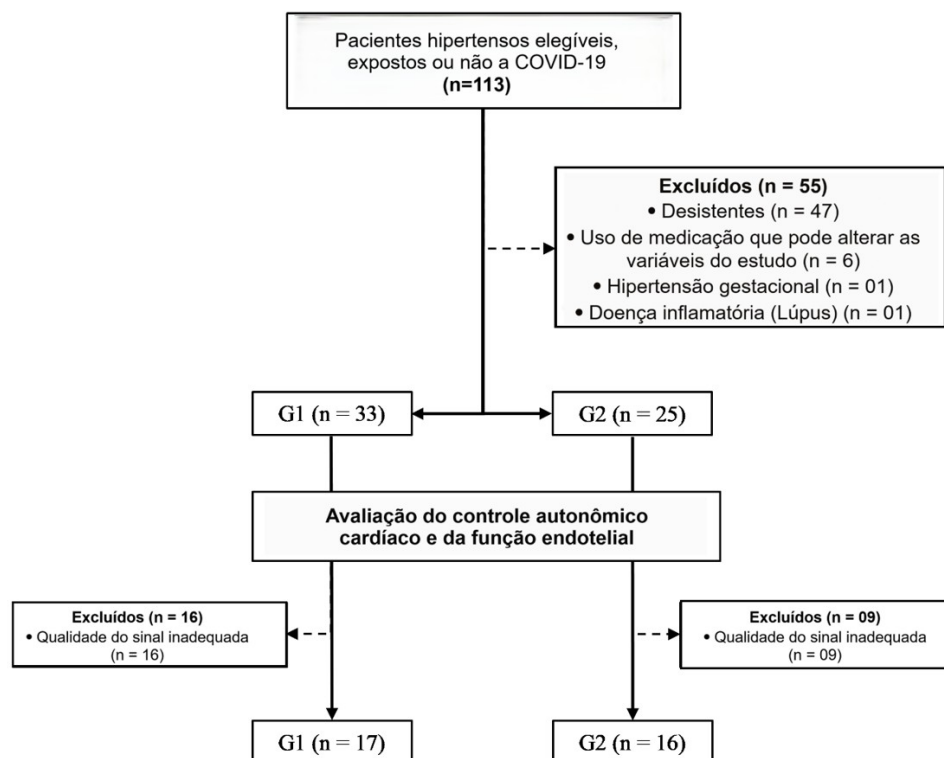


Figura 1. Fluxograma.

Fonte: Próprio autor.

Tabela 1. Características dos pacientes hipertensos infectados ou não infectados pela COVID-19.

Variável	G1 (n=17)	G2 (n=16)	DP	p
Idade (anos)	55,5 (49,0 - 61,9)	55,1 (48,2 - 62,0)	12,6	0,94
Peso (kg)	83,1 (71,9 - 94,3)	82,2 (75,8 - 88,6)	17,5	0,89
Altura (m)	1,6 (1,6 - 1,7)	1,7 (1,6 - 1,7)	0,1	0,53
IMC (kg/m ²)	30,9 (27,1 - 34,7)	31,7 (26,6 - 36,9)	8,0	0,77
PAS (mmHg)	136,2 (128,3 - 144,1)	125,2 (119,0 - 131,5)	14,6	0,03
PAD (mmHg)	93,3 (87,0 - 99,6)	85,6 (78,1 - 93,1)	13,5	0,10
6MWD (m)	469,3 (443,9 - 194,8)	515,1 (463,9 - 566,3)	75,2	0,10

6MWD: distância percorrida em seis minutos; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; DP: desvio padrão; G1: pacientes hipertensos **não** infectados pela COVID-19; G2: pacientes hipertensos infectados pela COVID-19. O teste t de Student foi considerado com um nível de significância de 5%. Dados apresentados como média (IC 95%).

Fonte: Próprio autor.

