



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS MULTIMODAIS
SOBRE PARÂMETROS MOLECULARES SÉRICOS PÓS-COVID-19

DOUTORANDO: Christiano Francisco dos Santos
ORIENTADOR: Dr. Ricardo Aurino de Pinho

CURITIBA

2023



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS MULTIMODAIS
SOBRE PARÂMETROS MOLECULARES SÉRICOS PÓS-COVID-19

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Escola de Medicina e Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Doutorando: Christiano Francisco dos Santos.

Orientador: Dr. Ricardo Aurino de Pinho.

CURITIBA

2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Sônia Maria Magalhães da Silva – CRB 9/1191

S237e
2023 Santos, Christiano Francisco dos
Efeitos de um programa de exercícios físicos multimodais sobre parâmetros
moleculares séricos pós-COVID-19 / Christiano Francisco dos Santos ; orientador:
Ricardo Aurino de Pinho. – 2023.
79 f. ; il. : 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2023
Bibliografia: f. 66-72

1. COVID-19 (Doença). 2. Estresse oxidativo. 3. Metabolismo. 4. Exercícios
físicos. 5. Sistemas neurosecretores. 6. Ciências médicas. I. Pinho, Ricardo
Aurino de. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD. 20. ed. – 610



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 24 dias do mês de outubro de 2023 às 14:00, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese "EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS MULTIMODAIS SOBRE PARÂMETROS MOLECULARES SÉRICOS PÓS-COVID-19" apresentado por **Christiano Francisco dos Santos** para obtenção do título de Doutor; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Ricardo Aurino de Pinho - Presidente	
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral - (PUCPR)	
Prof. Dr. Eduardo Mendonça Scheeren - (PUCPR)	
Profa. Dra. Angelica Miki Stein - (UTFPR)	
Prof. Dr. Anderson Zampier Ulbrich - (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Ricardo Aurino de Pinho
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral
Prof. Dr. Eduardo Mendonça Scheeren
Profa. Dra. Angelica Miki Stein
Prof. Dr. Anderson Zampier Ulbrich

Conceito: *Aprovado*
Conceito: *APROVADO*
Conceito: *Aprovado*
Conceito: *Aprovado*
Conceito: *Aprovado.*

Parecer Final: *Aprovado*

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Aurino de Pinho
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

A tese foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Bioquímica do Exercício em Saúde (BioEx) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUCPR em colaboração com o Prof. Dr. Aderbal Silva Aguiar Júnior, da Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá e com o Prof. Dr. Fábio Santos de Lira, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus Presidente Prudente.

Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente tese.

Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos por toda dedicação, compreensão e apoio a mim dado durante toda a minha vida; à minha esposa, por toda dedicação, compreensão e amor incondicional. E à DEUS pela presença na minha existência; guiando, conduzindo e me mostrando a importância de todas essas pessoas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Pinho, por confiar no meu trabalho, entender a minha rotina diária de docente e discente – permitindo flexibilizações generosas para a continuidade desta jornada - por toda dedicação, incentivo e conhecimento repassados, muito importantes para a minha formação e pela sua amizade que me fez crescer como profissional e ser humano.

Ao Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino, que em meio à um momento de muitas incertezas, foi responsável pela aproximação e sugestão de indicação do meu nome, ao meu atual orientador. Muito obrigado, “Akira San”!

Ao Prof. Dr. Aderbal Silva Aguiar Júnior, da Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá e à sua orientanda de doutorado Maria Cristine por tornarem este estudo possível.

Aos participantes desse estudo, por contribuírem com a ciência. Muito obrigado!

À toda equipe do laboratório BioEx (PUCPR – Curitiba-PR), por toda amizade e companheirismo. Em especial à Franciane Falcão Vasconcelos, à Bruna Isadora Pilger, Luis Marqueze e à Ricardo Cunha que além da parceria, foram cruciais no desenvolvimento e execução das etapas do estudo.

À toda equipe do laboratório LaCIFE (UNESP – Presidente Prudente-SP) – coordenado pelo Prof. Dr. Fábio Santos de Lira - por todo apoio técnico emprestado à este trabalho. Em especial à Luciele Guerra Minuzzi e à Caique Figueiredo que além da parceria, foram cruciais no desenvolvimento e execução de alguns ensaios bioquímicos.

À equipe técnica do laboratório experimental multiuso (LEM), representada por Irenice Cairo e Sheron Cogo, pelos conhecimentos técnicos compartilhados, disponibilidade e atenção sempre demonstradas comigo. Bem como, à toda equipe de colaboradoras da limpeza.

À Escola de Medicina e Ciências da Vida, representada aqui pelo curso de Educação Física da Pontifícia Universidade Católica do Paraná pela bolsa concedida à mim no período de 2018-2022. Em especial à Paula Andrea da Rosa Garbuió, pelo suporte ao longo de todo o período de doutoramento.

À todos os meus alunos da graduação de Educação Física, Fisioterapia, Biologia, e Biotecnologia que foram compreensivos, em momentos pouco pacientes desse professor ao longo de 4 anos. Muito obrigado!

Às residentes da residência Multiprofissional em Saúde do Idoso do Hospital Universitário Cajuru com as quais tive o prazer de trabalhar, nos últimos anos dessa caminhada acadêmica.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Afonso pela oportunidade da docência concedida à mim em fevereiro/2006; e ao Prof. Dr. Rodrigo Siqueira Reis pelo incentivo dado para que eu pudesse iniciar os estudos na pós-graduação *stricto sensu* em março/2011.

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 – Sistema angiotensina e lesão pulmonar.</i>	<i>26</i>
<i>figura 2 – Irisina: caraterística funcional.</i>	<i>32</i>
<i>figura 3 – Fluxograma consort.</i>	<i>41</i>
<i>figura 4 – Indicadores metabólicos séricos dos participantes.</i>	<i>50</i>
<i>figura 5 – Níveis de adipocinas dos participantes.</i>	<i>51</i>
<i>figura 6 – Níveis de bdnf e irisina dos participantes.</i>	<i>52</i>
<i>figura 7 – Parâmetros de estresse oxidativo dos participantes.</i>	<i>53</i>
<i>figura 8 – Mapa de calor e agrupamento hierárquico dos metabólitos.</i>	<i>55</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes.....	49
Tabela 2 – Variação dos indicadores metabólicos séricos após o programa de reabilitação.....	50
Tabela 3 – Variação dos indicadores de adipocinas após o programa de reabilitação.....	51
Tabela 4 – Variação dos indicadores de neurotróficos após o programa de reabilitação.....	52
Tabela 5 – Variação dos indicadores de estresse oxidativo após o programa de reabilitação.....	54
Tabela 6: Perfil metabólico de participantes de um programa de intervenção multimodal pós-covid-19.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS SÍMBOLOS E SIGLAS

ACSM	Colégio Americano de Medicina do Esporte, do Inglês “ <i>The American College of Sports</i> ”.
AMP	Monofosfato de Adenosina.
Ang II	Angiotensina Tipo II.
AP-1	Proteína Ativadora 1.
AT1	Células Alveolares do Tipo I.
AT1R	Receptor de Angiotensina II do Tipo 1.
AT2	Células Alveolares do Tipo II.
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do Inglês “ <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> ”.
CAT	Catalase.
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019.
CPP	Carbonilação de Proteínas Plasmáticas.
CT	Colesterol Total.
CTE	Cadeia Transportadora de Elétrons.
Cys	Cisteína.
DNP	Dinitrofenilhidrazonas.
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina.
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2.
ECA2r	Receptor de Enzima Conversora de Angiotensina 2.
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio.
FCr	Frequência Cardíaca Reserva.
FNDC5	Proteína 5 Contendo o Domínio Fibronectina Tipo III, do Inglês “ <i>Fibronectin Type III Domain Containing 5</i> ”.

GPX	Glutationa Peroxidase.
GSH	Glutationa Reduzida.
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio.
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade.
HO-1	Heme oxigenase-1.
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance, do Inglês “ <i>High - Performance Liquid Chromatography</i> ”.
IL-6	Interleucina-6.
IL-8	Interleucina-8.
IMC	Índice de Massa Corporal.
KEAP1	A proteína 1 associada a ECH do tipo Kelch, do Inglês “ <i>Kelch-like ECH-associated protein “1</i> ”.
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade.
LPL	Lipoproteína Lipase.
m-TOR	Proteína alvo da Rapamicina.
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitogênio, do Inglês “ <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> ”.
MDA	Malondialdeído.
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato.
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B.
NFE2L2	Fator Nuclear Eritróide 2 Relatado Fator 2, do Inglês “ <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i> ”.
NK	Células de Defesa do Sistema Imune, do Inglês “ <i>Nature Killer</i> ”.

NLRP3	Receptores NOD-Like Contendo 3, do Inglês “ <i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3</i> ”.
NO	Óxido Nítrico.
NOS	Óxido Nitroso.
NOX	NADPH Oxidase.
NOX2	NADPH Oxidase Tipo 2.
NOX4	NADPH Oxidase Tipo 4.
NQO-1	Quinona Desidrogenase 1, do Inglês “ <i>Quinone Dehydrogenase 1</i> ”.
NRF2	Fator Nuclear Derivado de Eritróide 2.
NT	Neurotrofinas.
O ₂ ^{•-}	Ânion Superóxido.
•OH	Radical Hidroxila.
ONOO-	Peroxinitrito, do Inglês “ <i>peroxynitrite</i> ”.
OTH	Oxigênio Terapia Hospitalar.
PGC-1 α	Coativador Receptor C Ativado por Proliferador de Peroxissoma, do Inglês “ <i>Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1</i> ”.
PRDX	Peroxirredoxina, do Inglês “ <i>Peroxiredoxin</i> ”.
PTN	Proteína.
RDB	Domínio de Ligação do Receptor, do Inglês “ <i>Receiver Binding Domain</i> ”.
S	Proteína Spike.
SARS- CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave – Do Novo Coronavírus 2.
SOD	Superóxido Dismutase.
SpO ₂	Saturação de Oxigênio.
SRC	Síndrome de Liberação de Citocinas.

TAB	Tecido Adiposo Branco.
TAC	Capacidade Antioxidante Total, do Inglês “ <i>Total Antioxidant Capacity</i> ”.
TAM	Tecido Adiposo Marrom.
TCD8+	Linfócitos T Citotóxicos.
TG	Triglicerídeos.
TH1	Linfócitos T Helper 1.
TH2	Linfócitos T Helper 2.
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranar 2, do Inglês “ <i>Protease Transmembrana Serina 2</i> ”.
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa, do Inglês “ <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> ”.
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo.
VM	Ventilação Mecânica.
VMI	Ventilação Mecânica não Invasiva.
VO ₂ máx	Consumo Máximo de Oxigênio.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARSCOV-2) que levou a morte de milhões de pessoas em todo mundo. Dentre os diversos efeitos no organismo, a infecção promove mudanças neuroendócrinas, metabólicas e desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio. Programas de exercícios físicos que envolvam sessões regulares têm sido recomendados como terapia complementar no tratamento de pessoas afetadas pela doença, porém os efeitos desses programas sobre as mudanças moleculares sistêmicas ainda não são amplamente compreendidos. Neste cenário, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos de um programa de exercícios físicos multimodais sobre os parâmetros de estresse oxidativo, metabólicos e neuroendócrinos em pacientes pós-COVID-19. Participantes a partir de 18 anos, de ambos os sexos com diagnóstico confirmado para a COVID-19 em até 6 meses anteriores ao início do estudo foram selecionados e divididos em grupo controle (n=10) e grupo intervenção (n=19). O programa de intervenção foi composto por exercícios multimodais, incluindo exercícios em esteira à 60-75% da frequência cardíaca de reserva e exercícios de força usando 80% de 10 repetições máximas. As sessões foram conduzidas duas vezes por semana, com 60 minutos por sessão. Antes e após 8 semanas de intervenção, coletas de sangue foram obtidas para posterior análises de parâmetros metabólicos (glicose, colesterol total, triglicerídeos, leptina, adiponectina e perfil metabolômico), marcadores de estresse oxidativo (produção de oxidantes, danos oxidativos em lipídeos e proteínas e capacidade antioxidante total) e parâmetros neuroendócrinos (irisina e fator neurotrófico derivado do cérebro). Os resultados revelaram que os níveis de glicose foram significativamente menores pré e pós-programa de exercícios físicos no grupo intervenção ($p = 0,039$) e sem alteração em relação ao grupo controle. Sobre os parâmetros de estresse oxidativo, metabolômicos e as adipocinas as análises não revelaram mudanças significativas após o período de intervenção. Níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e irisina não foram alterados na comparação intra e entre grupos, mas a variação média dos níveis de BDNF foram significativamente maiores no grupo intervenção em relação ao grupo controle. Em conjunto, esses resultados apontam para efeitos sistêmicos parciais do programa de exercícios multimodais, com destaque os efeitos sobre os níveis de BDNF. Esses resultados séricos estão, possivelmente, associados à fatores relacionados a individualidade biológica e características específicas do programa de exercícios. As descobertas ressaltam a necessidade contínua de investigações para aprimorar os programas de reabilitação e fornece uma base para orientar abordagens terapêuticas eficazes, visando a recuperação e bem-estar das pessoas acometidas pela COVID-19.

Palavras Chaves: Covid-19; Estresse oxidativo; Aspectos neuroendócrinos; Metabolismo e exercício físico.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCOV-2) virus that has led to the deaths of millions of people around the world. Among the various effects on the body, the infection promotes neuroendocrine and metabolic changes and triggers the release of pro-inflammatory cytokines, increasing the production of reactive oxygen species. Physical exercise programs involving regular sessions have been recommended as complementary therapy in the treatment of people affected by the disease. However the effects of these programs on systemic molecular changes are not yet widely understood. In this scenario, the present study aimed to evaluate the effects of a multimodal physical exercise program on oxidative stress, metabolic and neuroendocrine parameters in post-COVID-19 patients. Participants aged 18 and over, both sexes, with a confirmed diagnosis of COVID-19 within 6 months prior to the start of the study were selected and divided into a control group (n=10) and intervention group (n=19). The intervention program consisted of multimodal exercises, including treadmill exercises at 60-75% of heart rate reserve and strength exercises using 80% of 10 repetition maximum. Sessions were conducted twice a week for 60 minutes per session. Before and after 8 weeks of intervention, blood samples were obtained for subsequent analysis of metabolic parameters (glucose, total cholesterol, triglycerides, leptin, adiponectin and metabolomic profile), markers of oxidative stress (production of oxidants, oxidative damage to lipids and proteins and total antioxidant capacity) and neuroendocrine parameters (irisin and brain-derived neurotrophic factor). The results revealed that glucose levels were significantly lower before and after the physical exercise program in the intervention group ($p = 0.039$) and without change in relation to the control group. Regarding oxidative stress, metabolomic parameters and adipokines, analyzes revealed no significant changes after the intervention period. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and irisin levels were not changed in the intra- and between-group comparison, but the mean variation in BDNF levels was significantly greater in the intervention group compared to the control group. Taken together, these results point to partial systemic effects of the multimodal exercise program, with emphasis on the effects of the multimodal exercise program on BDNF levels. These serum results are possibly associated with factors related to biological individuality and specific characteristics of the exercise program. The findings highlight the continued need for research to improve rehabilitation programs and provide a basis for guiding effective therapeutic approaches aimed at the recovery and well-being of people affected by COVID-19.

Keywords: Covid-19; Oxidative stress; Neuroendocrine aspects; Metabolism and physical exercise.

RESUMO POPULAR

A COVID-19 é uma doença que ainda afeta milhões em todo o mundo, não apenas causa problemas respiratórios, mas também promove mudanças complexas em todo o organismo. Para ajudar na recuperação pós-COVID, programas de reabilitação com exercícios têm sido recomendados, mas ainda não entendemos completamente como essas atividades ajudam a nossa saúde após a COVID-19. Esse estudo analisou o sangue de pacientes pós-COVID que participaram de um programa de exercícios físicos multimodais (vários tipos de exercícios físicos) durante 8 semanas. Os resultados revelaram que o programa ajudou a controlar os níveis de glicose no sangue e destacou um aumento nos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro BDNF, uma molécula ligada a saúde do cérebro. No entanto, outros aspectos, como estresse oxidativo e algumas substâncias relacionadas à inflamação e ao metabolismo, permaneceram inalterados. Embora esses resultados sejam promissores, mais pesquisas são necessárias para aprimorar os programas de reabilitação para aqueles afetados pela COVID-19.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
2.	JUSTIFICATIVA	23
3.	REVISÃO DE LITERATURA	24
3.1.	<i>COVID-19</i>	24
3.1.1.	Origem e propagação da COVID-19	24
3.1.2.	Efeitos gerais da COVID-19 e sequelas	24
3.1.3.	Mecanismos da Fisiopatologia da COVID-19	25
3.2.	<i>ESTRESSE OXIDATIVO</i>	27
3.3.	<i>ASPECTOS METABÓLICOS</i>	29
3.4.	<i>ASPECTOS NEUROENDÓCRINOS</i>	32
3.5.	<i>METABOLÔMICA</i>	35
3.6.	<i>EXERCÍCIO FÍSICO</i>	35
3.6.1.	Os efeitos do exercício físico sobre o pós-COVID-19	36
4.	OBJETIVOS	38
4.1	OBJETIVO GERAL	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	39
5.1	PARTICIPANTES	39
5.1.1	Delineamento do estudo	41
5.2	ANÁLISES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES E METABÓLICAS	43
5.2.1	Produção total de espécies reativas de oxigênio (ero)	43
5.2.2	Danos oxidativos em lipídios	43
5.2.3	Danos oxidativos em proteínas	44
5.2.4	Capacidade antioxidante total sérica	44

5.2.5	Parâmetros bioquímicos séricos	45
5.2.6	Parâmetros neuroendócrinos.....	45
5.2.7	Perfil metabólico.....	45
5.3	TRATAMENTO ESTATÍSTICO	46
6.	RESULTADOS	48
7.	DISCUSSÃO	57
8.	CONCLUSÃO	64
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICE	74
	FIGURA SUPLEMENTAR.....	77
	ANEXO.....	78
	CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP	78

1. INTRODUÇÃO

Pesquisadores de todo mundo têm ampliado seus esforços a fim de entender a fisiopatologia e os sintomas e complicações de curto, médio e longo prazo após a COVID-19. Muitos indivíduos enfrentam uma série de sintomas persistentes que podem afetar significativamente sua qualidade de vida e bem-estar (SYMPTOMS et al., 2022). Esses sintomas pós-COVID-19 podem variar amplamente, abrangendo desde fadiga extrema, dificuldades respiratórias e falta de ar, até fraqueza muscular, dificuldades de mobilidade e dores persistentes (STUFANO et al., 2023). Além disso, problemas cognitivos, como confusão mental e dificuldades de concentração, bem como comprometimento da saúde mental, incluindo depressão e ansiedade, podem persistir (GRAHAM et al., 2021).

Considerando os sintomas acima mencionados, programas de reabilitação com exercícios físicos têm surgido como uma abordagem necessária para atender diversos aspectos da saúde que são afetados pela COVID-19 (BESNIER et al., 2022), incluindo a melhora da função cardiorrespiratória (JIMENO-ALMAZÁN et al., 2021), fadiga (NOPP et al., 2022), alterações cognitivas (REBELLO et al., 2022). Através da combinação de exercícios físicos, terapias respiratórias específicas e orientação profissional, esses programas visam não apenas ajudar na recuperação física, mas também na reabilitação psicossocial (HUMPHREYS et al., 2021). O exercício físico, como componente central desses programas, não apenas contribui para a restauração da função cardiorrespiratória, mas também desempenha um papel fundamental no controle da resposta inflamatória (SCHE; LATINI, 2020), na regulação do metabolismo (ISABEL; TORNERO-AGUILERA, 2020) e na redução do estresse oxidativo (CONTRERAS-BRICEÑO et al., 2022), promovendo a saúde e o bem-estar dos pacientes afetados pela doença.

