

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO
PPGMHR

**ESTUDO PROSPECTIVO DE BRAÇO ÚNICO SOBRE OS EFEITOS
DO EXERCÍCIO NA FUNÇÃO RENAL E RESPOSTA IMUNE EM
PACIENTES PÓS-COVID-19**



EURIPEDES BARSANULFO BORGES DOS REIS

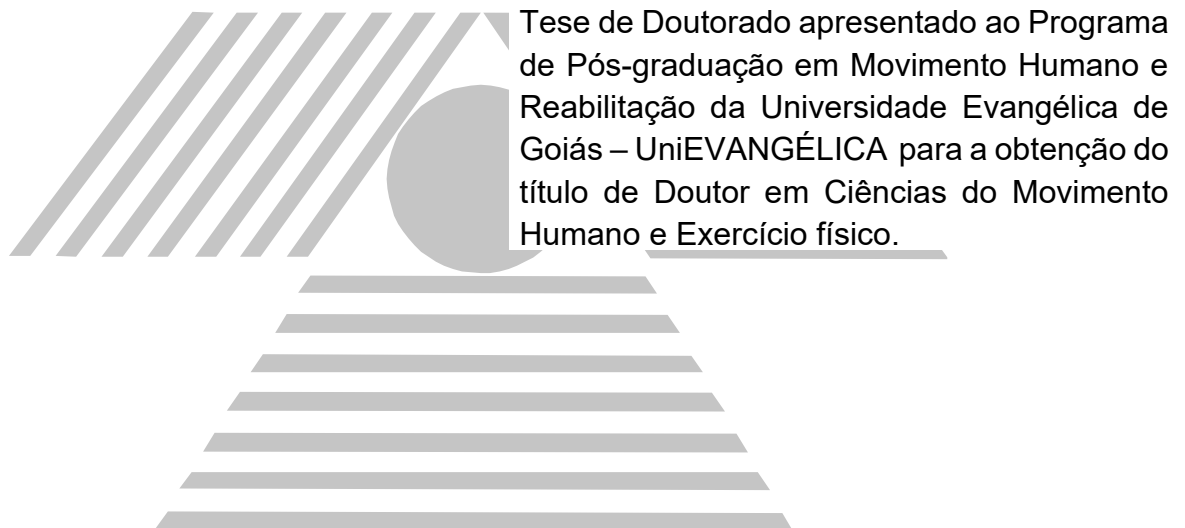
Anápolis, GO

2026

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO
PPGMHR

**ESTUDO PROSPECTIVO DE BRAÇO ÚNICO SOBRE OS EFEITOS
DO EXERCÍCIO NA FUNÇÃO RENAL E RESPOSTA IMUNE EM
PACIENTES PÓS-COVID-19**

EURIPEDES BARSANULFO BORGES DOS REIS



Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA para a obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento Humano e Exercício físico.

Anápolis, GO

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

R375

Reis, Euripedes Barsanulfo Borges dos.

Estudo prospectivo de braço único sobre os efeitos do exercício na função renal e resposta imune em pacientes pós - COVID -19 / Euripedes Barsanulfo Borges dos Reis - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

98 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

1. COVID-19 2. SARS-CoV-2 3. Função Renal 4. Citocinas 5. Reabilitação. I. Vieira, Rodolfo de Paula. II. Título

CDU 615.8

Catálogo na Fonte
Elaborado por Hellen Lisboa de Souza CRB1/1570



ASSOCIAÇÃO EDUCATIVA
EVANGÉLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO.

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO PROSPECTIVO DE BRAÇO ÚNICO SOBRE OS EFEITOS DO EXERCÍCIO NA FUNÇÃO RENAL E RESPOSTA IMUNE EM PACIENTES PÓS-COVID-19

EURIPEDES BARSANULFO BORGES DOS REIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás como requisito parcial a obtenção do grau de DOUTOR.

APROVADO EM 18 DE JUNHO DE 2026.

LINHA DE PESQUISA: AVALIAÇÃO, PREVENÇÃO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO.