Tabela 2. Uso de medicamentos por pacientes hipertensos infectados e não infectados pela COVID-19.

Medicamento	G1 (n=17)	G2 (n=16)	p
Anti-hipertensivos			
Bloqueadores da Angiotensina II	8 (47,06%)	9 (56,25%)	0,73
Antagonistas do Receptor da Angiotensina II	4 (23,52%)	1 (6,25%)	0,33
Estatinas			
Sinvastatina	3 (17,64%)	2 (12,50%)	0,34
Rosuvastatina	0 (0,00%)	3 (18,75%)	0,10
Diuréticos			
Hidroclorotiazida	5 (29,41%)	0 (0,00%)	0,04

G1: pacientes hipertensos **não** infectados pela COVID-19; G2: pacientes hipertensos infectados pela COVID-19. O teste do qui-quadrado foi considerado com um nível de significância de 5%. Dados apresentados como N (%).

Fonte: Próprio autor.

Tabela 3. Respostas vasculares de pacientes hipertensos infectados e não infectados pela COVID-19.

Variável	G1 (n=17)	G2 (n=16)	DP	p
FMDmáx (%)	4,3 (2,6 - 6,0)	4,2 (2,9 - 5,6)	2,9	0,65
FMDcorrigida	0,9 (0,5 - 1,2)	1,0 (0,6 - 1,4)	0,7	0,37
Taxa de cisalhamento basal (S ⁻¹)	404,1 (249,4 - 558,7)	364,8 (188,2 - 541,5)	311,7	0,61
Taxa de cisalhamento máx (S ⁻¹)	712,0 (476,1 - 947,9)	706,1 (520,5 - 891,6)	402,6	0,96
Diâmetro basal (mm)	5,1 (4,8 - 5,5)	4,8 (4,2 - 5,5)	0,9	0,40
Diâmetro máx (mm)	5,4 (5,0 - 5,7)	5,1 (4,4 - 5,7)	0,9	0,41

FMD: dilatação mediada pelo fluxo; G1: pacientes hipertensos **não** infectados pela COVID-19; G2: pacientes hipertensos infectados pela COVID-19; DP: desvio padrão. O teste t de Student foi considerado com um nível de significância de 5%. Dados apresentados como média (IC 95%).

Fonte: Próprio autor.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a FEV e a modulação autonômica cardíaca em pacientes hipertensos diagnosticados ou não com COVID-19. Nossos resultados sugerem que o COVID-19 não alterou a modulação autonômica cardíaca e a FEV em pacientes hipertensos.

A presença de disfunção endotelial em pacientes hospitalizados com COVID-19 tem sido associada a maior risco de mortalidade, especialmente nos casos graves¹³. No estudo de Gao et al.¹⁴, observou-se redução da função endotelial em pacientes hospitalizados com sintomas moderados ou graves, em comparação a controles pareados por sexo, idade e fatores de risco como HAS. Esses achados indicam que a disfunção pode estar relacionada ao processo inflamatório intenso observado em pacientes com maior gravidade clínica.

De forma semelhante, Heubel et al.¹⁵ relataram uma DMF média de 0,24 mm (<0%) em pacientes com HAS e COVID-19, avaliados até 72 horas após a internação por sintomas moderados. Esse valor reflete uma redução na resposta de contração e relaxamento da parede vascular frente à variação do fluxo sanguíneo, possivelmente influenciada por menor disponibilidade de óxido nítrico (NO).

Bianconi et al.¹⁶, por sua vez, encontraram uma DMF mediana $\geq 4,4\%$ em 408 pacientes hospitalizados com sintomas moderados a graves. Os autores demonstraram que a disfunção endotelial foi mais prevalente nos indivíduos com COVID-19 grave e internação prolongada. Esses resultados foram reforçados por Oikonomou et al.¹⁷, que identificaram redução significativa na função endotelial em pacientes internados na UTI, comparados a controles saudáveis não infectados ($1,65 \pm 2,31\%$ vs. $6,51 \pm 2,91\%$).