Em recente estudo, Fernández-Lázaro et al., (2022) demonstraram que exercícios multimodais melhoraram a força muscular, função respiratória, aptidão física e qualidade de

vida, além de reduzir a fadiga em participantes em condição de pós-COVID-19. Jimeno-Almazán e colaboradores, demonstram que a prática de exercício reduziu a fadiga e a depressão, melhorou o estado funcional, a força muscular e aptidão cardiovascular em participantes em condição pós-COVID-19 (JIMENO-ALMAZÁN et al., 2022). Em outro estudo recente, foi demonstrado ainda que, após programa de treinamento físico domiciliar, os participantes sobreviventes de COVID-19 apresentaram redução na fraqueza, na dor muscular e em alguns sintomas persistentes, bem como melhora na vitalidade e na saúde em geral (LONGOBARDI et al., 2023). Todos esses trabalhos revelam a importância do exercício físico como terapia complementar não-farmacológica na pós-covid-19.

Entretanto, a implementação de programas de reabilitação envolvendo exercícios físicos para pessoas após serem curadas da COVID-19 enfrenta desafios multifacetados. A natureza heterogênea da doença, aliada às características individuais dos pacientes, adiciona uma complexidade a esses programas. Um dos principais obstáculos reside na adaptação dos exercícios para atender às condições clínicas específicas de cada paciente. A escolha adequada da frequência, intensidade, duração e tempo dos exercícios é crucial para garantir resultados positivos e seguros (ACSM, 2022). As características específicas dos exercícios também desempenham um papel crucial na modulação da resposta inflamatória e metabólica sistêmica em pessoas curadas da COVID-19. A intensidade dos exercícios, por exemplo, pode influenciar a liberação de citocinas inflamatórias e fatores neuroendócrinos (COSIO et al., 2021; RODDA et al., 2020). Da mesma forma, podem afetar a produção de espécies reativas de oxigênio (CHEN; ZHENG, 2021; YOL et al., 2020), desencadeando uma resposta anti-inflamatória e contribuir para o equilíbrio redox.

Os resultados obtidos dos programas de reabilitação podem variar significativamente devido a essa complexidade. Além disso, pacientes com diferentes condições clínicas podem responder de maneira distinta aos mesmos exercícios, o que pode levar à resultados

heterogêneos. A resposta do corpo à reabilitação é altamente influenciada pela saúde prévia, resposta imunológica, idade e outras variáveis, tornando a previsão de resultados específicos uma tarefa desafiadora. Portanto, o desenho cuidadoso dos programas de exercícios físicos, considerando essas variáveis, é essencial para direcionar a resposta sistêmica de maneira a promover a recuperação eficaz e minimizar quaisquer efeitos adversos.

2. JUSTIFICATIVA

A compreensão dos aspectos moleculares em resposta ao exercício físico em pessoas pós- COVID-19 não está bem estabelecida na literatura científica, deixando lacunas do ponto de vista científico, social e clínico. A compreensão dos impactos moleculares e metabólicos de um programa de exercícios físicos multimodais é fundamental, não apenas para o avanço do conhecimento médico e aprimoramento das práticas clínicas não-farmacológicas, como também para melhorar o estado de saúde geral dos pacientes que foram acometidos pela COVID-19, prevenindo ou minimizando as sequelas deixadas por essa doença. Portanto, o estudo dos aspectos metabólicos, de estresse oxidativo e neuroendócrinos associados ao exercício físico, poderá indicar uma nova direção para as possibilidades terapêuticas necessárias no tratamento de pacientes pós infecção por SARS-CoV-2, a partir de um programa de exercícios multimodais. Busca-se com esse estudo auxiliar na compreensão de mecanismos moleculares que possam contribuir para políticas de saúde e recomendações terapêuticas para pacientes pós-COVID-19.

3. REVISÃO DE LITERATURA

À seguir serão apresentados os mecanismos fisiopatológicos da doença COVID-19 e as suas manifestações clínicas, com duração superior a um mês, definida como síndrome pós-COVID-19. Além disso, serão apresentadas as suas relações e interações com os aspectos metabólicos, de estresse oxidativo, neuroendócrinos e com o exercício físico.

3.1. COVID-19

3.1.1 Origem e propagação da COVID-19

A doença causada por Coronavírus de 2019 (COVID-19), surgiu em 10 de dezembro de 2019 na província de Wuhan, na China e foi responsável pela pandemia declarada em março de 2020, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (HE; DENG; LI, 2020; VALENCIA, 2020). Aproximadamente 3 anos depois, em 09 de setembro de 2023, a China apresenta um total de 99.306.563 milhões de pessoas que foram acometidas pela COVID-19, sendo que dessas 121.679 mil vieram à óbito (WHO, 2023).

3.1.2 Efeitos gerais da COVID-19 e sequelas

Indivíduos diagnosticados com a COVID-19 podem apresentar manifestações clínicas como febre, tosse não produtiva, dispneia, mialgia, fadiga, contagem de leucócitos normal ou diminuída e evidência radiográfica de pneumonia (WANG et al., 2020b). Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com COVID-19 sintomática evoluem para uma fase de persistência de manifestações clínicas com duração superior a um mês, podendo ser superior à 12 semanas, denominada síndrome pós-COVID-19 (GREENHALGH et al., 2020). Além disso, cerca de 1/3 desses pacientes sobreviventes, apresentam diagnóstico neuropsiquiátrico após 6 meses do diagnóstico de COVID-19 (TAQUET et al., 2021).

O termo utilizado para categorizar essa condição foi descrito por Jimeno-Almaz e colaboradores como COVID-19 PROLONGADA, que inclui a COVID-19 sintomática contínua (4 à 12 semanas) e a síndrome Pós-COVID-19 (≥ 12 semanas) (JIMENO-ALMAZ et al., 2021). Dentro do espectro da COVID-19 prolongada, há o que se conhece por Neuro-covid, onde são descritos os sintomas agudos como estresse, depressão, irritabilidade, insônia, confusão, frustração e ansiedade; e crônicos como perda de memória, (JIMENO-ALMAZÁN et al., 2022).

Muito embora alguns estudos tenham apresentado alterações funcionais e psicológicas em pacientes hospitalizados após exercícios físicos (AHMADI HEKMATIKAR et al., 2022), não há muitos dados relacionados aos benefícios do exercício físico na síndrome pós-COVID-19. Faghy e colaboradores recomendam exercícios adequados e personalizados como estratégia terapêutica eficaz para minimizar os sintomas pós-COVID-19, acelerando o processo de recuperação, proporcionado mais autonomia, funcionalidade e qualidade de vida a essas pessoas (FAGHY et al., 2020). Adicionalmente, um bom condicionamento físico foi associado a menores riscos de reativação de infecções virais (SIMPSON, 2020).

3.1.3 Mecanismos da Fisiopatologia da COVID-19

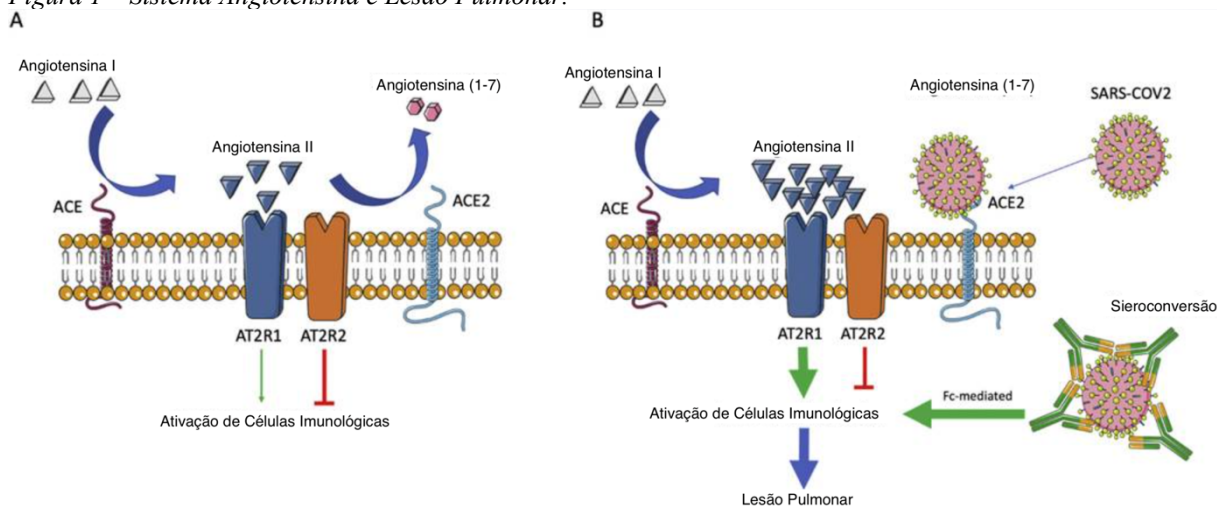
A entrada do vírus na célula e a sua montagem é facilitada por uma das proteínas estruturais e codificada pelo próprio vírus SARS-CoV-2, conhecida como SPIKE (S). O SARS-CoV-2 apresenta um domínio de ligação ao receptor (RDB), um domínio de fuso e um domínio transmembrana. Assim, a proteína de superfície, SPIKE (S), demonstra ser essencial para a entrada do vírus na célula, guiando o vírus para dentro da célula através do receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) do hospedeiro (CAMPBELL, 2008; PILLAY; PILLAY, 2020). O SARS-CoV2 se liga ao receptor ECA2 através da proteína 'S', permitindo que o vírus invada às células do epitélio orofaríngeo (SHANG et al., 2020; WRAPP et al., 2020), atuando

como mecanismo contrarregulador, da produção de angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA); o receptor ECA2 parece ser protetor em vários modelos de lesão pulmonar, incluindo lesão mediada por SARS-CoV (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020).

Quando o vírus interage com o receptor ECA2 para entrar nas células, a regulação negativa da ECA2 impede a conversão de angiotensina II em angiotensina (1-7), que por sua vez podem induzir a ativação local das células imunes (figura 1). A expressão de ECA2 é expressa por células alveolares do tipo II (AT2) nos pulmões, que correspondem à apenas 5% dos alvéolos pulmonares e desempenham um papel de progenitoras das células alveolares do tipo I (AT1). Essas AT1, representam 95% dos alvéolos pulmonares e são responsáveis pela hematose – trocas gasosas. Assim, as células AT2 podem ser chamadas de células-tronco alveolares (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020; ZOU et al., 2020).

Portanto, a redução de células AT2 e a escassez de surfactante, contribuem para explicar a lesão pulmonar causada pela COVID-19 (LI et al., 2020).

Figura 1 – Sistema Angiotensina e Lesão Pulmonar.



Legenda: A) estado estacionário em condição fisiológica; B) o excesso de sinalização da angiotensina II via AT2R1 após a regulação negativa da ECA2 devido à infecção por SARS-CoV-2 resulta na ativação de células imunológicas e lesão pulmonar. Abreviaturas: ECA: Enzima conversora de angiotensina; ECA2: Enzima conversora de angiotensina; 2; AT2R1: receptor 1 da angiotensina 2; AT2R2: receptor 2 de angiotensina 2.

Fonte: O autor, 2023.

É possível entender, segundo Rivelles e Prediletto (2020), que as ECA2 são infectadas pelo SARS-CoV-2, assim como as ECA2+ e AT2 nos alvéolos pulmonares. Embora, os efeitos

observados sejam diferentes em indivíduos jovens e em idosos. Isso porque, os jovens possuem níveis mais altos de ECA2 e ECA2+, maior capacidade regenerativa e uma resposta imune mais vigorosa, causando uma expurgação viral eficiente com pouco ou nenhum sintoma, o que não se observa, muitas vezes, nos indivíduos idosos (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020).

3.2. ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é caracterizado como o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e os sistemas biológicos que os desintoxicam (WADLEY et al., 2016). Isso ocorre quando o nível de ERO aumenta além da capacidade antioxidante do corpo. E, nessa condição, os radicais livres interagem com as proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, alterando sua função e desencadeando uma série de doenças (GADOTTI et al., 2020; MA, 2010; NAKHAE; SHAHABIZADEH; ERFANI, 2013; YILDIZ et al., 2020; THIRUPATHI; PINHO, 2018). Adicionalmente, Muhammad et al., (2021) afirmam que estresse oxidativo é o acúmulo de radicais livres associado ao sistema antioxidante enfraquecido.

A produção de ERO faz parte da atividade fisiológica normal, e as moléculas de radical hidroxila (-OH), o radical superóxido (O_2^-), e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) são os seus mediadores (YILDIZ et al., 2020).

As ERO, especialmente o H_2O_2 , podem difundir-se facilmente através da membrana celular e desempenhar um papel importante como segundo mensageiro na transdução do sinal. Além disso, grande quantidade de H_2O_2 é produzida pelas células fagocíticas que irão ativar as células dendríticas, resultando em uma resposta imune antígeno-específica (YILDIZ et al., 2020). Assim, um aumento mínimo no nível de ERO no sistema imunológico leva ao surgimento da função imune normal; enquanto a alta produção de espécies reativas de oxigênio aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias através da perda do fator nuclear relacionado ao eritróide 2(NRF2). Importante destacar que um dos principais fatores que mantem as

espécies reativas de oxigênio em um determinado nível é o sistema defesa antioxidante (YILDIZ et al., 2020).

Os antioxidantes previnem ou retardam os danos causados às células em resposta as reações dos radicais livres, neutralizando as moléculas de radicais livres por meio do seu poder de eliminação, interrupção das reações em cadeia, decomposição do peróxido de hidrogênio, quelação de metais e indução de enzimas antioxidantes (NTYONGA-PONO, 2020).

Os radicais livres são subprodutos naturais do metabolismo celular aeróbico, com os quais o corpo pode conviver normalmente, porém, na presença de uma condição secundária, como a COVID-19, o nível anormal excessivo de radicais livres pode contribuir para a progressão e patogênese da doença em função do esgotamento de antioxidantes (ARVINTE; SINGH; MARIK, 2020; KENNETH WEIR et al., 2020). A redução da atividade antioxidante e a produção excessiva de ERO conduzem a um desequilíbrio no estado redox (AVILA-NAVA et al., 2022). Esse desequilíbrio desencadeia danos oxidativos pela oxidação de biomoléculas, incluindo as proteínas e lipídios que tem desempenhado um papel importante na complexa patogênese da COVID-19.

Essa oxidação de lipídios por ERO, denominada peroxidação lipídica, gera compostos em excesso, como o biomarcador oxidativo malondialdeído - MDA (NAKHAE; SHAHABIZADEH; ERFANI, 2013; NTYONGA-PONO, 2020). Após a oxidação de lipídios pelas espécies reativas de oxigênio, o MDA atua como um produto citotóxico modificando as estruturas e funções de diferentes componentes celulares (NASI et al., 2020; ŽARKOVIĆ et al., 2021). Além desse biomarcador, o dano oxidativo às proteínas pode gerar produtos carbonílicos proteicos, reduzindo os grupos sulfidril livres de proteínas e outros compostos (NAKHAE; SHAHABIZADEH; ERFANI, 2013).

A carbonilação, uma das modificações oxidativas proteicas mais comuns, existe nas células em nível fisiológico que não interfere na função celular. Entretanto, o aumento nos

níveis de proteína oxidada pode causar uma série de disfunções celulares que podem levar a um estado de doença. Assim, a quantificação da oxidação proteica é importante para distinguir um estado saudável de um estado de doença, sendo utilizada como marcador para a identificação e quantificação de danos proteicos (GUIDI et al., 2011).

De acordo com Al-Hakeim et al., (2022), a produção de MDA e carbonilas proteicas são indicadores de danos oxidativos causados, também, pela COVID-19. Corroborando com esses achados, Avila-Nava e colaboradores, após identificarem um aumento significativo na produção de MDA e a redução significativa na capacidade antioxidante total, sugeriram esses marcadores como preditores de mortalidade na COVID-19 (AVILA-NAVA et al., 2022). Além disso, Stufano e colaboradores tem relatado o dano oxidativo persistente em indivíduos com infecção prévia por COVID-19 e, portanto, sugerem um possível papel dos mediadores do estresse oxidativo na patogênese da COVID longa (STUFANO et al., 2023).

O desequilíbrio persistente entre a toxicidade do estresse oxidativo e a redução de antioxidantes é um componente importante da COVID-19 longa (STUFANO et al., 2023). Além disso, o aumento dos níveis de MDA, da mieloperoxidase associada ao aumento de neurotróficos, a proteína carbonilada e a produção de óxido nítrico (NO), são as principais vias neurotóxicas que, combinadas com a redução dos antioxidantes, causam efeitos prejudiciais (HERBETTE; ROECKEL-DREVET; DREVET, 2007). Essas vias de estresse oxidativo causam um impacto negativo no endotélio vascular e nos processos inflamatórios, contribuindo para a fisiopatologia da COVID-19 e da COVID-19 prolongada (AL-HAKEIM et al., 2022).

3.3. ASPECTOS METABÓLICOS

Níveis altos de glicose em jejum, colesterol total alto e lipoproteína de alta densidade (HDL-c) baixa, embora afete em menor proporção os pacientes com COVID-19 (DE ARRIBA FERNÁNDEZ et al., 2022), tem sido associados a um prognóstico ruim para COVID-19 (DING

et al., 2020) e, por essa razão, são considerados marcadores de alto risco (AGOURIDIS et al., 2020). Alterações metabólicas, especialmente as alterações do metabolismo das lipoproteínas na COVID-19, tem sido cada vez mais relatadas (BAE et al., 2021). Alguns estudos, como o de Wang et al., (2020a) tem relatado que as concentrações de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) em pacientes com a COVID-19 tem se alterado significativamente em comparação com indivíduos saudáveis. Em outro estudo, Mandal e colaboradores relataram uma associação entre níveis reduzidos de HDL-c e LDL-c com a gravidade da COVID-19 (MANDAL et al., 2020).

Nesse contexto, a adiponectina, um hormônio derivado da gordura, secretado exclusivamente pelos adipócitos (LANDECHO et al., 2019), também está associada ao metabolismo das lipoproteínas, contribuindo para o aumento do HDL-c e redução dos triglicerídeos (TG) no organismo humano (NAMBI et al., 2022). Assim, altos níveis de adiponectina circulante podem proteger contra o ganho de peso (YANAI; YOSHIDA, 2019), sendo que obesos apresentam uma quantidade diminuída de adiponectina (LANDECHO et al., 2019). Para que se possa compreender bem o papel da adiponectina, é necessário conhecer as características dela, bem como as características de outra adipocina, como a leptina. Tratam-se, portanto, de adipocinas com funções anti-inflamatória e pró-inflamatória respectivamente (DI et al., 2020).

Concentrações plasmáticas de adiponectina foram correlacionadas inversamente com o índice de massa corporal (IMC), glicemia e insulinemia; contrariamente, a leptina apresentou correlação positiva com o IMC, a glicemia e a insulinemia (BLOT et al., 2021). A leptina é um hormônio essencial secretado de forma pulsátil para a corrente sanguínea, envolvida na manutenção da homeostase energética e na regulação neuroendócrina (LANDECHO et al., 2020). Atua como uma potente citocina inflamatória, estimulando as respostas imunes inatas, promovendo a ativação de monócitos e macrófagos, que são um dos pilares da COVID-19.

Ainda estimula a produção de quimiocinas pró-inflamatórias, as quais podem promover a tempestade de citocinas associada à COVID-19 (WATANABE et al., 2019).

As concentrações de leptina são mais altas em pacientes com COVID-19 do que em pessoas saudáveis (VAN DER VOORT et al., 2020). Segundo Rebello; Kirwan; Greenway, (2020) a leptina desempenha um papel até certo ponto crítico, na resposta imune desregulada, em pacientes com a COVID-19 com risco de vida. Isso porque, a leptina, atua como regulador pró-inflamatório central das respostas imunes inatas e adaptativas. Contrariamente, níveis mais baixos de adiponectina no início da doença são esperados, uma vez que o grau de inflamação é leve e, portanto, a resposta inflamatória é proporcional; o aumento na sequência, reflete uma resposta anti-inflamatória proporcional, na tentativa de suprimir a ação excessiva do sistema imunológico e melhorar a recuperação (ALIPOOR; MOHAMMAD HOSSEINZADEH; HOSSEINZADEH-ATTAR, 2018).

