

Disautonomias Pós-COVID: Importância do Reconhecimento Precoce e da Implementação de Programas de Recuperação

Post-COVID Dysautonomias: The Importance of Early Recognition and Implementation of Recovery Programs

Denise Hachul,^{1,2} Tatiana Almeida,² Mauricio Scanavacca¹

Instituto do Coração - HC-FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Neuroheart - Diagnóstico e Tratamento das Disautonomias, São Paulo, SP – Brasil

A comunidade científica internacional dedicou todo o seu esforço nos últimos três anos, para o melhor entendimento e tratamento da infecção pelo SARS-COV-2, que inicialmente parecia limitar-se a uma síndrome respiratória aguda grave. No entanto, à medida que avançamos no tempo, deparamo-nos com um número crescente de pacientes com sintomas multissistêmicos, persistentes, intermitentes, ou tardios, que geraram importante comprometimento psico-funcional dos acometidos e que nos revelaram o caráter crônico e imprevisível da doença.¹

A reconhecida Síndrome Pós-COVID, cursa com um número expressivo de queixas, descritas em relatos de casos, estudos populacionais e metanálises. Miocardites, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e arritmias, além de afecções genito-urinárias, gastrointestinais, endocrinológicas, neurológicas centrais e periféricas, de severidades variadas foram descritas na fase subaguda e crônica após contato com o vírus.¹⁻⁶

Uma primeira série de casos foi publicada em pacientes italianos avaliados em média 60 dias depois da alta hospitalar. Os autores observaram que 87% apresentavam persistência de pelo menos um sintoma, 32% dois sintomas e 55% três ou mais. A fadiga foi a queixa mais frequente (53,1%), seguida de dispneia (43,4%), dor articular (27,3%) e dor torácica (21,7%).²

Em outro estudo, Huang et al., reportaram que 6 meses pós-alta, 76% dos indivíduos ainda apresentavam pelo menos um sintoma, especialmente fadiga, mialgia, artralgia, cefaleia, dispneia, dor torácica, palpitações, distúrbios do sono, deficiência de memória e da capacidade de concentração.³

Recentemente, três anos depois do início da pandemia, uma revisão detalhada publicada na *Nature Reviews Microbiology* estima que no mínimo 65 milhões de indivíduos ao redor do mundo mantenham-se sintomáticos e essa incidência continua aumentando, apesar do arrefecimento

da infecção aguda, da menor mortalidade e do aumento de imunizados na população. Esse número pode ser ainda maior, considerando-se que muitos casos não são diagnosticados ou documentados na fase aguda da doença.⁵

A síndrome pós-COVID incide em todas as idades, mas predomina entre os 30 e 50 anos, com o número maior de acometidos está entre pacientes que tiveram infecção aguda leve. Esses dados refletem o padrão de distribuição epidemiológica da infecção na população mundial.¹⁻⁷

Pesquisas sobre a qualidade de vida de pacientes com sintomas agudos leves e moderados apontaram que muitos evoluíram com distúrbios psiquiátricos, como depressão, ansiedade e síndrome do pânico. Quando comparados com pacientes internados, que necessitaram de oxigenioterapia ou ventilação mecânica, os últimos apresentaram três vezes mais queixas psiquiátricas, demonstrando correlação traumática com a gravidade da doença aguda.^{5,7}

Apesar do tempo decorrido entre os primeiros casos de infecção por SARS-COV-2 e os dias de hoje, a evolução e o significado dessas complicações tardias permanecem incertos.