Em contrapartida, outros autores consideram que o COVID-19 pode se comportar como uma condição inflamatória subclínica crônica, mesmo após a recuperação clínica. Gao et al.¹⁴ observaram que marcadores inflamatórios, como o TNF- α , permaneceram elevados até um ano após a infecção, sugerindo inflamação persistente em indivíduos com formas moderadas ou graves da doença.

No entanto, Riou et al.⁸ não observaram diferenças na DMF entre pacientes com quadros leves a moderados e aqueles com formas graves da doença. Assim, os autores sugerem que a disfunção endotelial pode não estar diretamente relacionada à gravidade do COVID-19.

Em nosso estudo, os pacientes infectados apresentaram apenas sintomas leves e foram avaliados três meses após

**Tabela 4.** Respostas da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos infectados e não infectados pela COVID-19.

Análise linear				
Variável	G1 (n=17)	G2 (n=16)	DP	p
Média	849,8 (782,8 - 916,8)	870,7 (768,0 - 973,3)	161,3	0,83
Variância (ms ²)	1051,2 (78,6 - 2023,7)	804,1 (428,2 - 1180,0)	1427,6	0,98
LFabs (ms ²)	276,9 (108,3 - 445,5)	190,5 (109,6 - 271,4)	257,8	0,34
LFnu (%)	44,99 (35,7 - 54,3)	40,73 (27,4 - 54,0)	21,4	0,58
HFabs (ms ²)	187,3 (80,4 - 294,2)	293,1 (10,14 - 576,0)	395,8	0,71
HFnu (%)	46,8 (36,7 - 56,9)	42,3 (30,7 - 54,0)	20,5	0,54
Análise não linear				
Variável	G1 (n=17)	G2 (n=16)	DP	p
Entropia de Shannon	3,5 (3,4 - 3,7)	3,6 (3,3 - 3,8)	0,4	0,95
0V (%)	19,9 (13,7 - 26,0)	21,3 (14,1 - 28,6)	12,6	0,74
1V (%)	47,4 (44,3 - 50,5)	44,0 (41,4 - 46,6)	5,7	0,09
2LV (%)	13,3 (9,5 - 17,1)	12,3 (8,7 - 16,0)	7,1	0,74
2UV (%)	19,4 (15,5 - 23,4)	22,3 (14,8 - 29,8)	11,1	0,48
ICN	0,8 (0,7 - 0,8)	0,7 (0,7 - 0,8)	0,1	0,25
IC	1,1 (1,0 - 1,1)	1,1 (1,0 - 1,2)	0,2	0,86

0V: indica padrões sem variação; 1V: padrões com 1 variação; 2LV: padrões com 2 variações semelhantes; 2UV: padrões com 2 variações diferentes; G1: pacientes hipertensos **não** infectados pela COVID-19; G2: pacientes hipertensos infectados pela COVID-19; HFabs: banda de alta frequência expressa em valores absolutos; IC: índice de complexidade; ICN: índice de complexidade normalizado; LFabs: banda de baixa frequência expressa em valores absolutos; LFnu: banda de baixa frequência normalizada. DP: desvio padrão. O teste t de Student foi considerado com um nível de significância de 5%. Dados apresentados como média (IC 95%).

Fonte: Próprio autor.

a infecção, sem evolução para quadros graves. Isso pode explicar a ausência de alterações na função endotelial observada por DMF.

Além disso, não foram identificadas alterações significativas na modulação autonômica cardíaca, conforme avaliação pela VFC por métodos lineares e não lineares. Essa estabilidade pode estar relacionada à menor intensidade do processo inflamatório desencadeado nos casos leves.