Porém, esses marcadores analisados isoladamente contribuem muito pouco para o entendimento da gravidade da doença e, alguns autores como Blot et al., (2021); Di et al., (2020); Landecho et al., (2020); Nooijer et al., (2022) tem chamado a atenção para a razão adiponectina/leptina que, parece apresentar maior confiabilidade para determinar a gravidade da COVID-19, do que quando analisadas de maneira isoladas.

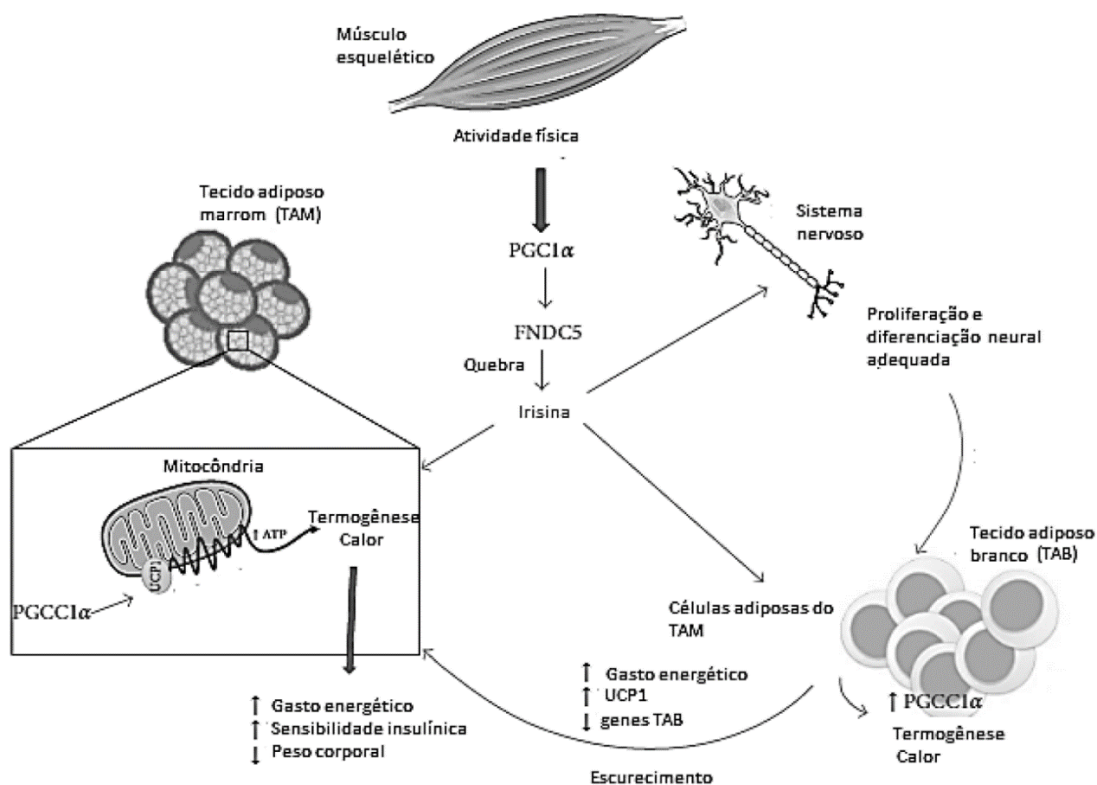
A razão adiponectina/leptina é considerada um mecanismo de proteção homeostático que limita o dano associado à inflamação sistêmica, visto que pacientes que apresentaram menor razão entre os hormônios tiveram diagnóstico de COVID-19 leve; pacientes com COVID-19 moderada, apresentaram uma razão hormonal maior; e aqueles pacientes que eram diagnosticados com COVID-19 grave, apresentavam uma razão adiponectina/leptina maior ainda. Importante destacar que, o aumento da razão entre esses hormônios se deu pelo aumento nas concentrações de adiponectina e redução nas concentrações de leptina, refletindo uma resposta compensatória à inflamação e a doença grave.

Entretanto, alguns pacientes com COVID-19 grave, apresentam uma razão adiponectina/leptina próxima à de pacientes com COVID-19 leve, e isso ocorre devido a uma resposta anti-inflamatória inadequada (DI et al., 2020).

3.4. ASPECTOS NEUROENDÓCRINOS

A irisina, baseada na sua característica funcional (figura 2), pode ser definida como uma miocina (BOSTRÖM et al., 2012a) e uma adipocina liberada durante o exercício físico (LANDROVE et al., 2013). É clivada da Proteína 5 Contendo o Domínio de Fibronectina Tipo III (FNDC5), está presente em vários tecidos e é secretada dos músculos esqueléticos para a corrente sanguínea, onde ativa a função termogênica do tecido adiposo, mediando a conversão do tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom (ALVES et al., 2022). O escurecimento do tecido adiposo é intensificado com a irisina glicosilada, sem afetar a dimerização (NIE; LIU, 2017), e, segundo Boström et al. (2012b), atua para melhorar os gastos de energia.

Figura 2 – Irisina: característica funcional.



Fonte: (LING et al., 2018).

Dessa forma, a irisina melhora o metabolismo da glicose e lipídios (SO; LEUNG, 2016), bem como os efeitos da inflamação causada pela obesidade, síndrome metabólica e diabetes (CAO et al., 2019).

Alguns estudos têm demonstrado aumento nos níveis de irisina circulante, após exercícios físicos aeróbicos e de resistência muscular (HUH et al., 2015; COSIO et al., 2021; FOX et al., 2018). Segundo Fox et al. (2018), indivíduos com valores de índice de massa corporal (IMC) mais altos, apresentam menos benefícios por meio da resposta aguda da irisina ao exercício, pela condição denominada “síndrome da resistência à irisina”. E, de acordo com dados apresentados por Cosio et al. (2021), o inverso é verdadeiro, ou seja, quanto menor o IMC maior serão os benefícios, com aumentos significativos nos níveis de irisina circulante.

Além disso, a irisina ativa a proteína quinase ativada por mitogênio (AMPK) e bloqueia a via da proteína com o papel no crescimento, proliferação e manutenção das células alvo mecanístico da rapamicina (m-TOR), resultando na diminuição da atividade do NF- κ B e consequentemente redução das respostas imuno inatas e adaptativa (DINARELLO et al., 2016; KRACHT; MÜLLER-LADNER; SCHMITZ, 2020). Considerando que essas vias foram associadas à hiper inflamação da COVID-19, elas podem servir como uma possibilidade terapêutica (MAIESE, 2020), sem contar que os efeitos anti-inflamatórios da irisina podem resultar da regulação da razão AMPK/m-TOR (ALVES et al., 2022).

De acordo com o apresentado por Wrann (2016), a irisina, como uma nova miocina induzida pelo exercício, é um importante meio de comunicação entre o músculo esquelético e cérebro. Isso porque a Proteína 5 Contendo o Domínio de Fibronectina Tipo III (FNDC5) secretada pelo músculo esquelético durante a contração muscular pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica e induzir a expressão central do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF pertence à família das neurotrofinas (NT) com atividade neurotrófica e neurodegenerativa em diferentes populações neuronais, tanto no sistema nervoso periférico quanto no sistema nervoso central (GADOTTI et al., 2020; PETRELLA et al., 2022).

Ainda atua como regulador endócrino e parácrino dos sistemas cardiovascular, imunológico e endócrino para regular a homeostase em condições fisiológicas e/ou patológicas (D ISAACSON, J L MUELLER; ARTICLE, 2010). Além disso, é considerado um fator defensivo crítico contra a hipóxia e danos neurais induzido por inflamação (CHEN et al., 2013; LIMA GIACOBBO et al., 2019).

Fazendo uma associação entre o BDNF e a COVID-19, Azoulay et al., (2020) relataram em seus achados que os níveis séricos de BDNF foram significativamente mais baixos em pacientes hospitalizados com COVID-19, quando comparados à indivíduos saudáveis. Em outro estudo, Asgarzadeh et al. (2022) observaram uma associação negativa estatisticamente significativa entre os níveis de BDNF e a apresentação de manifestações do sistema nervoso central (SNC) em pacientes com COVID-19, ou seja, altas concentrações de BDNF indicaram uma baixa necessidade de oxigênio suplementar para os pacientes infectados, enquanto baixas concentrações de BDNF mostravam uma maior necessidade de oxigênio suplementar.

Entretanto, no estudo apresentado por Ong et al. (2021), observou-se níveis mais altos de BDNF em pacientes infectados pela COVID-19, após 180 dias dos sintomas iniciais – pós-COVID-19. Porém, Minuzzi et al., (2021) afirmaram que quanto mais grave a doença por COVID-19, menor é a concentração de BDNF. Adicionalmente, Asgarzadeh et al., (2022) observaram uma associação positiva estatisticamente significativa entre os níveis de BDNF e os sintomas de dispneia e febre em pacientes com COVID-19.

À propósito, exercícios físicos são utilizados em pacientes pós-COVID-19 como uma terapia não farmacológica eficiente (JIMENO-ALMAZ et al., 2021). Em outro estudo, Rodda et al., (2020) afirmaram que os níveis de BDNF circulante podem aumentar quando a prática regular de exercício físico aeróbico for realizada. E mais, Reycraft e colaboradores, relataram a existência de uma relação entre os níveis de BDNF circulante e a intensidade do exercício, evidenciando que intensidades altas promovem maiores concentrações de BDNF circulante. E

mais, a elevação do BDNF plasmático ocorreu pós-exercício e foi de curta duração, normalizando em 30 minutos após o término do exercício (REYCRAFT et al., 2020). Importante ressaltar que, no estudo supracitado, foram propostos dois modelos de exercícios aeróbicos: o contínuo e o intervalado, sendo que as maiores concentrações de BDNF plasmático foram observadas no exercício aeróbico intervalado com velocidade máxima.

3.5. METABOLÔMICA

A metabolômica é o estudo das alterações metabólicas, e o termo foi introduzido em 2001, por Oliver Fiehn, como sendo a análise abrangente e quantitativa do metabolismo de um sistema biológico. As análises metabolômicas visam fornecer informações relevantes para o entendimento do fenótipo de um organismo, desempenhando um papel fundamental na biologia dos sistemas. Tem sido aplicada em diversas áreas do conhecimento, dentre elas, as análises clínicas, podendo ser metabolômica alvo ou global: a metabolômica alvo é responsável pela análise quantitativa de um ou mais metabólitos pré-selecionados de determinada classe química, ou que estejam associados as rotas metabólicas específicas; enquanto a global é caracterizada pela análise quantitativa do maior número de metabólitos possível, pertencentes a diversas classes químicas, contidas no sistema biológico em estudo (CANUTO et al., 2018).

Essa tem sido uma técnica bastante utilizada nas doenças crônicas, como o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares, na busca por biomarcadores capazes de diagnosticar precocemente o surgimento da doença (KLEIN; SHEARER, 2016; LAM et al., 2017).

3.6. EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico é um dos fatores que auxilia na promoção da expectativa de vida, e pode atuar na prevenção de várias doenças potencialmente fatais como a doença cardiovascular, câncer e doenças associadas à obesidade (SENONER; DICHTL, 2019; THIRUPATHI et al., 2021). Segundo as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM), o

exercício físico deve ser realizado regularmente, para a melhora do sistema imunológico, redução do estresse oxidativo e diminuição dos transtornos de ansiedade (RAIOL, 2023). Além disso, a atividade física regular e realizada com intensidade de moderada à vigorosa, reduz o risco de doenças infecciosas e a mortalidade por doenças (CHASTIN et al., 2021). O exercício produz benefícios à saúde de curto, médio e longo prazo que atuam na prevenção, retardam, atenuam e até reverterem um grande número de doenças metabólicas, pulmonares, cardiovasculares, neurodegenerativas, inflamatórias, reumáticas e musculoesqueléticas (HEISTON et al., 2020; RUEGSEGGER; BOOTH, 2018).

Embora as evidências indiquem um papel importante do exercício físico na saúde, ainda não está claro os efeitos do exercício em relação à doenças como a COVID-19 e as suas manifestações. Assim, é fundamental entender os mecanismos desencadeados pelo exercício e seus possíveis benefícios à pacientes da síndrome pós-COVID-19 ou COVID-19 longa.

3.6.1 Os efeitos do exercício físico sobre o pós-COVID-19

Recomendações recentes enfatizam a necessidade do exercício físico personalizado na reabilitação (REVIEW SECOND, 2021). Isso porque o exercício adequado e personalizado é considerado uma terapia promissora e eficaz para diminuir os sintomas da COVID-19 e auxiliar as pessoas a se recuperarem mais rapidamente, aumentando sua autonomia, funcionalidade e qualidade de vida (FAGHY et al., 2020). Além disso, Sallis e colaboradores afirmaram em recente estudo que pacientes com COVID-19 que não atingiam a recomendação mínima de atividade física, apresentaram maior risco de hospitalização, admissão em UTI e morte devido à COVID-19, quando comparados à pacientes que atendiam as recomendações de atividade física semanais (SALLIS et al., 2021).

Nesse contexto, de acordo com Lord (2019) e Sharif et al., (2017), os benefícios do exercício nas manifestações clínicas mais frequentes da síndrome pós-COVID-19 são:

fisiológicos, neurais, cardiovasculares, respiratórios, músculos esqueléticos e no sistema imune e, estão associados a liberação regular de citocinas anti-inflamatórias derivadas do músculo e ligadas à inibição das citocinas pró-inflamatórias. Corroborando com esses achados, Liu et al. (2020) demonstraram que um programa de reabilitação pulmonar após a hospitalização por COVID-19, melhorou a função respiratória, a qualidade de vida, a mobilidade e a função psicológica em idosos.

Considerando que, as pessoas com síndrome pós-COVID-19 relutam em praticar exercício físico devido à fadiga, descondicionamento físico e baixa tolerância à intensidade do exercício, um programa de reabilitação física deve ser prescrito com intensidade e volume baixo à moderado, inicialmente, com o propósito de produzir melhoras físicas e evitar o desconforto excessivo, evitando assim a fadiga (MAESTRONI et al., 2020; SCHOENFELD et al., 2018; VIEIRA et al., 2021).

Outro aspecto importante, pelo qual o exercício físico regular de intensidade baixa e moderada se destaca, é a redução de infecções respiratórias em comparação a condição de sedentarismo (GLEESON et al., 2011; NIEMAN; WENTZ, 2019). Ainda é capaz de reduzir as concentrações excessivas de adipocinas pró-inflamatória, melhorando a sensibilidade à insulina e à leptina (LUZI; RADAELLI, 2020).

Portanto, muito embora o exercício físico não impeça o contágio, a disseminação e a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, pode contribuir direta ou indiretamente minimizando os efeitos psicofísicos como ansiedade e depressão em pacientes pós-COVID-19 (BO; XI; TIAN, 2021).

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos de um programa de exercícios físicos multimodais sobre parâmetros neuroendócrinos, metabólicos e de estresse oxidativo em pacientes recuperados da COVID-19.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Verificar os efeitos de um programa de exercícios físicos multimodais sobre os parâmetros neuroendócrinos de participantes recuperados da COVID-19.
- II. Avaliar os efeitos de um programa de exercícios físicos multimodais sobre os parâmetros metabólicos de participantes recuperados da COVID-19.
- III. Avaliar os efeitos de um programa de exercícios físicos multimodais sobre os parâmetros de estresse oxidativo de participantes recuperados da COVID-19.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é um braço do projeto RESCUE: reabilitação respiratória em sobreviventes da COVID-19 – um estudo clínico não randomizado, coordenado pelo Prof. Dr. Aderbal Silva Aguiar Júnior, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), campus Araranguá. O estudo foi aprovado no edital nº 07/2020 CNPq e conta com a colaboração de várias instituições de pesquisa. Para essa etapa do estudo, além da UFSC, foram instituições parceiras a Universidade Estadual Paulista (UNESP, Presidente Prudente), com a colaboração do prof. Dr. Fábio Santos Lira e equipe e a Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), com a colaboração do prof. Dr. Antônio Gilberto Ferreira e equipe. A presente proposta foi submetida para apreciação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos (CEPH) da UFSC (<https://cep.ufsc.br/>), e aprovada sob protocolo número CAAE: 38682820.0.0000.0121 (Anexo 01). Todos os participantes do estudo foram incluídos na amostra somente após o aceite e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Este projeto seguiu todas as diretrizes da resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012 e normas complementares.

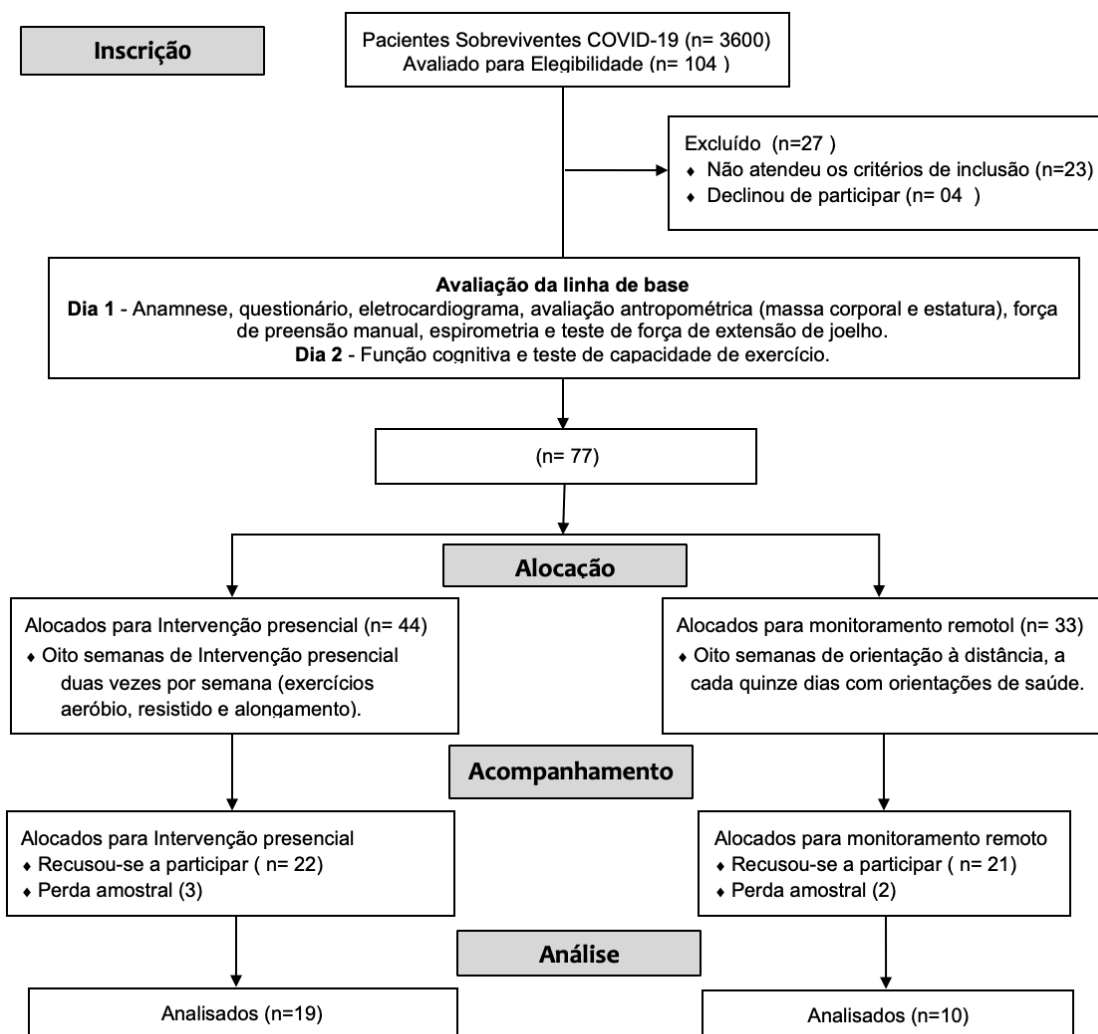
5.1. PARTICIPANTES

Um total de 3.660 pessoas maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 em até 6 meses por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (PCR-RT) ou teste imunocromatográfico, após fase aguda da doença e presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: fadiga, dispneia, tosse, dores musculares e/ou articulares e que tiveram alta hospitalar entre setembro de 2020 e dezembro de 2021 foram convidados a participar do estudo a partir de notificações nos meios de comunicação (rádios, jornais e televisão) da região do extremo sul de Santa Catarina. Após triagem por contato telefônico, 104 pessoas elegíveis foram submetidas as avaliações presenciais. Dessas, quatro desistiram de participar no momento das avaliações e 23 foram excluídas com base em avaliações específicas,

onde foram detectadas doenças cardíaca crônica ou aguda, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico grave, doenças neurodegenerativas ou câncer, com prejuízos cognitivos e um volume expiratório forçado no primeiro segundo (vef_1) $\geq 70\%$ do previsto. Além disso, participantes que não mantiveram a regularidade nas sessões de exercícios físicos, ou ainda, que desistiram de participar por algum outro motivo não declarado foram excluídos das análises.