BANCA EXAMINADORA

O Dr. Rodolfo de Paula Vieira

EI Dra. Viviane Soares

EI Dr. Alberto de Souza Sá Filho

EE Dr. Danilo Sales Bocalini (UNIFESP)

EE Dr. Emmanuel Gomes Ciolac (UNESP)

Rodolfo de Paula Vieira

Viviane Soares

Alberto Souza Sá Filho

Danilo Sales Bocalini

Emmanuel Gomes Ciolac

O: Orientador(Presidente); EI: Examinador Interno; EE: Examinador Externo;

 REQUESTED	TITLE	Folha de aprovação Euripedes Barsanulfo Borges
	FILE NAME	4- Folha de aprovação - Doutorado - Euripedes
	REQUEST ID	signature_request_7eb83a14-6549-42df-8afc-c3c833c
	REQUESTED BY	Élica Magalhães da Silva
	STATUS	● Completed

Rodolfo de Paula Vieira (rodolfo.vieira@unievangelica.edu.br)

 SENDED	18/06/2026 18:26:35UTC±0	 SIGNED	18/06/2026 19:37:50UTC±0 127.0.0.1

Viviane Soares (ftviviane@gmail.com)

 SENDED	18/06/2026 19:37:50UTC±0	 SIGNED	18/06/2026 19:55:53UTC±0 127.0.0.1

Alberto Souza Sá Filho (alberto.filho@unievangelica.edu.br)

 SENDED	19/06/2026 16:37:50UTC±0	 SIGNED	19/06/2026 16:42:21UTC±0 127.0.0.1

Danilo Sales Bocalini (bocaliniht@hotmail.com)



SENDED

25/06/2026
10:34:33UTC±0



SIGNED

25/06/2026
15:54:21UTC±0
127.0.0.1

Emmanuel Gomes Ciolac (emmanuel.ciolac@unesp.br)



SENDED

29/06/2026
10:47:28UTC±0



SIGNED

29/06/2026
11:51:31UTC±0
127.0.0.1



COMPLETED

29/06/2026
11:51:31 UTC±0
O documento foi concluído.



Para obter e validar o documento em versão digital, faça a leitura do código ao lado ou utilize o link abaixo:

<https://aee.portaassinatura.abaris.com.br/sign/download/e9%2fQfYqMrQWGHeV83818a-arJBFL71w5iv%2bDYw1kXmj8AFYdp6aTl2ewOwKbLJuMvRv3Q10%2b67W2pJyA4dy4N%2fv%2fU7L9f-osDaaIW3R8FT8nJ1TVzdfgllggkxrc8EGaA>

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes pós-COVID-19, cujas experiências clínicas e desafios no processo de recuperação inspiraram esta investigação e reforçaram a importância da ciência na busca por estratégias terapêuticas mais eficazes para a reabilitação e a qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde, sabedoria e perseverança ao longo desta trajetória acadêmica, especialmente diante dos desafios pessoais e profissionais enfrentados durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira, pela condução científica, pelos ensinamentos compartilhados, pela confiança depositada neste trabalho e pelas valiosas contribuições ao longo de todas as etapas desta pesquisa.

À Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) pela oportunidade de realização deste doutorado e pelo suporte institucional oferecido durante essa jornada acadêmica.

À Universidade Anhembi Morumbi, instituição parceira deste estudo, pelo apoio técnico-científico e pela disponibilização da estrutura necessária para a execução das etapas laboratoriais e do protocolo de reabilitação física.

Ao Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício, pelo suporte técnico, estrutura laboratorial e contribuição fundamental para a realização das análises que tornaram este estudo possível.

Aos profissionais envolvidos no acompanhamento clínico e na execução do protocolo de exercício físico, em especial à equipe multiprofissional que atuou diretamente na segurança e no cuidado dos participantes durante todas as etapas da pesquisa.

A todos os participantes desta pesquisa, que aceitaram contribuir voluntariamente com este estudo mesmo após enfrentarem os impactos da COVID-19. Sem a colaboração e confiança de cada um deles, esta investigação não seria possível.