Estudos prévios destacaram a associação entre HAS e maior gravidade da COVID-19^{18,19}. No entanto, mesmo entre indivíduos com sintomas leves, alguns autores descreveram alterações autonômicas. Por exemplo, um estudo com 63 pacientes pareados por sexo e idade observou aumento da modulação simpática em infectados com sintomas leves, quando comparados a controles saudáveis²⁰.

Por outro lado, pacientes hospitalizados com doença grave apresentaram redução global na modulação autonômica cardíaca²¹. Essa disfunção parece estar relacionada ao processo inflamatório sistêmico característico das formas graves de COVID-19. No contexto de nosso estudo, a menor intensidade da resposta inflamatória pode justificar a preservação da modulação autonômica observada.

Cabe destacar que todos os pacientes infectados estavam em tratamento anti-hipertensivo e apresentavam pressão arterial controlada. A entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas depende da enzima conversora de

angiotensina 2 (ECA-2), que atua como receptor para a proteína spike viral²². Estudos sugerem que medicamentos anti-hipertensivos podem aumentar a expressão de ECA-2²³, o que inicialmente gerou preocupação sobre o risco de maior gravidade nesses pacientes²⁴.

Entretanto, estudos in vitro demonstraram que o uso de anti-hipertensivos pode estar associado à menor gravidade da COVID-19 em pacientes hipertensos²⁵. Isso reforça a hipótese de que o controle farmacológico da HAS pode exercer um papel protetor frente às complicações cardiovasculares associadas à infecção.

Além disso, um ensaio clínico randomizado identificou melhora da função endotelial em hipertensos tratados com hidroclorotiazida, com aumento significativo da DMF (de 2,97±1,56 para 3,95±1,86%, p<0,05)²⁶. Como alguns pacientes de nossa amostra faziam uso dessa medicação, é possível que ela tenha influenciado os resultados, contribuindo para a preservação da função endotelial.

A ausência de alterações significativas na modulação autonômica cardíaca e na função endotelial vascular observada neste estudo pode ser explicada por mecanismos fisiológicos relacionados tanto à hipertensão arterial quanto à resposta autonômica a infecções virais. A hipertensão é caracterizada por uma disfunção endotelial crônica e um aumento da atividade simpática, que, ao longo do tempo, levam a uma adaptação do sistema cardiovascular a níveis



alterados de controle autonômico e vascular. Em pacientes com HAS bem controlada e sob tratamento medicamentoso, esses sistemas podem apresentar uma estabilidade relativa frente a estressores adicionais, como uma infecção viral leve²⁷.

Além disso, infecções virais como a COVID-19 induzem uma resposta inflamatória aguda que, nos casos leves, pode ser limitada a manifestações clínicas discretas e de curta duração. Isso reduz o impacto sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sobre o sistema nervoso autônomo, minimizando alterações mensuráveis na VFC e na DMF. Em particular, a ativação do eixo simpato-adrenal e o estresse oxidativo sistêmico tendem a ser mais pronunciados em infecções graves, o que não se aplica aos pacientes avaliados neste estudo²⁸.

Apesar dos achados relevantes, este estudo apresenta algumas limitações metodológicas que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O tamanho reduzido da amostra pode limitar o poder estatístico para detectar diferenças sutis entre os grupos, especialmente em parâmetros fisiológicos com ampla variabilidade interindividual. Além disso, o delineamento transversal impede a análise de modificações ao longo do tempo, o que restringe conclusões sobre a evolução autonômica e endotelial após a infecção por COVID-19. Outro aspecto relevante é a possibilidade de resposta heterogênea à infecção viral entre diferentes subgrupos de pacientes hipertensos, considerando fatores como sexo, idade, presença de outras comorbidades e tipo de tratamento anti-hipertensivo, que podem modular as respostas autonômicas e endoteliais²⁹.