A ação do SARS-COV-2 no sistema nervoso é altamente prevalente e seus mecanismos têm sido alvo de inúmeros estudos. Postula-se que o vírus atinja o sistema nervoso central, principalmente via receptores sensoriais olfativos e persista na região por longos períodos, causando alteração na velocidade da propagação dos impulsos elétricos das sinapses neurais, modificando os circuitos de controle central da dor, do humor e capacidade estratégica, além da coordenação geral e dos reflexos autonômicos. Alterações psicocognitivas e autonômicas são as manifestações neurológicas mais prevalentes, podendo atingir 2/3 dos pacientes, que permanecem comprometidos por tempo indeterminado.⁷⁻¹¹

Além do cérebro, a infecção por COVID-19 afeta o sistema nervoso autônomo por mecanismos diversos e complexos. A tempestade de citocinas pró-inflamatórias é acompanhada de uma hiperatividade simpática. A liberação exacerbada de catecolaminas causa taquicardia, dispneia, intolerância ortostática e aos esforços e dores no peito. Níveis altos de catecolaminas em ortostase prolongada ou após atividades físicas podem desencadear o reflexo de Bezold Jarisch ou vasovagal: uma supressão da atividade simpática e ativação parassimpática, causando vasodilatação paradoxal, hipotensão, e conseqüentemente, síncope.¹²⁻¹⁵

Do ponto de vista cardiovascular, além da ação direta inflamatória do vírus no miocárdio e sistema neural intrínseco do coração, existem evidências de redução da volemia e do controle vasomotor, que também geram fadiga, mialgia,

Palavras-chave

Pós-Covid/complicações; Disautonomias/pos-covid; Memória/deficiência; Fadiga; Depressão; SARS-COV-2; Reabilitação; Exercícios; Fisioterapia.

Correspondência: Denise Hachul •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: denise.hachul@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230110>

hipotensão e síncope. As síndromes da intolerância ortostática são exacerbadas pela hipovolemia, perda de massa muscular e do descondicionamento físico resultante. O repouso prolongado no leito colabora para a redução do volume sistólico, débito cardíaco e compromete a sensibilidade do barorreflexo.⁵⁻⁷

Estudos recentes observaram níveis baixos de cortisol no sangue de pacientes portadores de COVID longa, com mais de 1 ano de duração, quando comparados à população normal. A baixa produção de cortisol pela adrenal deveria ser compensada pelo aumento da produção de hormônio adrenocorticotrófico. Nesses pacientes, no entanto, não ocorre essa compensação, corroborando a existência de disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, possivelmente por acometimento global encefálico causado por vírus.¹⁴

A disfunção autonômica relacionada à COVID-19 também pode ser mediada pela ação indireta do vírus. Na literatura já eram descritas inúmeras síndromes neurológicas imunomediadas como consequências de infecções virais e bacterianas.¹⁶ A fadiga e a intolerância ortostática são manifestações subvalorizadas e estigmatizantes. As principais queixas dos pacientes são a redução da capacidade de realizar atividades cotidianas em relação ao período pré-infecioso por períodos variáveis, acompanhadas de adinamia em repouso, fraqueza muscular aos pequenos esforços, sono não reparador, comprometimento cognitivo, taquicardias e intolerância ortostática. Outro sintoma frequente é a maior sensibilidade a estímulos sensoriais, cujo mecanismo é pouco conhecido.^{7,10,16,17}

Há uma grande semelhança entre essas afecções pós-infeciosas já conhecidas e a síndrome Pós-COVID. O expressivo número de indivíduos infectados pelo SARSCOV-2 provocou um aumento substancial de pacientes com essas características, antes mais raramente observados e negligenciados, provocando um alerta para a comunidade científica sobre a importância do reconhecimento desses sintomas, extremamente limitantes.

A Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática (POTS), muito frequente na Síndrome Pós-COVID, é caracterizada por sintomas de intolerância ortostática (na ausência de hipotensão significativa) e associados a aumento persistente da frequência cardíaca sinusal maior ou igual a 30 batimentos por minuto, quando o paciente permanece em pé por mais de 30 segundos, ou de pelo menos 40 batimentos por minuto em pacientes entre 12 e 19 anos de idade.^{17,18}

Estudos de coorte já reportavam uma grande frequência de infecções prévias em pacientes que desenvolveram POTS e sua relação com biomarcadores autoimunes, como autoanticorpos anti α e β -adrenoceptores e anti-receptores muscarínicos. Pode-se então considerar que, além da ação viral inflamatória, existe um componente autoimune subjacente relacionado à síndrome pós-COVID. Tanto sintomas de POTS quanto de neuropatias periféricas de pequenas fibras são muito frequentes na síndrome pós-COVID. A síndrome de ativação mastocitária (SAM) também tem sido mais observada. Manifesta-se com erupções cutâneas associadas a prurido e cólicas abdominais. Estudos relatam aumento da ocorrência e maior gravidade dos sintomas de SAM em pacientes com

COVID longa em comparação com os mesmos indivíduos pré-COVID e com grupos controle.¹⁵⁻¹⁹

Disautonomias são condições bastante desafiadoras. Os sintomas costumam ser diversos e de difícil correlação uns com os outros. Por isso, a maioria dos pacientes é interpretada como portadora de distúrbios psiquiátricos ou psicossomáticos. Essas condições, potencialmente disfuncionais, causam grande prejuízo na qualidade de vida, restrições sociais, impossibilidade de realização de atividade física, alimentando o ciclo vicioso e gerando cada vez maior incapacidade funcional. Essa incapacidade, por sua vez, desencadeia insegurança e, conseqüentemente, distúrbios psiquiátricos secundários.²⁰⁻²⁶

Por todos esses motivos, o reconhecimento precoce da síndrome Pós-COVID é de fundamental importância tanto para o seu portador, como para familiares, seu círculo profissional e social de convivência. Todos os indivíduos, após exposição ao SARS COV-2 e à imunização, que apresentem um ou mais sintomas relatados previamente, devem ser avaliados com atenção. A correlação do início dos sintomas com exposição ao vírus ou à vacina, mesmo que o paciente tenha sido oligo ou assintomático, é de extrema importância, já que sintomas da síndrome Pós-COVID podem se iniciar entre dias e semanas após o contato com o vírus e durar muitos meses.^{20,25}

Um exame físico completo, cardiovascular, respiratório e neurológico é mandatório. Atenção especial deve ser dirigida ao estado nutricional, grau de hidratação, coloração de mucosas, frequência e padrão respiratórios, saturação de O_2 , presença de sarcopenia e acrocianose. Deve-se observar a postura, o equilíbrio, marcha, força muscular e cognição. Medidas da pressão arterial e da frequência cardíaca devem ser realizadas em decúbito dorsal, imediatamente após o paciente assumir a posição ortostática e depois de 3 minutos em pé para identificação de hipotensão ortostática e taquicardia postural inapropriada.^{17,18,20,23}

Eletrocardiograma, laboratório bioquímico geral, provas de atividade inflamatória e exames de imagem são importantes na identificação de pneumonites, embolia pulmonar, alterações estruturais encefálicas e miocardiopatias estruturais. Monitorização com Holter, MAPA, dosagem de catecolaminas séricas fracionadas em DDH e em ortostase, de anticorpos anti-receptores muscarínicos e anti-adrenoceptores são indicados para confirmação de distúrbios autonômicos e identificação de sua fisiopatologia.^{11,18,24,26}

O Teste de Inclinação (Tilt Table Test) é o método de escolha para diagnóstico de disautonomias neurogênicas e cardiovasculares. É um bom método quando o paciente não é diagnosticado durante exame físico em caso de suspeita e também para confirmação diagnóstica. Um protocolo ampliado - *Avaliação Autonômica* - deve ser realizado, com sistema de monitorização e aquisição de sinais contínuos e softwares especiais para medidas hemodinâmicas e cálculos da função autonômica completa (volume e índice sistólicos, débito e índice cardíacos, resistência vascular periférica, variabilidade do RR e a sensibilidade do Barorreflexo). Esses testes são importantes para identificação dos mecanismos da intolerância ortostática do paciente.^{24,25} O Doppler