Foram incluídos no estudo 77 participantes: 43 desistiram de participar, sendo cinco consideradas perdas amostrais (uma por gravidez de alto risco, uma por acidente automobilístico, outra por nova infecção respiratória e duas por lesões ortopédicas não relacionadas ao presente estudo). Portanto, 29 jovens-adultos com idades a partir de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado para COVID-19 em até 6 meses anteriores, foram incluídos nas análises deste estudo.

Figura 3 – Fluxograma CONSORT.



Fonte: adaptado de CONSORT (2020).

5.1.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo controlado não randomizado cujas características demográficas e clínicas de cada participante foram obtidas a partir do atendimento ambulatorial. Antes e após o período de intervenção os participantes realizaram testes para avaliação das funções cardiorrespiratórias, físicas e comportamentais realizadas no período da manhã em dois dias distintos com intervalo de 48 horas que podem ser observadas em Campos et al. (2022). Após a semana inicial de avaliação, os 29 participantes iniciaram o programa de exercícios físicos

multimodais e foram divididos em grupo controle (n=10) e intervenção (n=19) definido a partir de interesse e manifestação pessoal dos próprios participantes. O grupo controle recebeu uma cartilha/manual com orientações gerais, informações nutricionais, orientações para exercícios respiratórios e atividade física (ver apêndice). Com uma frequência quinzenal, foram realizadas vídeo-chamadas, em horário pré-estabelecido, de acordo com a disponibilidade de cada participante, para reforçar as orientações e acompanhar o estado de saúde de cada um deles. O grupo intervenção foi submetido a um programa de exercícios físicos multimodais, no período da tarde, durante 8 semanas consecutivas com uma frequência de duas vezes semanais, constituído de treinamento aeróbio e fortalecimento muscular na mesma sessão de treinamento, com duração aproximada de 60 minutos descritos abaixo:

a) exercícios aeróbios: foi realizado na esteira com cinco minutos de aquecimento e cinco minutos de recuperação. A parte principal teve duração de 30 minutos com velocidade de 75% - do teste de caminhada Shuttle Run - com 60% a 75% da frequência cardíaca reserva (FCr) calculada pelo método de Karvonen - caracterizando exercício intervalado com repouso ou caminhada muito lenta. A percepção subjetiva de esforço (BORG, 1982), a frequência cardíaca, a pressão arterial e a saturação de oxigênio (SpO₂) foram verificadas durante todas as sessões.

b) Fortalecimento muscular: foi realizado com um volume de 3 séries de 10 repetições (1 a 2 minutos de intervalo entre as séries), e intensidade definida como 80% de 10 repetições máximas (RM) e 8 exercícios para tronco (peitoral), membros superiores (deltóide e bíceps) e inferiores (quadríceps, isquiotibiais e Iliopsoas), sendo realizado um exercício por grupo muscular; o teste de 10 RM foi utilizado para a definição da intensidade, sendo aplicado e supervisionado por pesquisadores que passaram por treinamento rigoroso para padronizar as medidas de avaliação e intervenção.

Para avaliação dos parâmetros moleculares séricos, pré e pós-intervenção, duas alíquotas de 10 ml de sangue periférico foram obtidas da veia antecubital e armazenado em

quatro frascos de tubo EDTA. Após processamento, o soro e eritrócitos foram devidamente separados e armazenados para posterior análises dos parâmetros metabólicos (colesterol LDL-c, HDL-c, triglicerídeos e glicose), neuroendócrinos (Irisina, BDNF, leptina e adiponectina) e de estresse oxidativo (produção de peróxido de hidrogênio, capacidade antioxidante total, danos oxidativos em proteínas e lipídios) e perfil metabolômico.

5.2. ANÁLISES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES E METABÓLICAS

5.2.1 Produção total de espécies reativas de oxigênio (ERO)

Para mensurar a produção total de ERO, foi usado o kit Amplex® Red A22188 (Invitrogen, Paisley PA4 9RF, UK) para peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O princípio do método consiste na reação do 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina com H_2O_2 presente na amostra (1:1) para produzir a resorufina, um produto altamente fluorescente e detectável. Os resultados foram expressos em μM de H_2O_2 /mg de proteína. Para a realização da técnica 10 μL de plasma foi previamente diluído em água destilada (10x) e 25 μL dessa diluição foi pipetado em placas de 96 poços e adicionado 25 μL do tampão de reação seguido de 50 μL da sonda Amplex Red. Após 30 minutos de incubação em temperatura ambiente, a leitura foi realizada a 560 nm.

5.2.2 Danos oxidativos em lipídios

A quantificação de Malondialdeído (MDA) foi realizada como indicador de lipoperoxidação por meio de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), de acordo com Tüközan; Erdamar; Seven (2006) e calculadas usando uma curva padrão preparada a partir de 1,1,3,3-tetraetoxipropano. Para a obtenção do composto, foi aplicado 6M de hidróxido de sódio (NaOH) em 250 μL de amostra, seguida de encubação e adição de ácido perclórico ($HClO_4$) a 35%. Após uma centrifugação à 15000g por 10 minutos, 25 μL de DNPH foi adicionado a 250 μL de sobrenadante e encubado por 10 minutos. Foi injetada 20 μL de amostra,

no equipamento LC Agilent 1200 utilizando-se um detector de matriz de diodo (DAD), com comprimento de onda de 310nm. A fase estacionária foi composta por uma coluna C18 (Phenomenex, Torrance, EUA) 4,6 x 150mm, tamanho de partícula de 5µm. A fase móvel foi isocrática composta por 62% água ultrapura e 38% metanol grau-HPLC, com fluxo de 1mL/min. Cada corrida teve o tempo de 12 minutos. O software Agilent OpenLAB CDSO ChemStation Editor foi utilizado para análise dos dados.

5.2.3 Danos oxidativos em proteínas

A dosagem das proteínas carboniladas foi usada como marcador de oxidação de proteínas. Inicialmente as proteínas plasmáticas foram precipitadas com ácido tricloroacético seguidas de uma sequência de lavagens com ácido tricloroacético 20%, etanol 70% e acetato de etila (1:1). O volume do precipitado contendo 1mg/mL de proteína foi exposto a reação com 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) com subsequente formação de uma proteína-conjugada (dinitrofenilhidrazonas, DNP) que foram lidos espectrofotometricamente a 370 nm. O conteúdo de carbonila foi determinado usando um coeficiente de extinção molar de 22.000 M⁻¹ (COLOMBO et al., 2016).

5.2.4 Capacidade antioxidante total sérica

A capacidade antioxidante total foi usada nesse estudo como indicador do sistema de defesa antioxidante plasmático. Par isso, foi utilizado um Kit específico da Sigma-Aldrich (Sigma Aldrich Corporation, St. Louis, MO, EUA) para promover uma reação entre as ERO e os antioxidantes presentes na amostra, produzindo um produto colorimétrico proporcional à concentração Trolox como antioxidante padrão. As concentrações equivalentes foram medidas em espectrofotômetro à 570 nm de acordo com as instruções do fabricante.

5.2.5 Parâmetros bioquímicos séricos

Para a avaliação dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e glicose, foram utilizados kits colorimétricos comerciais (Labtest, Brasil), conforme orientações do fabricante. O processo se baseia em reações enzimáticas específicas para cada tipo de análise em que a amostra foi misturada ao reagente colorimétrico fornecido pelo kit. A intensidade da cor produzida proporcional à concentração das variáveis foi lida por espectrofotometria.

5.2.6 Parâmetros neuroendócrinos

Os parâmetros neuroendócrinos adiponectina, a leptina, fator neurotrófico derivado do cérebro e irisina foram determinados no plasma por meio de kits ELISA, de acordo com recomendações do fabricante (R &D Systems, Minneapolis, MN, EUA) usando ensaios colorimétricos à 450 nm em leitor de placas de ELISA (Perlong DNM-9602, Nanjing Perlove Medical Equipment Co, Nanjing, China).

5.2.7 Perfil metabolômico

As amostras de eritrócitos foram preparadas conforme adaptação de protocolos previamente descritos na literatura (Gowda e Raftery). Resumidamente, os eritrócitos foram retirados do freezer -80°C, degelados em gelo e na sequência 200 uL de eritrócitos foram adicionados a uma solução fria de metanol/clorofórmio (1:1 v/v, total de 800 µl). Em seguida, a mistura foi ‘vortexada’ por 30 s, ‘sonicada’ em banho frio (4 °C) e incubadas em -20° C por 20 min. Posteriormente, foi centrifugada por 30 min a 13400 rpm para precipitação de proteínas e restos celulares. A solução aquosa sobrenadante (150 ul) foi transferida para um novo microtubo e secada em concentrador a vácuo por uma noite. A amostra seca restante foi retirada em 400 µl de óxido de deutério contendo tampão fosfato (0,1 M, pH 7,4). As amostras foram transferidas a um tubo de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 5 mm para leitura e

obtenção dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN ^1H). A fase espectral, correções de base, assim como, a identificação e quantificação dos metabólitos presentes nas amostras, foram realizadas utilizando o software Suite 8.6 Chenomx RMN (Chenomx Inc., Edmonton, AB, Canada), utilizando o sinal do TSP como referência interna para a quantificação das concentrações dos outros metabólitos. Todos os espectros de RMN foram processados com line broadening de 0,3 Hz. Metabólitos que foram envolvidos nos reagentes utilizados na coleta e preparação das amostras (acetona, metanol e etanol), apesar de identificados, não foram considerados para análise.

5.3. TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os resultados de variáveis foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e amplitude interquartílica. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas frequências e percentuais e utilizado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fischer. A comparação entre os dois momentos de avaliação (pré e pós exercício), em relação a variáveis quantitativas, foi feita utilizando-se o teste t de Student ou teste não-paramétrico de Wilcoxon. A comparação entre os grupos Controle e Intervenção, em relação a variáveis quantitativas, foi feita utilizando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis quando apropriado. A condição de normalidade das variáveis contínuas ou discretas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0. Armonk, NY: IBM Corp. As figuras foram elaboradas usando GraphPad Prism 9.

Para os dados metabolômicos, foram realizadas análises multivariadas. Antes dessas análises, todos os metabólitos foram padronizados para média = 0 e múltiplos de 1 desvio padrão (escore Z) (Ren et al., 2015) para padronização de unidades de medida de cada metabólito. Para uma visão geral dos níveis de cada metabólito de eritrócitos detectado entre e

dentro dos grupos e do agrupamento de metabólitos no conjunto de dados metabolômicos, análise de agrupamento hierárquico (com base na distância euclidiana e no algoritmo de agrupamento de Ward) seguida pela apresentação de dendrogramas e mapas de calor foram usados. Para examinar as diferenças no perfil metabólico geral entre e dentro dos grupos, foram aplicadas a Análise de Componentes Principais (PCA) e a Análise Discriminante de Quadrados Mínimos Parciais (PLS-DA). A qualidade do modelo PLS-DA e a robustez foram relatadas por testes de permutação (mil permutações) e validação cruzada.

Para comparações univariadas entre e dentro dos grupos, Modelos Lineares Mistos (LMM) estimados pelo método de máxima verossimilhança foram usados para analisar cada variável quantitativa, assumindo Grupo (Controle e Intervenção), Momento (Linha de Base e Pós-intervenção) e interação (Grupo* Momento) como fatores fixos e participantes como fator aleatório. Sempre que um valor de F significativo foi obtido, um ajuste de Sidak foi realizado para fins de comparação múltipla. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($P < 0,05$). Análises multivariadas e univariadas foram conduzidas usando MetaboAnalyst 5.0 webtool e software estatístico PASW versão 25.0 (SPSS, Chicago, IL), respectivamente. As figuras foram elaboradas usando GraphPad Prism 9 ou MetaboAnalyst 5.0.

6. RESULTADOS

A análise apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 29 participantes que tiveram COVID-19, dos quais 19 foram submetidos à um programa multimodal com exercícios físicos por 8 semanas (Grupo Intervenção) e outros 10 participantes participaram na condição de controle (Grupo Controle). Dados complementares da amostra podem ser observados em Campos et al., (2022), que não compõe o escopo desse trabalho.

Na tabela 1, estão apresentados os dados demográficos dos participantes incluindo à idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e as variáveis clínicas. Além disso, são apresentadas as estatísticas descritivas de cada uma das variáveis de acordo com os grupos e os valores de p dos testes estatísticos. O grupo controle, composto por 10 participantes, sendo que 7 (70%) eram do sexo masculino e 3 (30%) do sexo feminino. Já o grupo intervenção foi composto por 19 participantes sendo que 8 (42,1%) eram do sexo masculino e 11 (57%) do sexo feminino. A idade teve um valor médio de $41,6 \pm 10,0$ anos no grupo controle e $46,7 \pm 11,6$ anos no grupo intervenção. No grupo controle a massa corporal foi de $76,98 \pm 14,71$ kg enquanto a estatura $166,53 \pm 8$ cm resultando em um IMC $27,3 \pm 4,4$ kg/cm², enquanto no grupo intervenção esses valores foram $69,79 \pm 11,98$ kg, $164,43 \pm 9,83$ cm e $27,5 \pm 4,3$ kg/cm², respectivamente.

Em relação à condição de internamento, o grupo controle apresentou 1 (10%) paciente internando na enfermaria e UTI, 3 (20%) pacientes internados apenas na enfermaria e 7 (70%) pacientes que não necessitaram internação. O grupo intervenção apresentou 1 (5,3%) paciente internando na enfermaria e UTI, 5 (26,3%) pacientes internados apenas na enfermaria e 13 (68,4%) pacientes sem necessidade de internação.

Quando se observou os dados da ventilação mecânica induzida (VMI) no grupo controle, apenas 1 (10%) paciente necessitou fazer uso e 9 (90%) pacientes não precisaram; já no grupo intervenção, 4 (21,1%) pacientes necessitaram de VMI e 15 (78,9%) pacientes

não necessitaram. O grupo controle ainda apresentou 2 (20%) pacientes que fizeram uso da oxigenioterapia hospitalar (OTH), embora 8 (80%) pacientes do mesmo grupo não tenham precisado. Já em relação ao grupo intervenção, 5 (26,3%) pacientes utilizaram a oxigenioterapia hospitalar, e 14 (73,7%) pacientes não fizeram uso. Em relação a ventilação mecânica (VM), nenhum dos grupos necessitou fazer uso.

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes.

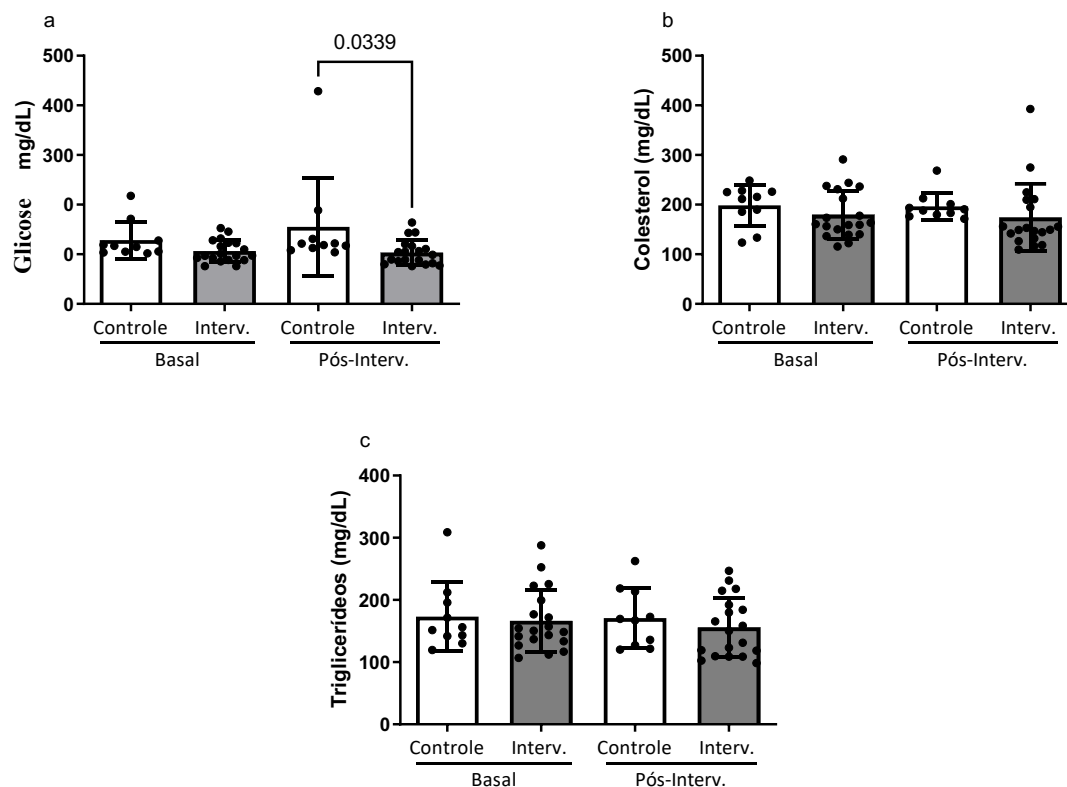
Variável	Classificação	Controle (n=10)	Intervenção (n=19)	p*
Idade (anos)	Média ± DP	41,6 ± 10,0	46,7 ± 11,6	0,247 ^t
Sexo	Feminino	3 (30%)	11 (57,9%)	0,245 ^F
	Masculino	7 (70%)	8 (42,1%)	
Massa Corporal (kg)	Média ± DP	76,98 ± 14,71	69,79 ± 11,98	0,769 ^t
Estatura (cm)	Média ± DP	166,53 ± 8,00	164,43 ± 9,83	0,740 ^t
IMC (kg/m ²)	média ± DP	27,3 ± 4,4	27,5 ± 4,3	0,912 ^t
Internamento	Não	7 (70%)	13 (68,4%)	0,851 ^C
	Enfermaria, Enfermaria e UTI**	3 (20%)	5 (26,3%)	
		1 (10%)	1 (5,3%)	
VMI	Não (n;%)	9 (90%)	15 (78,9%)	0,633 ^F
	Sim (n;%)	1 (10%)	4 (21,1%)	
OTH	Não (n;%)	8 (80%)	14 (73,7%)	1,000 ^F
	Sim (n;%)	2 (20%)	5 (26,3%)	
VM	Não (n;%)	10 (100%)	19 (100%)	1,000 ^F
	Sim (n;%)	0 (0%)	0 (0%)	

IMC: Índice de massa corporal; UTI: Unidade de terapia intensiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; OTH: oxigenioterapia hospitalar; VM: ventilação mecânica. Teste t independente ^t; teste exato de Fisher ^F; Teste qui-quadrado ^C; p<0,05. As análises foram realizadas no software SPSS versão 25.0.

Fonte: O autor, 2023.

Na figura 4 pode-se observar dados das variáveis metabólicas. Os níveis de glicose (1a), colesterol total (1b) e triglicerídeos (1c) não sofreram alterações significativas após programa multimodal de exercícios físicos, entretanto pode-se observar que apenas os níveis glicose foram significativamente menores no grupo intervenção em relação ao grupo controle. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na variação dos resultados dos indicadores metabólicos como observado na tabela 2. O percentual médio de variação foi de 111,86 % na glicose, 139,9 % nos níveis de colesterol total e 8,8 % nos níveis de triglicerídeos.