Por outro lado, o presente estudo apresenta importantes pontos fortes que conferem robustez aos seus achados. A utilização de métodos avançados de análise da variabilidade da frequência cardíaca, incluindo métricas não lineares como entropia e análise simbólica, permite uma avaliação mais abrangente da modulação autonômica, superando as limitações das abordagens tradicionais baseadas apenas no domínio do tempo e da frequência³⁰. Além disso, os critérios de inclusão e exclusão adotados foram rigorosos, com avaliação clínica detalhada e exclusão de condições que pudessem interferir nas medidas fisiológicas, assegurando maior homogeneidade e validade interna da amostra avaliada.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que pacientes com hipertensão arterial sistêmica que apresentaram infecção leve por COVID-19 não demonstraram alterações significativas na modulação autonômica cardíaca nem na função endotelial vascular quando comparados a pacientes hipertensos não infectados. Esses achados sugerem que a infecção pelo SARS-CoV-2, em sua forma leve, pode não comprometer de maneira relevante os mecanismos autonômicos e endoteliais em indivíduos com hipertensão controlada.

Do ponto de vista clínico, essa evidência contribui para reduzir a preocupação com possíveis sequelas cardiovasculares subclínicas em pacientes hipertensos que tiveram manifestações leves da COVID-19. Além disso, reforça a importância do controle rigoroso da pressão arterial e da continuidade do tratamento anti-hipertensivo, o que pode ter influenciado a estabilidade dos parâmetros fisiológicos observados.

Futuros estudos com amostras maiores, abordagem longitudinal e análise de variáveis farmacológicas poderão elucidar os mecanismos de adaptação cardiovascular frente à COVID-19 em pacientes hipertensos. Além disso, investigações que considerem o impacto de infecções recorrentes e diferentes variantes virais sobre o sistema cardiovascular poderão ampliar o conhecimento sobre os efeitos de longo prazo da doença nessa população.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia).

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses a ser declarado.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos a todos os participantes da pesquisa e aos membros do Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade de Pernambuco (UPE) e das instituições parceiras.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS DA PESQUISA

Os dados serão disponibilizados mediante a solicitação aos autores.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceituação: Pedro Igor Lustosa Roriz, Heitor Fernandes Silveira Cavalini, Leandro Campos de Brito, Armele de Fátima Dornelas de Andrade, Juliana Cristina Milan-Mattos, Victor Ribeiro Neves.

Metodologia: Heitor Fernandes Silveira Cavalini, Edelvita Fernanda Duarte Cunha, Leandro Campos de Brito e Victor Ribeiro Neves.

Curadoria de dados: Rodrigo Souza Teixeira, Herculano Ribeiro da Silva Neto, Ádrya Aryelle Ferreira, Anderson Bispo Coelho, Ellen Cristinni Maciel Canuto.

Análise formal: Matheus Sobral Silveira, Joice de Souza Batista, Paulo André Freire Magalhães.



Investigação: Pedro Igor Lustosa Roriz, Heitor Fernandes Silveira Cavalini, Edelvita Fernanda Duarte Cunha, Ádrya Aryelle Ferreira.

Recursos: Rodrigo Souza Teixeira, Anderson Bispo Coelho, Paulo André Freire Magalhães.

Redação – rascunho original: Pedro Igor Lustosa Roriz, Edelvita Fernanda Duarte Cunha, Heitor Fernandes Silveira Cavalini, Armele de Fátima Dornelas de Andrade, Juliana Cristina Milan-Mattos, Paulo André Freire Magalhães.

Redação – revisão e edição: Victor Ribeiro Neves, Armele de Fátima Dornelas de Andrade, Juliana Cristina Milan-Mattos, Paulo André Freire Magalhães, Matheus Sobral Silveira.