Transcraniano com medidas da velocidade do fluxo cerebral em DDH e ortostase pode demonstrar falhas dos mecanismos de autorregulação cerebrovascular, além de detectar alterações da resistência microvascular e obstruções dinâmicas ao fluxo sanguíneo.²⁶

Escuta e acolhimento são os principais pilares do tratamento desses pacientes, na maioria das vezes estigmatizados e comprometidos por longos períodos. O apoio psicológico é de suma importância, especialmente e pela demora que experimentam para que o diagnóstico seja estabelecido. Devem ser feitas na primeira consulta orientações quanto a medidas comportamentais e dietéticas, higiene do sono e aconselhamento para evitar os gatilhos.

Corrigir a hipovolemia é a forma mais eficiente de evitar a hipotensão postural. É recomendada a hidratação de em média 2-3 litros de líquidos por dia, incluindo isotônicos e aumentando-se o sal da alimentação. Essas medidas garantem incremento do volume plasmático, além de melhorar a vasorreatividade periférica e o bombeamento vascular.^{17,18}

Medicamentos hipotensores e diuréticos devem ser descontinuados se possível, assim como antidepressivos inibidores da recaptção da norepinefrina em casos de POTS.^{17,18,24} Um programa regular de exercícios aeróbicos e de resistência muscular deve ser elaborado individualmente, depois de uma avaliação física detalhada. No início dos sintomas prodrômicos de baixo débito, o paciente pode realizar contrações musculares isométricas. Denominadas manobras de contrapressão muscular, têm como objetivo aumentar o retorno venoso.^{17,18,26}

Se os sintomas persistirem apesar das medidas conservadoras, a terapia farmacológica deve ser considerada. A fludrocortisona, um expansor volêmico e alfa agonista, pode ser usada se a hipovolemia e baixa resistência periférica forem observadas na avaliação autonômica, como fatores fisiopatológicos. É um medicamento seguro, com mínimos efeitos colaterais e muito bem tolerado. Deve-se monitorar hipocalemia, incomum nas doses recomendadas. A midodrina, um agonista α -adrenérgico periférico, infelizmente não é comercializada no Brasil, mas pode ser adquirida por importação. O objetivo dessas medidas é melhorar o retorno venoso e a volemia central.²⁶

Para pacientes hiperadrenérgicos, recomenda-se a clonidina e a metildopa, assim como betabloqueadores, preferencialmente com ação central. Em casos de comprovada neuropatia autonômica autoimune, o uso adjuvante de piridostigmina e imunoglobulina endovenosa pode ser indicado.^{27,28}

Esses medicamentos prescritos individualmente ou em associação, permitem que o paciente se engaje em programas de reabilitação física e autonômica, que configura o principal tratamento para o resgate e impedimento de sequelas permanentes.^{28,29}

O método que pode particularmente ser denominado de “Reabilitação Autonômica” leva em consideração as variáveis hemodinâmicas que contribuem para a melhora da sensibilidade do barorreflexo, do retorno venoso e, conseqüentemente, do débito cardíaco e pressão arterial em ortostase e durante atividades da vida diária, tanto em situações estáticas quanto dinâmicas.

Dormir com a cabeça da cama em aclave de 10 cm ajuda na adaptação vasomotora e diminui a perda volêmica noturna, minimizando hipotensões nos primeiros momentos de vigília. A inclinação do corpo, quando realizada repetidamente, equilibra o volume plasmático central. A ingestão hídrica e de sal (até 10 gramas por dia, salvo contraindicações), melhora a pressão arterial, a disposição e facilita a adesão à atividade física em tempo e qualidade. Recomenda-se o uso de meias elásticas de média compressão (com 30-40 mmHg) para minimizar o sequestro venoso periférico e aumentar o retorno venoso (idealmente aquelas que abrangem todo o membro inferior e o abdômen inferior) e tem seus efeitos otimizados principalmente com caminhadas diárias.²⁶⁻³⁰