Figura 4 – Indicadores Metabólicos Séricos dos Participantes.



Os dados dos grupo controle (n=10) e grupo intervenção (n=19) estão expressos como média e desvio padrão. A comparação entre os grupos foi feita a partir do teste de Kruskal-Wallis e *post-hoc* de Dunn's. Foi considerado um valor $p < 0,05$ para diferenças estatísticas. O software IBM SPSS v.28.0. foi utilizado para a análise dos dados.

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 2 – Variação dos indicadores metabólicos séricos após o programa de reabilitação.

Variável	Grupos	n	Variação (Média $\pm$ DP)	Mediana (min-máx)	AIQ	Variação (% médio)	p*
Glicose	Cont	10	26,80 $\pm$ 70,66	4,68 (-40,35; 210,77)	22,506		
	Interv	19	-3,18 $\pm$ 17,37	-7,81 (-33,52; 36,04)	22,961		0,195
Colesterol	Cont	10	-2,18 $\pm$ 38,84	-18,69 (-37,55; 56,27)	81,061		
	Interv	19	-5,23 $\pm$ 36,26	-4,04 (-61,42; 101,96)	36,926		0,910
Triglicerídeos	Cont	10	170,86 $\pm$ 47,9	168,34 (120,09; 262,41)	86,636		
	Interv	19	155,82 $\pm$ 47,83	150,22 (98,60; 246,74)	82,597		0,308

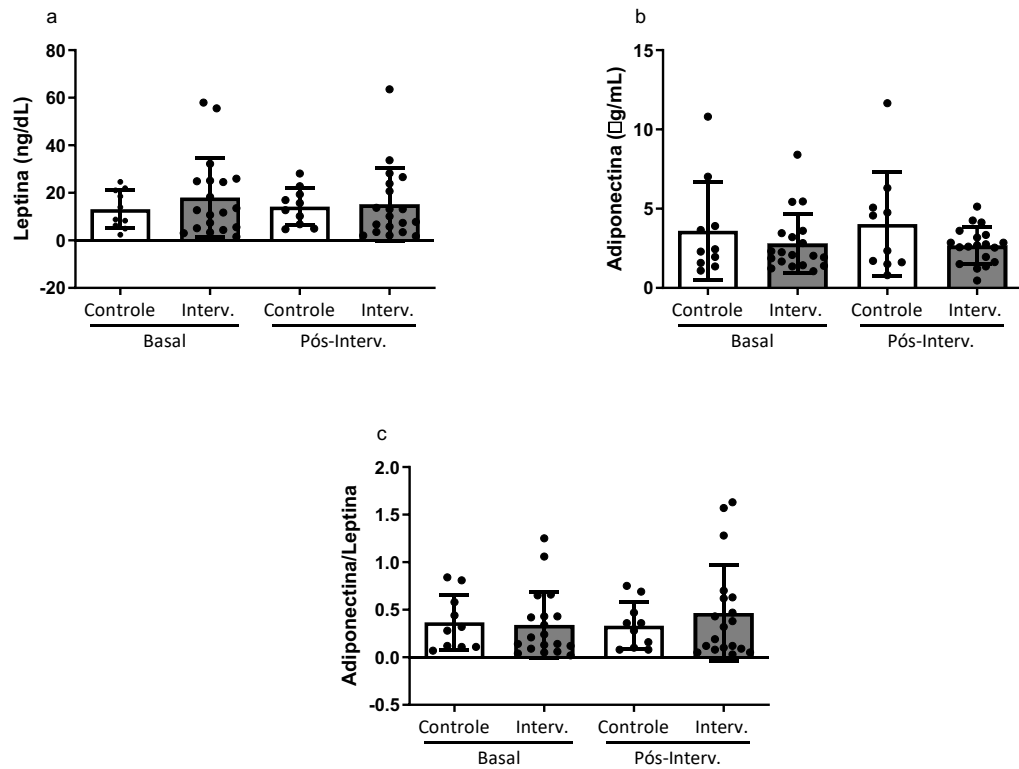
*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$. Cont: controle; Interv: intervenção.

Fonte: O autor, 2023.

Os resultados dos efeitos do programa multimodal de exercícios físicos sobre adipocinas plasmáticas em participantes pós-COVID-19 podem ser observados na figura 5. Como observado, tanto leptina (2b), adiponectina(2b) e a razão adiponectina/leptina não apresentaram nenhuma diferença estatística entre os grupos após o programa multimodal. Não foram

observadas ainda diferenças significativas entre os grupos na variação dos resultados nos níveis de adipocinas como observado na Tabela 3. O percentual médio de variação foi de 71,39 % na adiponectina, 156,5 % para os níveis leptina e 240,5 % para a razão adiponectina/leptina.

Figura 5 – Níveis de Adipocinas dos Participantes.



Os dados dos grupo controle (n=10) e grupo intervenção (n=19) estão expressos como média e desvio padrão. A comparação entre os grupos foi feita a partir do teste de Kruskal-Wallis e *post-hoc* de Dunn's. Foi considerado um valor $p < 0,05$ para diferenças estatísticas. O software IBM SPSS v.28.0. foi utilizado para a análise dos dados.

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 3 – Variação dos indicadores de adipocinas após o programa de reabilitação.

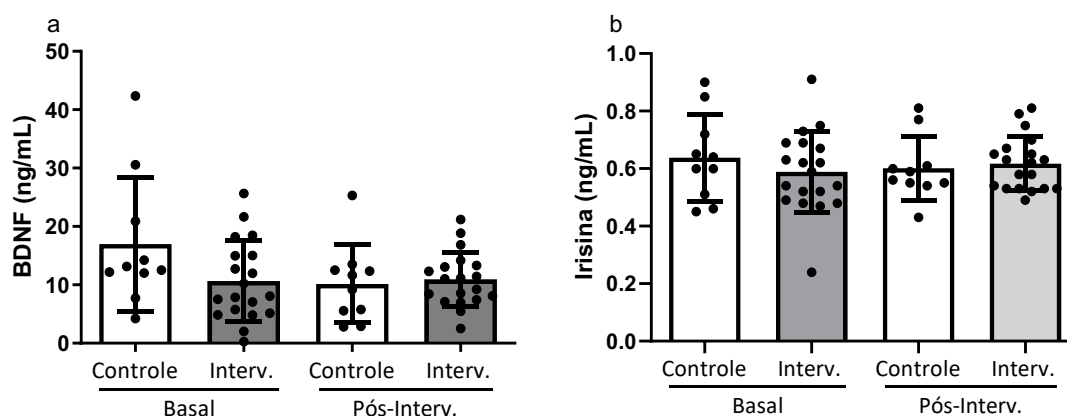
Variável	Grupos	n	Variação (Média $\pm$ DP)	Mediana (min-máx)	AIQ	p*
Adipo	Cont	10	0,423 $\pm$ 1,319	0,345 (-1,948; 2,392)	1,180	0,636
	Interv	19	-0,121 $\pm$ 1,521	0,023 (-4,152; 1,337)	1,453	
Leptina	Cont	10	1,15 $\pm$ 6,76	1,59 (-11,78; 8,81)	8,460	0,151
	Interv	18	-2,95 $\pm$ 7,59	-0,87 (-24,21; 7,98)	6,047	
Adipo/Leptina	Cont	10	-0,037 $\pm$ 0,227	-0,023 (-0,452; 0,355)	0,159	0,077
	Interv	19	0,126 $\pm$ 0,307	0,041 (-0,361; 0,915)	0,244	

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$. Adipo: adiponectina; Cont: controle; Interv: intervenção.

Fonte: O autor, 2023.

A figura 6 mostra os efeitos do programa multimodal sobre variáveis neurotróficas plasmáticas. Pode-se observar que tanto os níveis de BDNF (3a) quanto os níveis de irisina (3b) não foram significativamente alterados pelo programa de reabilitação. Entretanto, o grupo intervenção apresentou um nível de variação significativa nos níveis de BDNF após o programa multimodal como observado na tabela 4. Não foram observadas ainda diferenças significativas entre os grupos na variação dos resultados nos níveis Irina. O percentual médio de variação foi de 96,04 % no BDNF e 98,1% nos níveis de Irisina.

Figura 6 – Níveis de BDNF e Irisina dos Participantes.



Os dados dos grupo controle (n=10) e grupo intervenção (n=19) estão expressos como média e desvio padrão. A comparação entre os grupos foi feita a partir do teste de Kruskal-Wallis e *post-hoc* de Dunn's. Foi considerado um valor $p < 0,05$ para diferenças estatísticas. o software IBM spss v.28.0. foi utilizado para a análise dos dados.

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 4 – Variação dos indicadores de neurotróficos após o programa de reabilitação.

Variável	Grupos	n	Variação (Média $\pm$ DP)	Mediana (min-máx)	AIQ	p*
BDNF	Cont	10	-6,82 $\pm$ 7,86	-5,53 (-17,06; 4,98)	13,836	0,024
	Interv	19	0,27 $\pm$ 7,94	2,92 (-14,51; 16,37)	11,108	
Irisina	Cont		1,59 $\pm$ 0,33	1,57 (0,94; 2,16)	0,270	0,219
	Interv	19	0,03 $\pm$ 0,13	0,01 (-0,24; 0,28)	0,171	

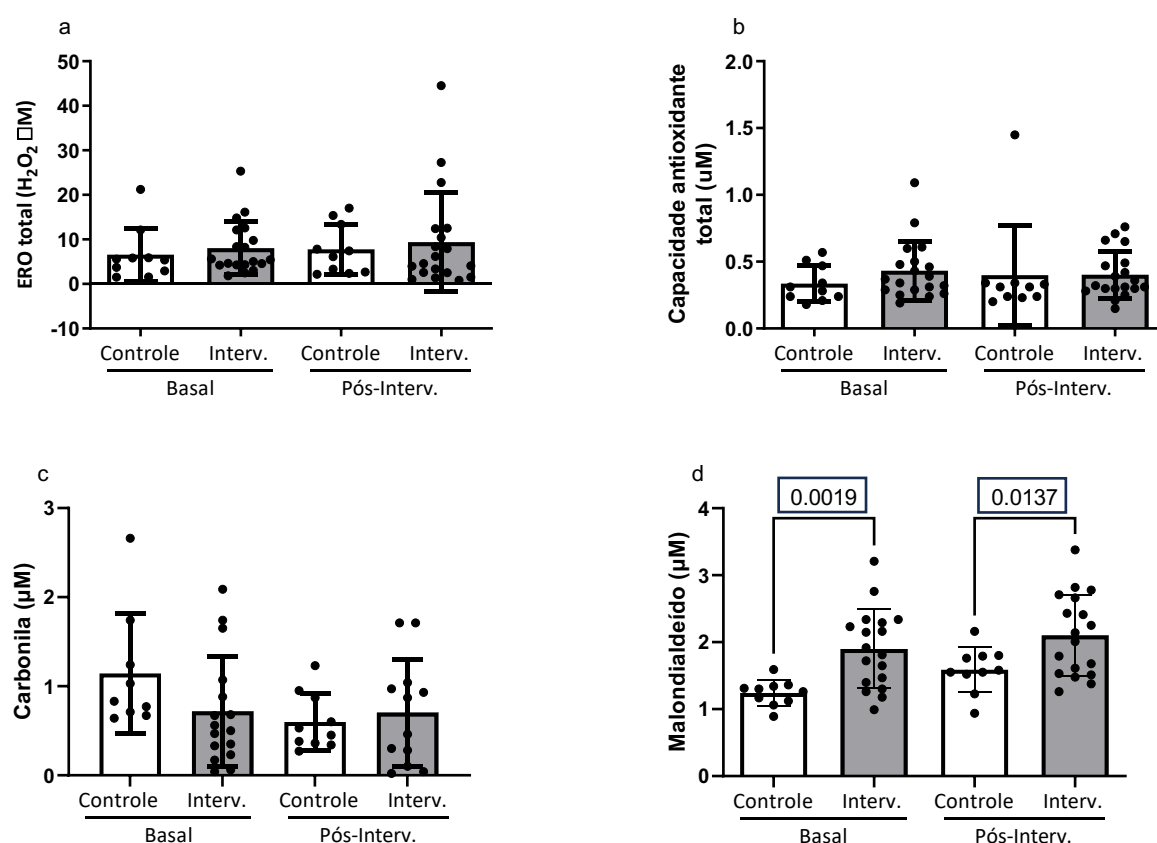
*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$. BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; Cont: controle; Interv: intervenção.

Fonte: O autor, 2023.

Em relação as variáveis de estresse oxidativo, não foi observada nenhuma diferença estatística entre os grupos referente aos níveis totais de ERO (7a), capacidade antioxidante total

(TAC, 7b) e danos oxidativos em proteínas (7c), como pode ser observado na figura 7. Entretanto, pode-se observar que os grupos apresentam diferenças estatísticas no nível de malondialdeído, (MDA, 6d) antes e após o programa multimodal, mas são independentes dos efeitos do exercício. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na variação dos resultados nos níveis dos parâmetros de estresse oxidativos como observado na tabela 5. O percentual médio de variação foi de 12,5 % nos níveis de H_2O_2 , 50,0 % nos níveis TAC, 42,85 % nos níveis MDA e 48,14 % no conteúdo de proteínas carboniladas.

Figura 7 – Parâmetros de estresse Oxidativo dos Participantes.



Os dados dos grupo controle (n=10) e grupo intervenção (n=19) estão expressos como média e desvio padrão. a comparação entre os grupos dos níveis de MDA foi feita usando a análise de variância one-way e *post-hoc* de Fisher's LSD. para as demais variáveis foi usado o teste de kruskal-wallis e *post-hoc* de dunn's. foi considerado um valor $p < 0,05$ para diferenças estatísticas. o software IBM spss v.28.0. foi utilizado para a análise dos dados.

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 5 – Variação dos indicadores de estresse oxidativo após o programa de reabilitação.

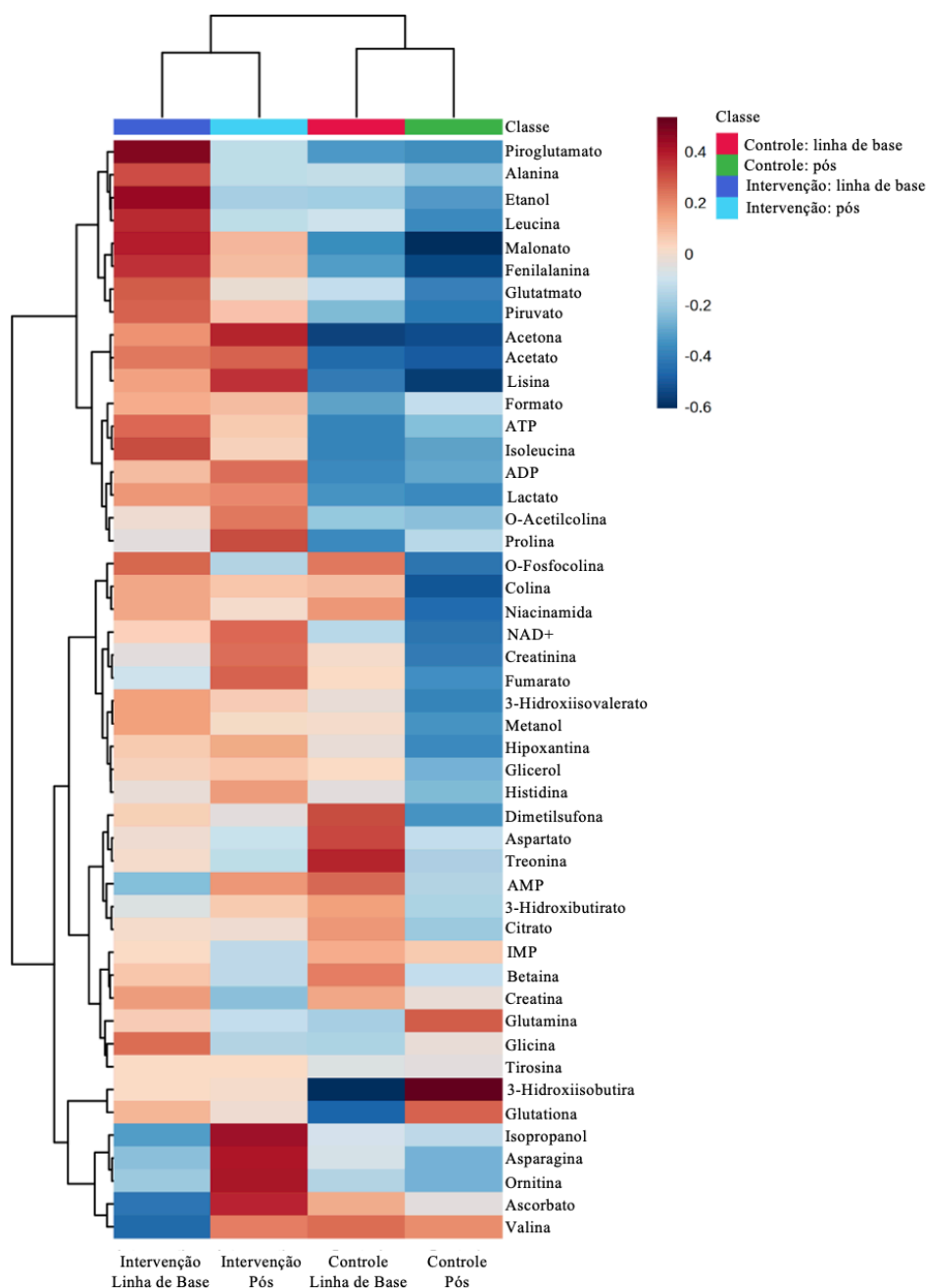
Variável	Grupos	n	Variação (Média ± DP)	Mediana (min-máx)	AIQ	P*
H ₂ O ₂	Cont	10	1,20 ± 4,57	0,80 (-4,21; 9,81)	7,484	0,573
	Interv	19	1,35 ± 11,41	-1,01 (-16,92; 34,78)	5,377	
TAC	Cont	10	0,062 ± 0,398	-0,007 (-0,266; 1,139)	0,224	1,000
	Interv	19	-0,031 ± 0,216	0,013 (-0,483; 0,333)	0,123	
MDA	Cont	10	0,35 ± 0,37	0,46 (-0,36; 0,80)	0,650	0,617
	Interv	18	0,20 ± 0,86	0,47 (-1,70; 1,44)	1,400	
Carbonila	Cont	10	-0,27 ± 3,84	-0,35 (-8,43; 7,72)	0,520	0,946
	Interv	19	-0,14 ± 1,13	-0,35 (-1,95; 2,58)	1,190	

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$. H₂O₂: peróxido de hidrogênio; TAC: capacidade antioxidante total; MDA: malondialdeído; Cont: controle; Interv: intervenção.

Fonte: O autor, 2023.

Na análise do perfil metabolômico, um total de 48 metabólitos foram identificados e quantificados. Um mapa de calor na figura 8 fornece uma visão geral dos níveis de cada metabólito detectado entre os grupos. Pela análise de componentes principais (PCA) – modelo de análise (figura suplementar A), não foi possível evidenciar uma clara segregação entre e dentro dos grupos, bem como pelo modelo de mínimos quadrados parciais (PLS) (figura suplementar B). Esse achado sugere que não houve mudanças geral no metabolismo eritrocitário entre e dentro dos grupos que pudesse ser atribuído a um grupo específico de metabólitos.

Figura 8 – Mapa de Calor e Agrupamento Hierárquico dos Metabólitos.



Cluster Hierárquico (junção do mapa de calor e do dendrograma) – Mapa de calor e agrupamento hierárquico para todos os metabólitos quantificados. As células representam a média dos níveis de concentração padronizados (valores de pontuação z) para cada metabólito (linhas) entre/dentro dos grupos (colunas). As cores vermelha e azul representam níveis de concentração mais altos e mais baixos, respectivamente. Análise realizada no MetaboAnalyst 5.0.

Fonte: O autor, 2023.

A partir de uma análise univariada (tabela 6), não foram encontrados efeitos significativos nos metabólitos detectados.

Tabela 6: parâmetros de metabólitos de participantes de um programa de exercícios físicos multimodal pós-COVID-19.