REFERÊNCIAS

1. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020.
2. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:686029. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>. PMID:34276671.
3. Cunha EFD, Silveira MS, Milan-Mattos JC, Cavalini HFS, Ferreira ÁA, Batista JS, et al. Cardiac Autonomic Function and Functional Capacity in Post-COVID-19 Individuals with Systemic Arterial Hypertension. *J Pers Med*. 2023;13(9):1391. <http://doi.org/10.3390/jpm13091391>. PMID:37763158.
4. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva E, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(2):91-102. <http://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>. PMID:30852243.
5. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>. PMID:33161318.
6. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65. <http://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>. PMID:20549022.
7. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1980;49(193):95-108. PMID:7433630.
8. Riou M, Oulehri W, Momas C, Rouyer O, Lebourg F, Meyer A, et al. Reduced flow-mediated dilatation is not related to COVID-19 severity three months after Hospitalization for SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med*. 2021;10(6):1318. <http://doi.org/10.3390/jcm10061318>. PMID:33806800.
9. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>. PMID:8737210.
10. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gnechchi-Ruscone T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H702-8. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00006.2007>. PMID:17308016.
11. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(11):1282-91. <http://doi.org/10.1109/10.959324>. PMID:11686627.
12. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350>. PMID:31211361.
13. Oliveira MR, Back GD, da Luz Goulart C, Domingos BC, Arena R, Borghi-Silva A. Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: A cohort study. *Respir Med*. 2021;185:106469. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106469>. PMID:34175806.
14. Gao YP, Zhou W, Huang PN, Liu HY, Bi XJ, Zhu Y, et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:809033. <http://doi.org/10.3389/fmed.2022.809033>. PMID:35237624.
15. Heubel AD, Viana AA, Linares SN, do Amaral VT, Schaufauser NS, de Oliveira GYO, et al. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(1):165-71. <http://doi.org/10.1002/oby.23311>. PMID:34554646.
16. Bianconi V, Mannarino MR, Figorilli F, Schiaroli E, Cosentini E, Batori G, et al. Low brachial artery flow-mediated dilation predicts worse prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2021;10(22):5456. <http://doi.org/10.3390/jcm10225456>. PMID:34830738.
17. Oikonomou E, Souvaliotis N, Lampsas S, Siasos G, Poulakou G, Theofilis P, et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol*. 2022;144:106975. <http://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>. PMID:35248780.
18. Wieland T. A phenomenological approach to assessing the effectiveness of COVID-19 related nonpharmaceutical interventions in Germany. *Saf Sci*. 2020;131:104924. <http://doi.org/10.1016/j.ssci.2020.104924>. PMID:32834516.
19. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):115-23. <http://doi.org/10.1007/s40292-022-00506-9>. PMID:35184271.
20. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital-based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(3):247-53. <http://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>. PMID:33705614.
21. Marques KC, Silva CC, Trindade SDS, Santos MCS, Rocha RSB, Vasconcelos PFDC, et al. Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:862001. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862001>. PMID:35571200.
22. Prasad A, Prasad M. Single Virus Targeting Multiple Organs: What We Know and Where We Are Heading? *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:370. <http://doi.org/10.3389/fmed.2020.00370>. PMID:32850890.
23. Soler MJ, Barrios C, Oliva R, Batlle D. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(6):410-4. <http://doi.org/10.1007/s11906-008-0076-0>. PMID:18775121.



24. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(5):905-19. <http://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>. PMID:33389262.
25. Trump S, Lukassen S, Anker MS, Chua RL, Liebig J, Thürmann L, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol*. 2021;39(6):705-16. <http://doi.org/10.1038/s41587-020-00796-1>. PMID:33361824.
26. Takase B, Nagata M. Fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide significantly improves endothelial function in uncontrolled hypertension by low-dose amlodipine: a randomized study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(8):685-91. <http://doi.org/10.5152/akd.2014.5049>. PMID:25341478.
27. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>. PMID:25767284.
28. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020;309:70-7. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.063>. PMID:32248966.
29. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058-66. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041>. PMID:22507981.
30. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans- Royal Soc, Math Phys Eng Sci*. 1887;2009(367):277-96. <http://doi.org/10.1098/rsta.2008.0232>. PMID:18977726.