A modulação da resposta autonômica mediada pelo exercício físico pode ser mensurada pela variabilidade da FC e níveis de catecolaminas plasmáticas.³⁰⁻³² Esse reequilíbrio afeta positivamente o prognóstico das doenças cardiovasculares em geral.³³ O treinamento físico aeróbio moderado e supervisionado, associado a exercícios de resistência muscular, promove melhora na sensibilidade barorreflexa, com conseqüente aumento da tolerância ortostática. A ação do exercício sobre o sistema cardiovascular inclui aumento do volume de plasma circulante, aumento do tônus e massa muscular e aprimora a redistribuição volêmica e a resposta hemodinâmica à posição ortostática. O efeito de “bomba muscular” promovido pela contração da musculatura esquelética das pernas auxilia no retorno venoso, impedindo o sequestro de sangue nas extremidades, aumentando a pressão de enchimento ventricular, o volume sistólico e o débito cardíaco. Além disso, é indiscutível seu papel na qualidade de vida e autoconfiança dos pacientes.

Apesar dos esforços e sistematizações do manejo não-farmacológico, a adesão às mudanças de hábitos e à realização de exercícios de pacientes com intolerância ortostática, depressão, dor crônica, sarcopenia e doenças neurológicas concomitantes, é um grande desafio. A hipotensão, fadiga, mialgia, dores articulares, dificuldade na coordenação motora e instabilidades do humor são os principais fatores limitantes para realização de exercícios domiciliares, já que os pacientes se tornam incapazes de controlar as intensidades de contração muscular e fazer ajustes posturais necessários para a sua eficácia. Por isso, no início, são imprescindíveis o acompanhamento presencial supervisionado e o tratamento concomitante das comorbidades associadas.³⁴

Uma estratégia personalizada de reabilitação utilizando a estimulação sensorio-motora interfere diretamente no eixo cérebro-coração e no balanço simpato-vagal do paciente. A estimulação vagal resulta em resposta anti-inflamatória e antagonista adrenérgica, sendo um alvo terapêutico promissor do sistema nervoso autônomo acometido nessas e em outras circunstâncias.^{35,36}

Os primeiros relatos da ação da neuromodulação ou estimulação magnética transcraniana (TMS) nas funções autonômicas cardíacas foram observados em pacientes deprimidos, submetidos a estimulação cerebral repetitiva em regiões específicas cerebrais, especialmente o córtex pré-frontal dorsal esquerdo. A modulação autonômica do córtex temporal também promove redução da atividade simpática, aumento da sensibilidade dos barorreceptores e redução da frequência cardíaca no exercício submáximo. Essas

intervenções influenciam diretamente o equilíbrio autonômico e neuroendócrino. Assim, a aplicação de TMS é capaz de atenuar o tônus simpático e aumentar o parassimpático, demonstrando que o sistema cérebro-corção pode ser diretamente modulado. Ainda, a estimulação eletromagnética do córtex motor suplementar melhora a função do diafragma e a amplitude ventilatória em pacientes frágeis.³⁵⁻³⁷

A estimulação transcutânea do nervo vago (a nível do pavilhão auricular) representa uma outra oportunidade terapêutica para disautonomias e outras condições, por sua ação bidirecional na modulação autonômica, na reatividade cerebral e periférica e no sistema cardiovascular, interferindo especialmente na regulação da FC e na pressão arterial.³⁸⁻⁴²

Sua utilidade já está bem demonstrada no tratamento da depressão refratária e de dores crônicas, comorbidades frequentes em pacientes disautômicos, com dificuldade de adesão para a prática de atividade física. Seus resultados foram validados

pele FDA. É importante ressaltar que critérios de segurança são imprescindíveis para a utilização da neuromodulação não invasiva, respeitando-se regulamentação para o uso deste recurso por profissionais de saúde treinados e capacitados.