Metabólitos (mM)	Controle (n = 10)		Intervenção (n = 19)		Efeitos MML (p)		
	Basal	Pós-reabilitação	Basal	Pós-reabilitação	M	G	M*G
3-Hidroxibutirato	0.99 ± 0.93	0.99 ± 0.79	1.27 ± 0.66	0.95 ± 0.77	0.460	0.450	0.462
3-Hidroxiiobutirato	1.11 ± 0.92	1.03 ± 0.86	0.74 ± 0.80	0.58 ± 0.62	0.574	0.176	0.826
3-Hidroxiiisovalerato	0.68 ± 0.19	0.69 ± 0.26	0.63 ± 0.28	0.58 ± 0.28	0.770	0.144	0.742
ADP	0.44 ± 0.13	0.70 ± 0.62	0.45 ± 0.18	0.53 ± 0.30	0.130	0.389	0.404
AMP	1.45 ± 0.83	1.43 ± 0.48	1.24 ± 0.52	1.09 ± 0.57	0.690	0.036	0.739
ATP	1.16 ± 0.49	1.21 ± 0.58	0.98 ± 0.37	1.19 ± 0.50	0.329	0.485	0.534
Acetato	0.46 ± 0.28	0.95 ± 0.97	0.91 ± 0.82	0.80 ± 0.73	0.324	0.453	0.139
Acetona	0.66 ± 0.24	1.10 ± 0.73	0.81 ± 0.52	1.02 ± 0.56	0.046	0.819	0.483
Alanina	1.00 ± 0.15	1.01 ± 0.32	0.95 ± 0.25	0.97 ± 0.48	0.857	0.224	0.991
Ascorbato	1.68 ± 0.90	1.82 ± 0.82	1.63 ± 0.81	1.32 ± 0.92	0.710	0.267	0.363
Asparagina	1.07 ± 0.94	1.03 ± 0.93	0.80 ± 0.77	1.22 ± 0.89	0.484	0.997	0.508
Aspartato	1.09 ± 0.49	0.87 ± 0.46	0.77 ± 0.59	0.51 ± 0.21	0.088	0.004	0.867
Betaina	1.52 ± 0.62	1.17 ± 0.64	1.46 ± 0.65	1.28 ± 0.70	0.129	0.954	0.592
Colina	1.25 ± 0.60	1.67 ± 0.64	1.33 ± 0.67	1.24 ± 0.68	0.285	0.377	0.100
Citrato	0.68 ± 0.54	0.47 ± 0.12	0.79 ± 0.71	0.74 ± 0.69	0.458	0.303	0.634
Creatina	1.27 ± 0.41	1.16 ± 0.42	1.27 ± 0.46	0.99 ± 0.47	0.092	0.591	0.447
Creatinina	1.10 ± 0.37	1.49 ± 0.61	1.16 ± 0.52	1.18 ± 0.72	0.243	0.441	0.313
Dimetilsufona	0.33 ± 0.12	0.40 ± 0.14	0.42 ± 0.16	0.34 ± 0.12	0.888	0.620	0.060
Etanol	0.38 ± 0.04	0.36 ± 0.05	0.51 ± 0.52	0.48 ± 0.47	0.838	0.287	0.968
Formato	1.30 ± 0.14	1.40 ± 0.37	1.30 ± 0.41	1.28 ± 0.37	0.612	0.510	0.499
Fumarato	1.66 ± 0.53	1.74 ± 0.78	1.57 ± 0.68	1.48 ± 0.78	0.968	0.345	0.689
Glutamato	0.65 ± 0.52	0.78 ± 0.82	1.01 ± 0.80	0.98 ± 0.74	0.673	0.228	0.582
Glutamina	0.89 ± 0.42	0.86 ± 0.32	0.90 ± 0.27	0.72 ± 0.27	0.354	0.200	0.437
Glutathione	1.11 ± 0.41	0.83 ± 0.41	0.83 ± 0.35	0.77 ± 0.39	0.081	0.153	0.208
Glicerol	0.92 ± 0.22	0.94 ± 0.44	0.90 ± 0.51	0.85 ± 0.29	0.901	0.602	0.735
Glicina	1.18 ± 0.27	1.08 ± 0.33	1.06 ± 0.35	0.96 ± 0.40	0.236	0.286	0.985
Histidina	1.62 ± 0.48	1.94 ± 0.51	1.54 ± 0.57	1.56 ± 0.59	0.249	0.179	0.313
Hipoxantina	1.62 ± 0.63	1.43 ± 0.83	1.45 ± 0.83	1.59 ± 0.76	0.944	0.976	0.553
IMP	0.98 ± 0.76	0.81 ± 0.66	1.15 ± 0.87	0.81 ± 0.64	0.130	0.730	0.551
Isoleucina	0.72 ± 0.47	0.63 ± 0.36	0.71 ± 0.50	0.81 ± 0.61	0.932	0.615	0.484
Isopropanol	1.14 ± 1.01	1.35 ± 1.10	0.72 ± 0.83	0.97 ± 0.92	0.361	0.157	0.892
Lactato	0.64 ± 0.75	0.90 ± 0.82	0.79 ± 0.83	1.10 ± 0.93	0.253	0.463	0.916
Leucina	0.99 ± 0.48	0.90 ± 0.39	1.06 ± 0.46	1.00 ± 0.42	0.557	0.474	0.879
Lisina	0.80 ± 0.82	1.12 ± 1.00	1.06 ± 0.91	1.30 ± 0.94	0.310	0.393	0.871
Malonato	1.10 ± 0.41	1.36 ± 0.46	1.05 ± 0.41	1.02 ± 0.43	0.365	0.120	0.237
Metanol	0.93 ± 0.40	1.47 ± 0.97	1.32 ± 0.66	1.39 ± 0.57	0.154	0.371	0.271
NAD+	0.64 ± 0.16	0.71 ± 0.16	0.69 ± 0.18	0.76 ± 0.37	0.162	0.621	0.890
Niacinamida	1.01 ± 0.35	1.09 ± 0.25	1.13 ± 0.33	1.04 ± 0.30	0.954	0.712	0.336
O-Acetilcolina	1.19 ± 0.77	1.18 ± 0.72	1.04 ± 0.68	1.19 ± 0.70	0.747	0.703	0.597
O-Fosfocolina	1.09 ± 0.38	1.04 ± 0.47	1.16 ± 0.57	0.98 ± 0.61	0.082	0.821	0.899
Ornitina	1.35 ± 0.97	1.30 ± 0.87	1.15 ± 0.75	1.47 ± 0.85	0.546	0.891	0.348
Fenilalanina	0.74 ± 0.26	1.03 ± 0.48	0.80 ± 0.29	0.85 ± 0.41	0.051	0.615	0.175
Prolina	1.12 ± 0.79	1.07 ± 0.85	1.06 ± 0.80	1.46 ± 0.89	0.342	0.552	0.278
Pirrolutamat	0.73 ± 0.38	0.54 ± 0.11	0.76 ± 0.41	0.70 ± 0.19	0.178	0.243	0.443
Piruvato	0.61 ± 0.20	0.61 ± 0.22	0.76 ± 0.29	0.76 ± 0.48	0.901	0.250	0.894
Treonina	1.29 ± 0.95	0.94 ± 0.80	1.30 ± 0.77	1.11 ± 0.78	0.901	0.250	0.894
Tirosina	1.44 ± 0.63	1.23 ± 0.68	1.54 ± 0.53	1.32 ± 0.62	0.264	0.491	0.907
Valina	1.27 ± 0.91	1.32 ± 0.79	1.37 ± 0.90	1.05 ± 0.77	0.303	0.566	0.342

ADP: difosfato de adenosina; AMP: monofosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; IMP: monofosfato de inositol; NAD: nicotinamida adenina dinucleotídeo; G: efeito principal de grupo do modelo misto linear (MML); G*M: interação grupo*momento do MML; m: efeito principal do momento do MML. Os dados são média ± desvio padrão dos dados originais.

7. DISCUSSÃO

Programas não farmacológicos que incluem sessões de exercícios regulares têm sido recomendados como uma estratégia terapêutica complementar às complicações da COVID-19, porém, as implicações desses programas sobre aspectos moleculares séricos ainda permanecem pouco compreendidas. Ao analisar parâmetros metabólicos, redox e neuroendócrinos, os resultados deste estudo tendem a contribuir para compreensão dos efeitos que esses programas de reabilitação possam trazer para a saúde das pessoas afetadas pela doença. O presente estudo é inovador e inédito uma vez que os parâmetros analisados ainda não foram previamente investigados em outros trabalhos similares. Os resultados obtidos refletem uma efetividade parcial do programa de exercícios físicos multimodais sobre os parâmetros moleculares analisados sob às condições desse estudo e isso pode ser associado provavelmente à fatores relacionados a individualidade biológica e características específicas do programa de exercícios. Contudo, os resultados também demonstram um efeito nos níveis de BDNF que podem ser associados à processos de neuroproteção/modulação pelo exercício. De todo modo, esse estudo ressalta a importância contínua da investigação científica no desenvolvimento e aprimoramento de abordagens terapêuticas para melhorar o bem-estar e a recuperação dos indivíduos impactados pela COVID-19.

Os dados demográficos e clínicos revelaram que a maioria dos participantes desse estudo eram de ambos os sexos, de meia idade (inferior à 50 anos) e um IMC médio dentro da classificação de sobrepeso; apenas 2 (10) participantes do grupo controle e 5 (19) participantes do grupo intervenção necessitaram de oxigênio terapia (OTH) e dos que precisaram ser internados, nenhum dos participantes necessitou fazer uso de ventilação mecânica (VM). O perfil demográfico dos participantes é similar à estudos prévios. Como relatado por Fernández e colaboradores, não foi observada nenhuma associação ente pós-Covid19, sexo, idade e IMC nos participantes desse estudo (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2021).

No que se refere aos dados laboratoriais/metabólicos, não foram observadas alterações significativas nos níveis médios de triglicerídeos intra e intergrupos. Embora alguns estudos tenham demonstrado efeitos do treinamento físico na redução dos níveis de colesterol (JAWZAL et al., 2020; MARTZ et al., 2022), os resultados desse estudo parecem confirmar achados prévios que revelaram que os níveis de colesterol e triglicerídeos total não se alteram ou diminuem sensivelmente em pacientes com COVID-19 em comparação à indivíduos saudáveis após programas de exercícios físicos (WANG et al., 2020a). Diferentemente dos níveis de colesterol, os participantes do grupo intervenção apresentaram um menor nível de glicose em relação ao controle, embora, os valores não diferiram significativamente dos níveis basais. A redução significativa nos níveis de glicose no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle, confirma evidências prévias em pacientes com COVID-19 (DA SILVEIRA et al., 2021). Essas respostas dos níveis de glicose estão associadas a uma série de adaptações metabólicas e fisiológicas que contribuem para a redução dos níveis de glicose em repouso. A sensibilidade à insulina aprimorada, o consumo de glicose durante o exercício, a redução da massa corporal total e da massa de gordura corporal, o aumento da captação de glicose muscular e os efeitos pós-exercício são componentes-chave desse processo (AL-HAKEIM et al., 2023; GREGORY et al., 2019; STUFANO et al., 2023). No entanto, é importante ressaltar que a magnitude dessas respostas pode variar de pessoa para pessoa, dependendo de fatores individuais e do próprio programa de exercícios (LI et al., 2021).

O papel das adipocinas em pacientes pós-COVID-19 ganha relevância devido às complexas alterações metabólicas associadas à infecção por SARS-CoV-2. As adipocinas são secretadas pelo tecido adiposo e desempenham um papel crucial na regulação do sistema imunológico e na homeostase metabólica (OUCHI et al., 2011). Em pacientes pós-COVID-19, as adipocinas podem estar envolvidas na resposta inflamatória prolongada, na resistência à insulina e nas disfunções metabólicas observadas (GREWAL; BUECHLER, 2023).

Nesse estudo, não foram observadas alterações nas concentrações de adiponectina e leptina após o período de intervenção. Os valores basais de adipocinas são condizentes com valores de referência de acordo com Ramakrishnan, N et al., (2023) e Dornbush S; Narothama R., (2023), para a população adulta (leptina de 1 à 25ng/ml em homens, de 1 à 35 ng/ml em mulheres e a adiponectina variando de 4 à 30 µg/ml em homens e de 5 à 38 µg/ml em mulheres). Importante destacar que essas adipocinas estão relacionadas ao teor de gordura corporal. Portanto, os resultados são coerentes, uma vez que o IMC dos participantes não sofreu alteração durante o período de intervenção e embora o exercício físico, geralmente, estimule a expressão e a sinalização de adiponectina, é possível que exercícios regulares e crônicos apresentem aumento, diminuição ou nenhuma alteração nos níveis de adiponectina (KRAUSE; MILNE; HAWKE, 2019).

Além dos níveis isolados, a relação adiponectina/leptina tem sido sugerida como um marcador de disfunção do tecido adiposo e risco metabólico (VEGA; GRUNDY, 2013) e o desbalanço dessa razão em favor da leptina poderia amplificar a inflamação sistêmica em pacientes com COVID-19 (DI FILIPPO et al., 2021), em especial em pessoas acima do peso. Similarmente aos resultados isolados de leptina e adiponectina, não foram observadas diferenças significativas na razão adiponectina/leptina entre os grupos após o programa de reabilitação, embora uma razão abaixo dos valores de referência sugerido por Frühbeck et al., (2018) tenham sido observados. Entretanto, alguns estudos em adultos têm revelado efeitos benéficos de programas de exercício na relação adiponectina/ leptina (CHIU et al., 2023; CLÉMENT et al., 2018; GONZÁLEZ-JURADO et al., 2020). O que difere dos resultados obtidos. A comparação entre os estudos fica prejudicada devido às características da amostra e da intervenção. Por exemplo, Chiu et al., (2023) analisaram pessoas obesas após um programa de 12 semanas de caminhada diária, com intensidade leve à moderada. No programa de exercício do presente estudo, a intensidade de treinamento aeróbico foi de 60 a 75% da

frequência cardíaca de reserva com frequência de duas vezes por semanas, somados a um treinamento anaeróbio de 80% de 10 RMs, sem alteração na razão adiponectina/ leptina. No entanto, era de se esperar melhora nesses indicadores por considerar que exercícios aeróbios, mesmo de baixa intensidade, podem promover alterações no perfil inflamatório de pessoas obesas (CHIU et al., 2023; CLÉMENT et al., 2018).

Em relação aos aspectos neuroendócrinos, o BDNF e a irisina foram utilizados por serem amplamente reconhecidos como moléculas secretadas pelo músculo em resposta ao estresse físico imposto pelo exercício físico. Seus efeitos benéficos se estendem ao sistema nervoso central, à função cardiovascular, ao metabolismo e à saúde em geral (WALSH; TSCHAKOVSKY, 2018; WANG et al., 2022). Por isso, o exercício regular é uma ferramenta importante para promover esses efeitos positivos no organismo. Estudos prévios têm indicado uma correlação negativa entre a gravidade da COVID-19 e a concentração de BDNF (Minuzzi et al., 2021). Em outro estudo realizado por Ong et al., (2021), os autores observaram níveis mais altos de BDNF em pacientes com COVID-19 após 180 dias dos sintomas iniciais.

Os resultados do presente estudo não mostraram efeitos da intervenção sobre os níveis isolados de BDNF intra e entre grupos, porém, o grupo intervenção apresentou um ganho médio na variação dos níveis do BDNF. Prévio estudo já sugeriu que exercício físico regular pode contribuir com o aumento nos níveis de BDNF (RODDA et al., 2020). Esses resultados se somam ao estudo publicado por Jimeno-Almaz e colaboradores, que demonstrou que o exercício físico foi capaz de melhorar significativamente os níveis de BDNF em pacientes hospitalizados com COVID-19 (JIMENO-ALMAZ et al., 2021). O aumento dos níveis de BDNF após 2 meses de intervenção com exercício físico multimodal, representam um avanço significativo na recuperação pós-COVID-19. Como um dos principais reguladores do metabolismo cerebral, o BDNF desempenha papel principal no desenvolvimento da plasticidade cerebral, promovendo melhorias cognitivas e funcionais (MINUZZI et al., 2021);

assim os autores sugerem que o programa de exercícios pode contribuir para a melhora do sistema nervoso, o que é relevante para a recuperação de danos neurológicos causados pela infecção por SARS-CoV-2.

Embora não se tenha informações quanto os efeitos da COVID-19 sobre os níveis de Irisina circulante, recente estudo mostrou que, em cultura de células de adipócitos subcutâneos humanos, um efeito positivo da irisina na expressão de múltiplos genes relacionados à infecção viral por SARS-CoV-2 (OLIVEIRA et al., 2020). Cosio et al., (2021), demonstraram que os níveis de irisina circulante aumentam após exercícios aeróbios e anaeróbios, e Alves e colaboradores têm sugerido que a irisina induzida pelo exercício pode neutralizar esta modulação inflamatória em casos de COVID-19, diminuindo a produção de citocinas (ALVES et al., 2022).

Apesar de evidências anteriores mostrarem os efeitos do exercício sobre os níveis de Irisina e BDNF, não foram observadas, no presente estudo, mudanças significativas entre os grupos analisados, bem como após o programa de intervenção com exercícios. Essa ausência de alterações nos níveis de irisina e BDNF podem estar associadas a metodologia de intervenção. Isso porque, os estudos realizados por Cosio et al., (2021), Amanat et al., (2020) e Murawska-Ciałowicz et al., (2021) que observaram alterações significativas, relataram uma progressão no volume e na intensidade do treinamento ao longo da intervenção. Diferentemente, do presente estudo, que manteve o volume e a intensidade constantes ao longo de toda a intervenção.

Prévios estudos têm revelado que pacientes pós-COVID-19 apresentam mudanças no perfil redox sérico (AL-HAKEIM et al., 2023; STUFANO et al., 2023). Em recente estudo, por exemplo, Stufano e colaboradores mostraram valores médios de MDA sérico entre indivíduos previamente infectados em relação aos controles saudáveis, sugerindo um possível papel dos mediadores do estresse oxidativo na patogênese da COVID longa (STUFANO et al., 2023). Por

outro lado, poucos estudos têm revelado que programas de reabilitação com exercícios físicos pós-COVID-19 contribuem para o balanço antioxidante sistêmico ou redução do estresse oxidativo sistêmico (BESNIER et al., 2022; CONTRERAS-BRICEÑO et al., 2022).

Neste estudo, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos referente aos níveis totais de ERO, capacidade antioxidante total e danos oxidativos em proteínas. Entretanto, pode-se observar que os grupos apresentam diferenças estatísticas no nível de malondialdeído após o programa de reabilitação, independente dos efeitos do exercício. Esses resultados parecem contraditório com vários estudos prévios que tem reportado que programas de exercícios físicos promovem redução nos níveis de lipoperoxidação séricos (MOTA et al., 2019; RONDÃO et al., 2022; SOARES et al., 2015; CHEN; ZHENG, 2021; YOL et al., 2020). Entretanto, esses resultados podem estar associados ao momento da coleta de sangue, que foi conduzida 24 horas após a última sessão de exercícios. Após sessões de exercícios são observados aumentos temporários, na produção de ERO, pelos músculos em atividade e mantidos por algum tempo (SPIRLANDELI; DEMINICE; JORDAO, 2014). Enquanto o aumento nos níveis de MDA no grupo controle podem ter sido influenciado pela condição clínica dos participantes no momento da coleta (não avaliada). Esses fatores podem ter levado a um acréscimo temporário e transitório nos níveis de MDA no sangue. Entretanto, é crucial lembrar que o organismo também possui mecanismos de defesa antioxidante. Assim, o aumento nos níveis de MDA pode ser contrabalanceado por um aumento na atividade dos antioxidantes endógenos.