Considerando-se as características dos disautômicos, especialmente na síndrome Pós-COVID, a abordagem deve ser realizada por equipe multidisciplinar, com expertise nos métodos diagnósticos existentes e no manejo do paciente crônico. Esses pacientes, cujo número é crescente e imprevisível, têm condições médicas complexas e exigem cuidados integrativos. Serviços de atenção terciária com experiência nessa área são raros em nosso meio, gerando longos atrasos no diagnóstico e tratamento. A comunidade cardiológica deve estar atenta para o diagnóstico precoce e trabalhar para que programas especializados de recuperação sejam implementados, a fim de interromper a progressão da doença ou ao menos amenizar o desconforto dos pacientes.

Referências

- Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021; 398(10302): 747–58.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. Against COVID Post-Acute Care Study Group. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan; 397(10270): 220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Moreira HT, Schmidt A. Revisões sistemáticas e metanálises: faróis na tempestade de informação da COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Aug; 119(2): 280–1. doi:10.36660/abc20220442
- Davis H, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(3):133-46. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.
- Understanding long COVID: a modern medical challenge. *Lancet*. 2021.398(10302):725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01900-0.
- Rando HM, Bennett TO, Bramante C, Caflahan TJ, Chute CG, Davis HE, et al. Defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. *medRxiv* (preprint) doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.20.21253896>
- Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science*. 2022; 375(6578):267-9. doi:10.1126/science.abm2052.
- Renz-Polster H, Tremblay ME, Bienze D, Fischer JE. The pathobiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the case for neuroglial failure. *Front Cell Neurosci*. 2022; May 9;16:888232. doi:10.3389/fncel.2022.88832.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-e67 (Lond) 2021;21(1):e63-e67. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02549-6>
- Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):692-707. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02549-6>
- Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What do we Know? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(11):156. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110156>
- Leitzke M, Stefanovic D, Meyer JJ, Schimpf S, Schonknecht P. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectron Med*. 2020;6(1):22 doi:10.1186/s42234-020-00053-0
- Kedor C, Freitag H, Arndt LM, Wittke K, Hanirsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity *Nat Commun*. 2022;13(1):5104. Doi:10.1038/s41467-022-32507-6
- Cabral S. COVID-19 and Late Cardiovascular Manifestations - Building Up Evidence. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Aug;119(2):326-7. doi:10.36660/abc.20220435
- Ruzieh M, Batizy L, Dasa O, Oostra C, Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc*. 2017;51(5):243-7. doi.org/10.1080/14017431.2017.1355068
- Raj SR, Bourne KM, Stiles LE, Miglis MC, Cortez MM, Miller AJ, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): priorities for POTS care and research from a 2019 National Institutes of Health expert consensus meeting - part 2. *Auton Neurosci*. 2021;235:102836. Doi:10.1016/j.autneu.2021.102836.235, 102836
- Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, et al. Canadian cardiovascular society position statement on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and related disorders of chronic orthostatic intolerance. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):357–72. Doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.024
- Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ, et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *Int J Infect Dis*. 2021;112:217-26. Doi:10.1016/j.ijid.2021.09.043
- Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185(5):881-e20. Doi: 10.1016/j.jid.2021.09.043
- Moghimi N, Napoli MD, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 28;21(9):44. doi: 10.1007/s11910-021-01130-1
- Kedor C, Freitag H, Arndt LM, Wittke K, Hanirsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):5104. Doi:10.1038/s41467-022-32507-6
- Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VE, et al., on behalf of the American Autonomic Society. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):365-8. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00798-2>.

24. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran LS, Smith B, Dalakas MC, et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged Long COVID. *Neuro. Neurol Immunol Neuroinflamm.* 2022(3):9 e1146. Doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
25. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: a global survey of 2,314 adults. *Front Neurol.* 2022;13:1012668. Doi: 10.3389/fneur.2022.1012668
26. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm.* 2015 Jun;12(6):e41-e63. Doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
27. Thompson JS, Thornton AC, Ainger T, Garvy BA. Long-term high-dose immunoglobulin successfully treats Long COVID patients with pulmonary, neurologic, and cardiologic symptoms. *Front Immunol.* 02 Feb 2023. Doi:org/10.3389/fimmu.2022.1033651
28. Chisi GL, Santos RZ, Korbes AS, Souza CA, Karsten M, Oh P, et al. Perceptions of Cardiac Rehabilitation Participants Regarding their Health Behaviors and Information Needs during the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2022 May;118(5):949-60. doi: 10.36660/abc.20210447.
29. Grossman GB, Sellera CA, Hossri CA, Carreira LT, Avanza Jr AC, Albuquerque PF, et al. Position Statement of the Brazilian Society of Cardiology Department of Exercise Testing, Sports Exercise, Nuclear Cardiology, and Cardiovascular Rehabilitation (DERC/SBC) on Activities Within its Scope of Practice During the COVID-19 Pandemic. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Aug 28;115(2):284-91. doi: 10.36660/abc.20200797.PMID: 32876199.
30. Coffin ST, Raj SR. Non-Invasive Management of Vasovagal Syncope. *Auton Neurosci.* 2014 Sept;18427-32 doi:10.1016/j.autneu.2014.06.004.
31. Fu Q, Levine BD. Exercise and Non-Pharmacological Treatment of POTS. *Auton Neurosci.* 2018 Dec; 215: 20–7. doi:10.1016/j.autneu.2018.07.001.
32. Lizónet AC, Rocamora AM, Flatt AA, Sarabia JM, Ramon MM. Does Exercise Training Improve Cardiac Parasympathetic Nervous System Activity in Sedentary People? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov; 19(21):13899.
33. Yue T, Wang Y, Liu H, Kong Z, Qi F. Effects of High-Intensity Interval vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Cardiac Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:845225. doi: 10.3389/fcvm.2022.845225
34. Ladlow P, O'Sullivan O, Houston A, Davies RB, May S, Mills D, et al. Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm.* 2022 Apr; 19(4): 613–20. Doi:10.1016/j.hrthm.2021.12.005
35. Rossi S, Santarnecchi E, Valenza G, Olivelli M. The heart side of brain neuromodulation. *Phil Trans R Soc Am.* 2016;374(2067):20150187. doi: org/10.1098/rsta.2015.0187
36. Cabrerizo M, Cabrera A, Perez JO, Rua JL, Rojas N, Zhou Q, et al. Induced Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on the Autonomic Nervous System and the Cardiac Rhythm. *Scientific World Journal.* 2014;2014:349718. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/349718>
37. Colombo J, Weintraub MI, Munoz R, Verma A, Ahmad G, Kaczmarek K, et al. Long COVID and the Autonomic Nervous System: The Journey from Dysautonomia to Therapeutic Neuro-Modulation through the Retrospective Analysis of 152 Patients. *J Auton Neur Sci.* 2022;3:300-10. <https://doi.org/10.3390/neurosci3020021>.
38. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, Panetsos F, Gines RF, Papa M, et al. Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I – A Physiological Perspective.
39. *Front Neurosci.* 2019;13:854. doi: 10.3389/fnins.2019.00854 Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat.* 2020 Apr; 236(4): 588–611. doi: 10.1111/joa.13122
40. Yap JY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci.* 2020;14:284. doi: 10.3389/fnins.2020.00284
41. Dolphin H, Dukelow T, Finucane C, Commins S, McElwaine, Kenelly SP. “The Wandering Nerve Linking Heart and Mind” – The Complementary Role of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Modulating Neuro-Cardiovascular and Cognitive Performance. *Front Neurosci.* 2022;16:8920227303. doi: 10.3389/fnins.2022.897303.
42. Ahmed U, Chang YC, Zafeiropoulos S, Nassrallah Z, Miller L, Zanos S. Strategies for precision vagus neuromodulation. *Bioelectron Med.* 2022;8(1):9. doi: 10.1186/s42234-022-00091-1