Estudos de metabolômica são importantes para avaliar de forma abrangente as mudanças nos perfis metabólicos após a intervenção com exercícios, permitindo determinar a eficácia na restauração de desequilíbrios metabólicos causados pela infecção. Prévios estudos já demonstraram que metaboloma sérico dos pacientes com COVID-19 é distinto e tem valor importante na investigação da patogênese, na determinação do diagnóstico, na previsão de casos

graves e na melhoria do tratamento (SHI et al., 2020). Em um recente estudo Berezchnoy e colaboradores mostraram que pacientes com COVID-19 de longa duração apresentaram alterações metabólicas, incluindo níveis elevados de lactato e piruvato, e um desequilíbrio no metabolismo energético, evidenciados pela fenilalanina, 3-hidroxiacetato (3-HA) e glicose (BEREZHNOY et al., 2023). Sob condições de exercícios, nenhum estudo ainda tem revelado mudanças no perfil metabólico pós-covid-19. Neste estudo, um total de 48 metabólitos foram identificados e quantificados, porém, não foi possível evidenciar uma clara diferença intra e entre grupos, bem como não houve mudanças gerais no metabolismo eritrocitário que pudesse ser atribuído a um grupo específico de metabólitos. Cabe considerar que a resposta metabólica a qualquer intervenção, incluindo exercícios, pode variar significativamente de pessoa para pessoa. Cada indivíduo tem seu próprio perfil metabólico único, influenciado por fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Essa variabilidade individual pode levar a uma grande dispersão nos resultados metabólicos, dificultando a identificação de padrões distintos entre grupos investigados.

8. CONCLUSÃO

Tomados em conjunto, os resultados desse estudo demonstram uma influência parcial, porém positiva, do programa de exercícios multimodais na saúde metabólica de pacientes pós-COVID-19. A manutenção dos níveis de colesterol dentro das faixas recomendadas e a significativa redução do glicose indicam um efeito benéfico para essa população. Além disso, o aumento nos níveis de BDNF, aponta para potenciais benefícios na saúde cerebral de indivíduos submetidos à reabilitação. No entanto, o mecanismo subjacente a essas alterações ainda requer investigações mais profundas. Paralelamente, a análise de parâmetros de estresse oxidativo e perfil metabólico não revelou diferença significativa entre o grupo de reabilitação e o grupo controle, o que suscitam questões sobre a sensibilidade desses parâmetros à curtos períodos de intervenção.

Esses achados fornecem uma visão dos efeitos dos programas de reabilitação multimodais no soro em pacientes pós-COVID-19. Os resultados destacam tanto os benefícios potenciais quanto as complexidades subjacentes, enfatizando a importância de estudos adicionais para a busca de abordagens terapêuticas que promovam a recuperação integral e o bem-estar das pessoas afetadas pela COVID-19.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo ofereceu informações sobre os efeitos de programas de reabilitação sobre variáveis moleculares e metabólicas no soro de pacientes pós-COVID-19. No entanto, é importante destacar alguns fatores que limitaram a análise dos resultados. A amostra desse estudo foi relativamente pequena, o que pode limitar a generalização dos resultados. Ampliar o tamanho da amostra em futuros estudos pode confirmar e expandir as descobertas desta pesquisa. Além disso, a intervenção foi realizada em duas sessões semanais durante oito semanas, com intensidade leve a moderada, o que pode ter influenciado para alguns efeitos esperados, os quais não foram observados. Neste sentido, o desenvolvimento de programas de intervenção com diferentes características da prescrição de exercício pode trazer resultados diferentes e complementares.

Outra limitação é que esse estudo não se concentrou em pacientes pós-COVID-19 em estágios específicos da recuperação. Investigar a eficácia da reabilitação em diferentes estágios da doença, pode fornecer resultados promissores quanto aos efeitos dos programas que envolvem exercícios físicos. Outra importante limitação desse estudo foi o não acompanhamento e/ou controle da dieta dos pacientes.

Por outro lado, esse estudo abre várias perspectivas empolgantes para pesquisas futuras. Uma área de interesse é a identificação dos mecanismos moleculares subjacentes às melhorias observadas, especialmente em relação aos biomarcadores neuroendócrinos, como o BDNF. Compreender como o exercício afeta esses marcadores pode levar ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas. Além disso, investigações mais aprofundadas sobre o estresse oxidativo podem ajudar a esclarecer por que não foram observadas diferenças significativas nos níveis de MDA entre os grupos. É fundamental considerar a variabilidade individual e os fatores que podem influenciar essas respostas.

Embora esse estudo tenha suas limitações, ele fornece um ponto de partida sólido para futuras investigações sobre reabilitação pós-COVID-19. Compreender melhor os mecanismos subjacentes, ampliar a amostra e explorar diferentes aspectos da reabilitação podem levar a abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para melhorar o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença.

REFERÊNCIAS

ACSM. ACSM'S GUIDELINES FOR EXERCISE TESTING AND PRESCRIPTION,. **American College of Sports Medicine**., [s. l.], v. ELEVENTH E, 2022.

AHMADI HEKMATIKAR, A. H.; FERREIRA JÚNIOR, J. B.; SHAHRBANIAN, S.; SUZUKI, K. Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, n. 4, 2022.

AL-HAKEIM, H. K.; AL-RUBAYE, H. T.; AL-HADRAWI, D. S.; ALMULLA, A. F.; MAES, M. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: a proof of concept and mechanism study. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 564–578, 2023.

ALVES, H. R.; LOMBA, G. S. B.; GONÇALVES-DE-ALBUQUERQUE, C. F.; BURTH, P. Irisin, Exercise, and COVID-19. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 13, n. June, p. 1–10, 2022.

AMANAT, S.; SINAEI, E.; PANJI, M.; MOHAMMADPORHODKI, R.; BAGHERI-HOSSEINABADI, Z.; ASADIMEHR, H.; FARAROUEI, M.; DIANATINASAB, A. A Randomized Controlled Trial on the Effects of 12 Weeks of Aerobic, Resistance, and Combined Exercises Training on the Serum Levels of Nesfatin-1, Irisin-1 and HOMA-IR. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 11, n. October, p. 1–14, 2020.

AVILA-NAVA, A.; PECH-AGUILAR, A. G.; LUGO, R.; MEDINA-VERA, I.; GUEVARA-CRUZ, M.; GUTIÉRREZ-SOLIS, A. L. Oxidative Stress Biomarkers and Their Association with Mortality among Patients Infected with SARS-CoV-2 in Mexico. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2022, 2022.

BEREZHNOY, G.; BISSINGER, R.; LIU, A.; CANNET, C.; SCHÄFER, H.; KIENZLE, K.; BITZER, M.; GÖPEL, S.; TRAUTWEIN, C. Maintained imbalance of triglycerides , apolipoproteins , energy metabolites and cytokines in long-term COVID-19 syndrome patients. **Frontiers in Immunology** [s. l.], n. May, p. 1–16, 2023.

BESNIER, F.; BÉRUBÉ, B.; MALO, J.; GAGNON, C.; GRÉGOIRE, C. A.; JUNEAU, M.; SIMARD, F.; L'ALLIER, P.; NIGAM, A.; IGLÉSIES-GRAU, J.; VINCENT, T.; TALAMONTI, D.; DUPUY, E. G.; MOHAMMADI, H.; GAYDA, M.; BHERER, L. Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, n. 7, 2022.

BORG, G. a. **Psychophysical bases of perceived exertion**., 1982.

CAMPOS, M. C.; NERY, T.; SPECK, A. E.; ARPINI, M.; ANTUNES, M.; CRISTINA DE BEM ALVES, A.; DE, N.; SANTOS, S.; PAULA, M.; MATOS, P.; SCHMIDT JUNIOR, N.; ROEHE BICCA, L.; PANISSON, C. M.; ALVES FREITAS, M.; DIEFENTHAELER, F.; KURIKI, H. U.; DAMIN, V.; OLIVEIRA, R.; ROSA, D.; BUENO GRESS, J.; JAYCE, I.;

SCHNEIDER, C.; SOARES, D.; VIEIRA, R.; ARCÊNCIO, L.; SILVA, A.; JUNIOR, A.; AGUIAR, A. S. Rehabilitation in Survivors of COVID-19 (RE2SCUE): a non-randomized, controlled and open study. **medRxiv**, [s. l.], v. 19, n. October, p. 2022.10.10.22280907, 2022. Disponível em:

<<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.10.22280907v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.10.22280907v1.abstract>>.

CANUTO, G. A. B.; DA COSTA, J. L.; DA CRUZ, P. L. R.; DE SOUZA, A. R. L.; FACCIO, A. T.; KLASSEN, A.; RODRIGUES, K. T.; TAVARES, M. F. M. Metabolomics: Definitions, state-of-the-art and representative applications. **Química Nova**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 75–91, 2018.

CHASTIN, S. F. M.; ABARAOGU, U.; BOURGOIS, J. G.; DALL, P. M.; DARNBOROUGH, J.; DUNCAN, E.; DUMORTIER, J.; JIMÉNEZ, D.; MCPARLAND, J.; ROBERTS, N. J. Effects of Regular Physical Activity on the Immune System , Vaccination and Risk of Community - Acquired Infectious Disease in the General Population : Systematic Review and Meta - Analysis. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 51, n. 8, p. 1673–1686, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40279-021-01466-1>>

CHEN, L.; ZHENG, G. The Effects of Aerobic Exercise on Oxidative Stress in Older Adults : A Systematic Review and. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 12, n. October, p. 1–11, 2021.

CHEN, M. J.; FAN, X.; MOE, S. T. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: A meta-analysis. **Journal of Sports Sciences**, [s. l.], 2002. CHIU, Y. H.; TSAI, S. C.; LIN, C. S.; WANG, L. Y.; HUANG, K. C. Effects of a 12-week walking intervention on circulating lipid profiles and adipokines in normal weight and abdominal obese female college students. **Journal of Exercise Science and Fitness**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 253–259, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jesf.2023.04.001>>

CHOI, G. J.; KIM, H. M.; KANG, H. The potential role of dyslipidemia in covid-19 severity: An umbrella review of systematic reviews. **Journal of Lipid and Atherosclerosis**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 435–448, 2020.

CLÉMENT, A. A.; RIESCO, E.; TESSIER, S.; LACAILLE, M.; PÉRUSSE, F.; COTÉ, M.; DESPRÉS, J. P.; WEISNAGEL, J.; DORÉ, J.; JOANISSE, D. R.; MAURIÈGE, P. The relationship between adiposopathy and glucose-insulin homeostasis is not affected by moderate-intensity aerobic training in healthy women with obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 74, n. 4, p. 591–601, 2018.

COLOMBO, G.; CLERICI, M.; GARAVAGLIA, M. E.; GIUSTARINI, D.; ROSSI, R.; MILZANI, A.; DALLE-DONNE, I. A step-by-step protocol for assaying protein carbonylation in biological samples. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, [s. l.], v. 1019, p. 178–190, 2016.

CONTRERAS-BRICEÑO, F.; ESPINOSA-RAMÍREZ, M.; ROZENBERG, D.; REID, W. D. Eccentric Training in Pulmonary Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients: An Alternative for Improving the Functional Capacity, Inflammation, and Oxidative Stress. **Biology**, [s. l.], v. 11, n. 10, 2022.

COSIO, P. L.; CRESPO-POSADAS, M.; VELARDE-SOTRES, Á.; PELAEZ, M. Effect of chronic resistance training on circulating irisin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1–16, 2021.

DA SILVEIRA, M. P.; DA SILVA FAGUNDES, K. K.; BIZUTI, M. R.; STARCK, É.; ROSSI, R. C.; DE RESENDE E SILVA, D. T. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. **Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 15–28, 2021.

DI FILIPPO, L.; DE LORENZO, R.; SCIORATI, C.; CAPOBIANCO, A.; LORÈ, N. I.; GIUSTINA, A.; MANFREDI, A. A.; ROVERE-QUERINI, P.; CONTE, C. Adiponectin to leptin ratio reflects inflammatory burden and survival in COVID-19: Adiponectin and leptin in COVID-19. **Diabetes and Metabolism**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 101268, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101268>>

DORNBUSH S; NAROTHAMA R. Physiology, Leptin. In: **National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information**. [s.l: s.n.].

FAGHY, M. A.; ARENA, R.; STONER, L.; HARAF, R. H.; JOSEPHSON, R. The need for exercise sciences and an integrated response to COVID-19: A position statement from the international HL-PIVOT network. **journalhomepage: www.onlinepcd.com**, [s. l.], n. January, 2020.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; GUIJARRO, C.; PLAZA-CANTELI, S.; HERNÁNDEZ-BARRERA, V.; TORRES-MACHO, J. Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. **Lung**, [s. l.], v. 199, n. 3, p. 249–253, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00408-021-00450-w>>

FERNÁNDEZ-LÁZARO, D., SANTAMARÍA, G., SÁNCHEZ-SERRANO, N., LANTARÓN CAEIRO, E. , SECO-CALVO, J. Efficacy of Therapeutic Exercise in Reversing Decreased Strength, Impaired Respiratory Function, Decreased Physical Fitness, and Decreased Quality of Life Caused by the Post-COVID-19 Syndrome. **viruses Review**, [s. l.], n. October, 2022.

FRÜHBECK, G.; CATALÁN, V.; RODRÍGUEZ, A.; GÓMEZ-AMBROSI, J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. **Adipocyte**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 57–62, 2018.

GONZÁLEZ-JURADO, J. A.; SUÁREZ-CARMONA, W.; LÓPEZ, S.; SÁNCHEZ-OLIVER, A. J. Changes in lipoinflammation markers in people with obesity after a concurrent training program: A comparison between men and women. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 17, p. 1–12, 2020.

GRAHAM, E. L.; CLARK, J. R.; ORBAN, Z. S.; LIM, P. H.; SZYMANSKI, A. L.; TAYLOR, C.; DIBIASE, R. M.; JIA, D. T.; BALABANOV, R.; HO, S. U.; BATRA, A.; LIOTTA, E. M.; KORALNIK, I. J. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 1073–1085, 2021.

GREGORY, J. M.; MULDOWNEY, J. A.; ENGELHARDT, B. G.; TYREE, R.; MARKS-

SHULMAN, P.; SILVER, H. J.; DONAHUE, E. P.; EDGERTON, D. S.; WINNICK, J. J. Aerobic exercise training improves hepatic and muscle insulin sensitivity, but reduces splanchnic glucose uptake in obese humans with type 2 diabetes. **Nutrition and Diabetes**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41387-019-0090-0>>

GREWAL, T.; BUECHLER, C. Adipokines as Diagnostic and Prognostic Markers for the Severity of COVID-19. **Biomedicines**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1–22, 2023.

HUMPHREYS, H.; KILBY, L.; KUDIERSKY, N.; COPELAND, R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. **BMJ Open**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1–8, 2021.

ISABEL, A.; TORNERO-AGUILERA, J. F. Physical activity and COVID-19. The basis for an efficient intervention in times of COVID-19 pandemic. [s. l.], n. January, 2020.

JAWZAL, K. H.; ALKASS, S. Y.; HASSAN, A. B.; ABDULAH, D. M. The effectiveness of military physical exercise on irisin concentrations and oxidative stress among male healthy volunteers. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, [s. l.], v. 41, n. 3, 2020. JIMENO-ALMAZ, A.; PALLAR, G.; BUEND, Á.; MART, A.; COUREL-IB, J. Irisin modulates genes associated with severe coronavirus disease (COVID- 19) outcome in human subcutaneous adipocytes cell culture. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, [s. l.], 2021.

JIMENO-ALMAZÁN, A.; FRANCO-LÓPEZ, F.; BUENDÍA-ROMERO, Á.; MARTÍNEZ-CAVA, A.; SÁNCHEZ-AGAR, J. A.; SÁNCHEZ-ALCARAZ MARTÍNEZ, B. J.; COUREL-IBÁÑEZ, J.; PALLARÉS, J. G. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, [s. l.], v. 32, n. 12, p. 1791–1801, 2022.

JIMENO-ALMAZÁN, A.; PALLARÉS, J. G.; BUENDÍA-ROMERO, Á.; MARTÍNEZ-CAVA, A.; FRANCO-LÓPEZ, F.; SÁNCHEZ-ALCARAZ MARTÍNEZ, B. J.; BERNAL-MOREL, E.; COUREL-IBÁÑEZ, J. Post-covid-19 syndrome and the potential benefits of exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 10, 2021.

KLEIN, M. S.; SHEARER, J. Metabolomics and Type 2 Diabetes: Translating Basic Research into Clinical Application. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2016, 2016. Disponível em: <101>

KRAUSE, M. P.; MILNE, K. J.; HAWKE, T. J. Adiponectin — Consideration for its Role in Skeletal Muscle Health. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], 2019.

LAM, S. M.; WANG, Y.; LI, B.; DU, J.; SHUI, G. Metabolomics through the lens of precision cardiovascular medicine. **Journal of Genetics and Genomics**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 127–138, 2017. Disponível em: <104>

LI, Y.; LI, R.; LI, X.; LIU, L.; ZHU, J.; LI, D. Effects of different aerobic exercise training on glycemia in patients with type 2 diabetes: A protocol for systematic review and meta analysis. **Medicine (United States)**, [s. l.], v. 100, n. 18, p. E25615, 2021.

LING, L.; CHEN, D.; TONG, Y.; ZANG, Y. H.; REN, X. S.; ZHOU, H.; QI, X. H.; CHEN, Q.; LI, Y. H.; KANG, Y. M.; ZHU, G. Q. Fibronectin type III domain containing 5 attenuates NLRP3 inflammasome activation and phenotypic transformation of adventitial fibroblasts in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 1104–1114, 2018.

LONGOBARDI, I.; GOESSLER, K.; DE OLIVEIRA JÚNIOR, G. N.; PRADO, D. M. L. Do; SANTOS, J. V. P.; MELETTI, M. M.; DE ANDRADE, D. C. O.; GIL, S.; BOZA, J. A. S. de O.; LIMA, F. R.; GUALANO, B.; ROSCHEL, H. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British Journal of Sports Medicine**, [s. l.], p. bjsports-2022-106681, 2023.

MARTZ, R.; NICOLE, N.; SUAN, M.; MENDOZA, M. F.; LAVIE, C. J. Progress in Cardiovascular Diseases The associations between exercise and lipid biomarkers. **Progress in Cardiovascular Diseases**, [s. l.], v. 75, p. 59–68, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.004>>

MINUZZI, L. G.; SEELAENDER, M.; SILVA, B. S. D. A.; CUNHA, E. del B. B.; DEUS, M. D. C.; VASCONCELLOS, F. T. F.; MARQUEZE, L. F. B.; GADOTTI, A. C.; BAENA, C. P.; PEREIRA, T.; KRÜGER, K.; AMARAL, A. N. M.; PINHO, R. A.; LIRA, F. S. COVID-19 Outcome Relates With Circulating BDNF, According to Patient Adiposity and Age. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 8, n. December, p. 1–15, 2021.

MOTA, M. P.; DOS SANTOS, Z. A.; SOARES, J. F. P.; DE FÁTIMA PEREIRA, A.; JOÃO, P. V.; O'NEIL GAIVÃO, I.; OLIVEIRA, M. M. Intervention with a combined physical exercise training to reduce oxidative stress of women over 40 years of age. **Experimental Gerontology**, [s. l.], v. 123, n. May, p. 1–9, 2019.

MURAWSKA-CIAŁOWICZ, E.; WIATR, M.; CIAŁOWICZ, M.; DE ASSIS, G. G.; BOROWICZ, W.; ROCHA-RODRIGUES, S.; PAPROCKA-BOROWICZ, M.; MARQUES, A. Bdnf impact on biological markers of depression—role of physical exercise and training. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 14, p. 1–21, 2021.

NOPP, S.; MOIK, F.; KLOK, F. A.; GATTINGER, D.; PETROVIC, M.; VONBANK, K.; KOCZULLA, A. R.; AY, C.; ZWICK, R. H. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. **Respiration**, [s. l.], v. 101, n. 6, p. 593–601, 2022.

OLIVEIRA, M. De; TERESA, M.; SIBIO, D.; SOLLA, L.; MORETTO, B.; ELIANA, M.; REGINA, C. Irisin modulates genes associated with severe coronavirus disease (COVID- 19) outcome in human subcutaneous adipocytes cell culture. **Molecular and Cellular Endocrinology** 5, [s. l.], n. January, 2020.

ONG, S. W. X.; FONG, S. W.; YOUNG, B. E.; CHAN, Y. H.; LEE, B.; AMRUN, S. N.; CHEE, R. S. L.; YEO, N. K. W.; TAMBYAH, P.; PADA, S.; TAN, S. Y.; DING, Y.; RENIA, L.; LEO, Y. S.; NG, L. F. P.; LYE, D. C. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients. **Open Forum Infectious Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 1–9, 2021.

OUCHI, N.; PARKER, J. L.; LUGUS, J. J.; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 85–97, 2011.

RAMAKRISHNAN, NEERAJ; AUGER, KYLE; RAHIMI, NADER; JIALAL, I. . Biochemistry, Adiponectin. In: **National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information**. [s.l: s.n.].

REBELLO, C. J.; AXELROD, C. L.; REYNOLDS, C. F.; GREENWAY, F. L.; KIRWAN, J. P. Exercise as a Moderator of Persistent Neuroendocrine Symptoms of COVID-19. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 65–72, 2022.

RIVELLESE, F.; PREDILETTO, E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 19, n. 6, 2020.

RODDA, L. B.; NETLAND, J.; SHEHATA, L.; CAMPBELL, D. J.; RAWLINGS, D. J.; PEPPER, M.; RODDA, L. B.; NETLAND, J.; SHEHATA, L.; PRUNER, K. B.; MORAWSKI, P. A. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19 II II Article Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. **Cell**, [s. l.], v. 184, n. 1, p. 169- 183.e17, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.029>%0Ahttps://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2820%2931565-8>

RONDÃO, C. A. de M.; MOTA, M. P.; OLIVEIRA, M. M.; PEIXOTO, F.; ESTEVES, D. Multicomponent exercise program effects on fitness and cognitive function of elderlies with mild cognitive impairment: Involvement of oxidative stress and BDNF. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 14, n. Ldl, 2022.

SALLIS, R.; YOUNG, D. R.; TARTOF, S. Y.; SALLIS, J. F.; SALL, J.; LI, Q.; SMITH, G. N.; COHEN, D. A. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: A study in 48 440 adult patients. **British Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 55, n. 19, p. 1099–1105, 2021.

SCHE, L.; LATINI, A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. [s. l.], n. January, 2020.

SHI, D.; YAN, R.; LV, L.; JIANG, H.; LU, Y.; SHENG, J.; XIE, J. The serum metabolome of COVID-19 patients is distinctive and predictive. [s. l.], n. January, 2020.

SOARES, J. P.; SILVA, A. M.; OLIVEIRA, M. M.; PEIXOTO, F.; GAIVÃO, I.; MOTA, M. P. Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. **Age**, [s. l.], v. 37, n. 3, 2015.

SPIRLANDELI, A. L.; DEMINICE, R.; JORDAO, A. A. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: Effects of acute exercise. **International Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 14–18, 2014.

STUFANO, A.; ISGRÒ, C.; PALESE, L. L.; CARETTA, P.; DE MARIA, L.; LOVREGGIO, P.; SARDANELLI, A. M. Oxidative Damage and Post-COVID Syndrome: A Cross-Sectional Study in a Cohort of Italian Workers. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 8, 2023.

SYMPTOMS, P.; HAN, Q.; ZHENG, B.; DAINES, L. Long-Term Sequelae of COVID-19 : A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on. [s. l.], 2022.

TÜKÖZAN, N.; ERDAMAR, H.; SEVEN, I. Measurement of Total Malondialdehyde in Plasma and Tissues by High-Performance Liquid Chromatography and Thiobarbituric Acid Assay. **Fırat Tıp Dergisi**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 88–92, 2006. Disponível em: <<http://www.firattipdergisi.com/text.php3?id=334>>

VEGA, G. L.; GRUNDY, S. M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. **Journal of Obesity**, [s. l.], v. 2013, 2013.

WALSH, J. J.; TSCHAKOVSKY, M. E. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. **Appl Physiol Nutr Metab**, [s. l.], p. 1–40, 2018.

WANG, G.; ZHANG, Q.; ZHAO, X.; DONG, H.; WU, C.; WU, F.; YU, B.; LV, J.; ZHANG, S.; WU, G.; WU, S.; WANG, X.; WU, Y.; ZHONG, Y. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: An observational study. **Lipids in Health and Disease**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–7, 2020.

WANG, Y. H.; ZHOU, H. H.; LUO, Q.; CUI, S. The effect of physical exercise on circulating brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Brain and Behavior**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 1–17, 2022.

YOL, Y.; TURGAY, F.; YIGİTTÜRK, O.; AŞIKOVALI, S.; DURMAZ, B. BBA - Molecular Basis of Disease The effects of regular aerobic exercise training on blood nitric oxide levels and oxidized LDL and the role of eNOS intron 4a / b polymorphism. **BBA - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1866, n. August, 2020.

APÊNDICE

Manual de Orientação Pós-COVID-19

O manual de diretrizes foi destinado aos pacientes do grupo controle do estudo. O conteúdo é composto por orientações essenciais para a saúde e o autocuidado, promovendo o bem-estar, a saúde física e mental.

Etiqueta respiratória

- Deve-se evitar contato pessoal (como abraços e apertos de mão);
- Sempre que tossir ou espirrar, cubra a boca e o nariz com um lenço descartável e, se não for possível, cubra-o com o antebraço;
- As mãos devem ser sempre higienizadas com água e sabão ou álcool em gel;
- O uso de máscara é essencial;
- É preciso ter cuidado para não colocar as mãos no rosto;
- Deve ser mantida uma distância mínima de dois metros entre as pessoas.

Orientações Nutricionais

- Faça dos alimentos frescos ou minimamente processados a base da sua dieta.
- Use óleos, gorduras, sal e açúcar em pequenas quantidades ao preparar as refeições.
- Limite o uso de alimentos processados, consumindo-os em pequenas quantidades.
- Evite consumir alimentos ultra processados.
- Antes de colocar os alimentos em armários ou despensas, lave os recipientes com água e sabão e/ou borrife álcool a 70% ou solução clorada.
- Retire frutas, legumes e verduras das embalagens e guarde em fruteiras. Se for para a geladeira, higienize primeiro.
- Antes de consumir frutas e vegetais crus, lave-os em água corrente e higienize-os com hipoclorito de sódio 2%. Deve ser usado sempre diluído, conforme recomendações do fabricante.

Água e Hidratação

- Durante a sua recuperação, a hidratação adequada é essencial!
- A quantidade de água necessária por dia varia muito e depende de vários fatores (idade, peso, atividade física, etc.)
- Consuma pelo menos 2 litros de líquido ao longo do dia.
- A água ingerida deve ter origem no consumo de água pura e água contida em alimentos, preparações culinárias e também é válida para chás, sucos naturais e água de coco.
- Importante: Se você tem alguma doença renal ou cardíaca que cause restrição de volume de líquidos, consulte seu médico.

Conservação de energia

As técnicas de conservação de energia reduzem a falta de ar e a fadiga para realizar as atividades diárias. Nesta seção estão alguns exemplos dessas técnicas.

- Escolha roupas confortáveis e fáceis de usar.
- Evite levantar e carregar objetos pesados.
- Tome um banho sentado (cadeira de plástico), especialmente para lavar os cabelos.
- Sente-se ao escovar os dentes ou fazer a barba e mantenha os braços apoiados o máximo possível.
- Equipamentos e utensílios devem estar sempre de fácil acesso.

Exercícios respiratórios

- Exercício de Respiração Lip Fret: Sente-se em uma cadeira ou poltrona com o pescoço e os ombros relaxados. Tire suavemente o ar pelo nariz e também solte-o suavemente entre os lábios parcialmente fechados. Mentalmente, conte até 2 à medida que puxa em perspectiva e a 4 à medida que libera ar. Necessário: Este exercício pode ser realizado durante suas atividades diárias e também durante o exercício físico.
- Exercício de respiração diafragmática: Sente-se confortavelmente em uma poltrona. Coloque uma mão sobre o peito e a outra sobre a barriga. Sugue suavemente o ar pelo nariz enquanto sente o estômago se mover para fora. Em seguida, segure o ar nos pulmões por 3 segundos e solte-o lentamente entre os lábios. Repita de 8 a 10 vezes.

Atividade Física

- Comece gradualmente para que seu corpo se adapte.
- Controle a respiração durante o exercício, evitando prender a respiração.
- Beba água durante o exercício.
- Não se exercite logo após uma refeição.
- Não se exercite se tiver febre, dor de cabeça intensa, falta de ar intensa, palpitações (coração rápido).
- Caso não tenha espaço físico em casa ou equipamentos, de preferência em locais abertos, bem ventilados e horários que tenham menor circulação de pessoas, use sempre a máscara.
- Use roupas confortáveis, óculos escuros e chapéu durante o exercício e não se exercite em dias muito quentes ou úmidos (vento nordeste).
- Siga a escala de intensidade. A escala de Borg Modificada serve para avaliar a sensação de cansaço e falta de ar. Durante a prática do exercício, essas sensações devem ser mantidas entre a intensidade de 2 (leve) a 3 (moderada) para os exercícios de braço e 3 (média) para os exercícios de perna (em uma escala de 0-10).
- Exercícios para os braços. Você fará de 8 a 10 repetições de 2 a 3 vezes. Estes exercícios podem ser realizados 2-3 vezes por semana com pelo menos um dia de descanso entre eles. Para esses exercícios, sua fadiga deve estar entre 2 (leve) e 3 (moderada) na escala de Borg (abaixo). Pare de se exercitar se sentir quaisquer sintomas anormais (dor no peito, dor articular intensa, tontura ou vertigem, palpitações, dor de cabeça, falta de ar grave).
- Em pé, posicione as mãos de forma que as palmas das mãos fiquem voltadas para frente; Levante gradualmente as mãos em direção ao peito e baixá-las lentamente de volta ao ponto de partida. Puxe um pouco de ar pelo nariz antes de dobrar os braços e deixá-lo passar entre os lábios durante todo o movimento.
- Em pé, mantenha o tronco reto e levante lentamente os braços até que estejam na altura dos ombros, com as palmas das mãos voltadas para o chão. Abaixar lentamente os braços de volta para os lados. Inspire pelo nariz antes de levantar os braços e solte-o entre os lábios durante todo o movimento.
- Sentado, estenda os braços. Você vai abri-los e fechá-los. Puxe um pouco de ar pelo nariz no início e solte-o entre os lábios enquanto abre e fecha os braços.
- Exercícios para melhorar o condicionamento muscular e cardiorrespiratório. Você fará de 8 a 10 repetições de 2 a 3 vezes. Estes exercícios podem ser realizados 2-3 vezes por semana com pelo menos um dia de descanso entre eles. Para esses exercícios, seu cansaço deve ser em torno de 3 (moderado) na escala de Borg. Pare de se exercitar se sentir algum sintoma anormal.
- Exercício de sentar e levantar: Comece sentado e depois você se levantará e se levantará da cadeira. Inspire pelo nariz e solte entre os lábios enquanto se levanta e se senta na cadeira.
- Exercício da panturrilha: apoie-se em uma cadeira ou outra superfície. Puxe um pouco de ar pelo nariz e solte-o entre os lábios enquanto estiver na ponta dos pés e retorne à posição inicial.

- Exercício de agachamento: Com os braços apoiados em uma cadeira ou mesa firme, realize semi agachamentos e retorne à posição inicial. Puxe um pouco de ar pelo nariz e solte-o entre os lábios ao completar os meio agachamentos.
- Exercício de caminhada: Comece com caminhada leve (30 min/dia).
- Marcha estacionária: Faça uma caminhada sem sair do seu assento – séries de 1 a 2 minutos. Repita o exercício 5 vezes.
- Exercício de subir e descer escadas: Em frente a uma escada, suba e desça as escadas. Séries de 1 a 2 minutos. Repita o exercício 3 vezes.

Trechos

- Realize esses exercícios diariamente, de preferência após o treino, para melhorar seu condicionamento cardiorrespiratório. Segure as poses por 30 segundos, com três repetições por lado. Controle a respiração durante o exercício, expirando ar entre os lábios.
- Alongamento do pescoço: Sentado, com a coluna esticada e apoiada, coloque a mão em cima da cabeça, puxando levemente para a direita. Volte à posição inicial e repita no lado esquerdo.
- Alongamento de Braços Cruzados: Atravesse o braço direito na frente do corpo com o cotovelo reto. Use a mão esquerda para mantê-la na posição. Repita com o braço esquerdo reto e a mão direita segurando-o no lugar.
- Alongamento das pernas: Fique em frente a uma cadeira a um pouco menos de um braço de distância. Segure a cadeira com as duas mãos e dê um passo para frente com a perna direita e um passo para trás com a perna esquerda, mantendo os pés paralelos.
- Alongamento das pernas: Sentado em uma cadeira, puxe o joelho em direção ao tronco e segure com a mão direita. Em seguida, repita o procedimento com o joelho esquerdo.

Técnicas de Remoção de Secreção

Técnicas para ajudar a remover secreções dos pulmões se você sentir que tem um acúmulo de secreções.

- Deite-se de lado e respire facilmente três vezes. Em seguida, mantenha a boca aberta e deixe todo o ar sair lentamente pela boca. Repita este procedimento pelo menos três vezes. Agora deite-se do outro lado e repita o processo.
- Em seguida, sente-se, encha o peito de ar e solte rapidamente o ar com a boca aberta (como se fosse embaçar um espelho). Repita este procedimento 2-3 vezes, descansando entre cada repetição.
- Em seguida, realize uma tosse (se a tosse for difícil, você pode abraçar um travesseiro perto do peito para tossir com mais força) e limpe o catarro com tecido descartável. Se preferir, pode engolir o catarro.
- Necessário: Realizar esta técnica 1-2 vezes ao dia; Acorde e vá para a cama se tiver um acúmulo de secreções.

Considerações

Além de realizar os exercícios indicados, é essencial se manter ativo e reduzir o comportamento sedentário! Aconselha-se que a cada 30 minutos na posição sentada, realize alguma atividade! Atividades que servimos sentado ou deitado não aumentam o gasto energético do corpo, como assistir televisão, usar o computador e o celular, entre outras.

Figura Suplementar

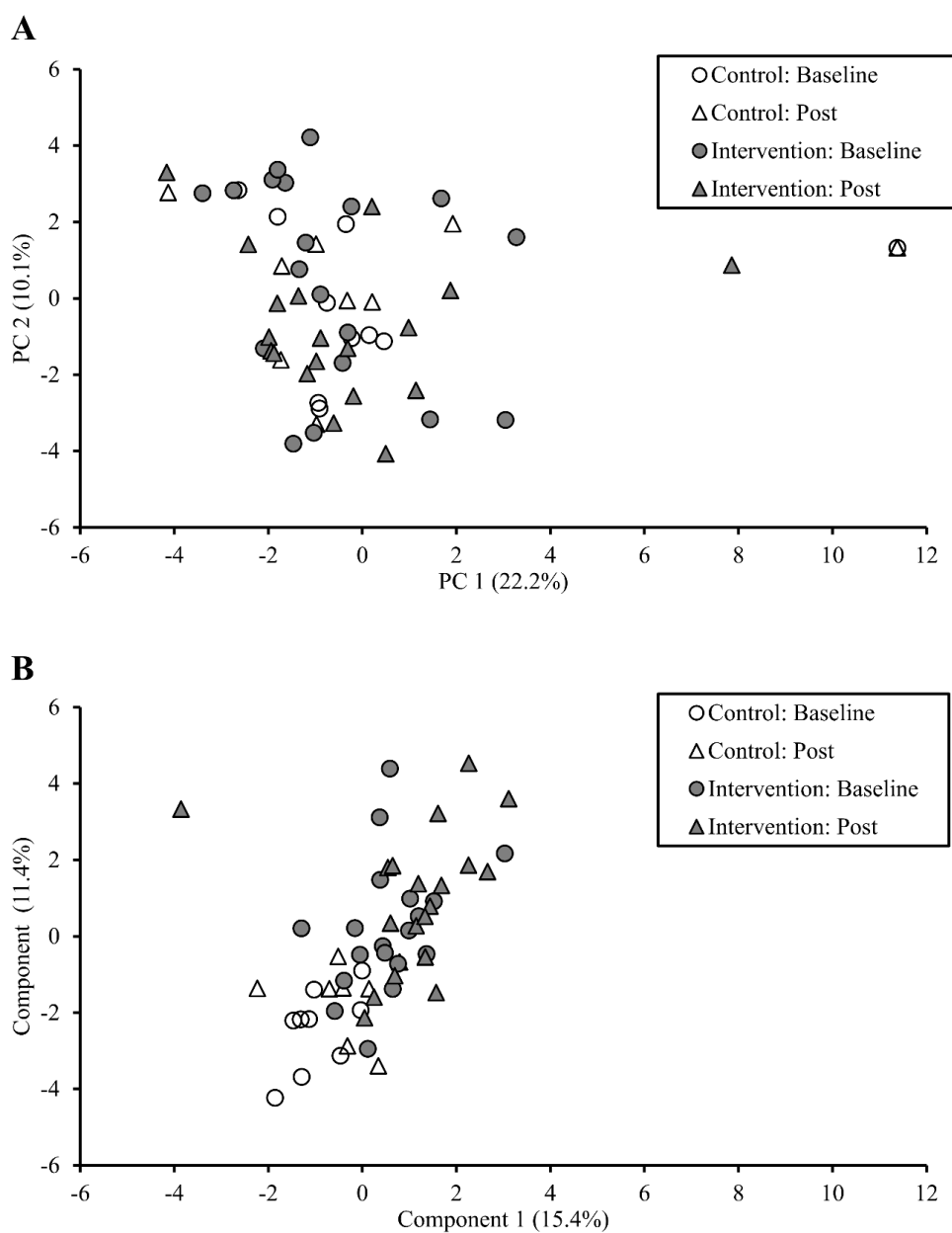


Figura suplementar - gráfico de pontuação da análise de componentes principais (a) e da análise discriminante de mínimos quadrados parciais (b) incluindo todas as amostras. Os parâmetros de validação do modelo PLS-DA foram: validação cruzada (leave-one-out), $q^2 = -0,03$ e $r^2 = 0,29$; teste de permutação, $p = 0,94$). Análise realizada no Metab analyst 5.0.

ANEXO

Carta de aprovação do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Reabilitação Respiratória em sobreviventes da COVID-19 - um estudo clínico

Pesquisador: Aderbal Silva Aguiar Junior

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 38682820.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.275.562

Apresentação do Projeto:

Emenda para inclusão de local de recrutamento e aferição dos desfechos.
da UBS Central de Bal. Arroio do Silva.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para inclusão da UBS Central de Bal. Arroio do Silva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Nada a recomendar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências e/ou inadequações.

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (emenda arquivo informações básicas do projeto

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.275.562

18/02/2022) refere-se apenas aos aspectos éticos do projeto. Qualquer alteração nestes documentos deve ser encaminhada para avaliação do CEP SH. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1900536_E3.pdf	18/02/2022 13:50:59		Aceito
Declaração de concordância	Anuencia_UBS_Arroio.pdf	18/02/2022 13:49:46	Aderbal Silva Aguiar Junior	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_emenda-versao_7.pdf	18/02/2022 13:49:16	Aderbal Silva Aguiar Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto-versao_7.docx	18/02/2022 13:48:47	Aderbal Silva Aguiar Junior	Aceito
Outros	Oficio_emenda-versao5.pdf	04/03/2021 21:20:48	Livia Arcêncio do Amaral	Aceito
Outros	Carta_resposta_as_pendenciasassinado1812.pdf	18/12/2020 13:10:19	Livia Arcêncio do Amaral	Aceito
Outros	TCLE_comite_especialistas_1812.pdf	18/12/2020 12:58:52	Livia Arcêncio do Amaral	Aceito
Outros	Carta_Emendaassinado.pdf	01/12/2020 17:28:05	Livia Arcêncio do Amaral	Aceito
Folha de Rosto	201014FolhaDeRostoassinado.pdf	27/10/2020 13:46:23	Aderbal Silva Aguiar Junior	Aceito
Outros	201006AnuenciaHRA.pdf	22/10/2020 09:43:31	Aderbal Silva Aguiar Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/09/2020 11:26:38	Aderbal Silva Aguiar Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.275.562

FLORIANOPOLIS, 07 de Março de 2022

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br