Aos meus familiares, pelo apoio incondicional, compreensão nos momentos de ausência e incentivo constante durante todo este percurso acadêmico.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização desta pesquisa e para a conclusão desta etapa tão significativa da minha trajetória acadêmica e profissional.

RESUMO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, deixou de ser compreendida apenas como uma doença respiratória e passou a ser reconhecida pelos efeitos persistentes observados em diferentes sistemas do organismo, incluindo alterações inflamatórias e comprometimento da função renal. Apesar desse reconhecimento, ainda são limitadas as evidências sobre os efeitos do exercício físico supervisionado na recuperação desses parâmetros durante a reabilitação de indivíduos pós-COVID-19. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um programa supervisionado de exercício físico sobre a função renal, por meio da análise de ureia, creatinina e pH urinário, e sobre a resposta imune, utilizando as citocinas IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- β , IFN- γ e TNF- α , em indivíduos previamente diagnosticados com COVID-19. O estudo caracteriza-se como prospectivo, de braço único, com avaliações realizadas antes e após a intervenção. Participaram 23 indivíduos adultos previamente diagnosticados com COVID-19, selecionados conforme critérios de elegibilidade previamente estabelecidos e classificados de acordo com a gravidade clínica apresentada durante a fase aguda da doença. O protocolo de reabilitação foi desenvolvido ao longo de 12 semanas, com três sessões semanais em dias alternados, compostas por aquecimento, alongamento inicial, exercício aeróbico de intensidade moderada, exercício resistido e alongamento final. Foram realizadas análises bioquímicas e imunológicas antes e após a intervenção. Os resultados evidenciaram aumento dos níveis urinários de IL-10, IL-1RA, IFN- β e IFN- γ , acompanhado pela redução de TNF- α e IL-2 após o programa de exercícios. Os biomarcadores IL-1 β e IL-6 não apresentaram mudanças estatisticamente significativas entre os períodos avaliados. Também foi observada redução dos níveis séricos de creatinina e alteração significativa do pH urinário após a intervenção. Os achados sugerem que o exercício físico supervisionado pode contribuir para a modulação de biomarcadores inflamatórios e para alterações favoráveis em parâmetros relacionados à função renal durante o processo de reabilitação de indivíduos pós-COVID-19. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados considerando o delineamento prospectivo de braço único e o reduzido número de participantes.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Função Renal; Inflamação; Citocinas; Exercício Físico; Reabilitação.

ABSTRACT

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is no longer understood solely as a respiratory disease and is now recognized for its persistent effects on multiple organ systems, including inflammatory alterations and impaired renal function. Despite this recognition, evidence regarding the effects of supervised physical exercise on the recovery of these parameters during the rehabilitation of post-COVID-19 individuals remains limited. The aim of this study was to evaluate the effects of a supervised physical exercise program on renal function, through the assessment of urea, creatinine, and urinary pH, as well as on the immune response by measuring the cytokines IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- β , IFN- γ , and TNF- α in individuals previously diagnosed with COVID-19. This prospective, single-arm study included assessments performed before and after the intervention. A total of 23 adults previously diagnosed with COVID-19 participated in the study. Participants were selected according to predefined eligibility criteria and classified based on the clinical severity of the disease during the acute phase of COVID-19. The rehabilitation protocol lasted 12 weeks and consisted of three supervised sessions per week on alternate days, including warm-up, initial stretching, moderate-intensity aerobic exercise, resistance training, and final stretching. Biochemical and immunological analyses were performed before and after the intervention. The results demonstrated increased urinary levels of IL-10, IL-1RA, IFN- β , and IFN- γ , accompanied by reduced TNF- α and IL-2 levels following the exercise program. IL-1 β and IL-6 showed no statistically significant changes between the evaluation periods. A reduction in serum creatinine levels and a significant increase in urinary pH were also observed after the intervention. These findings suggest that supervised physical exercise may contribute to the modulation of inflammatory biomarkers and to favorable changes in parameters related to renal function during the rehabilitation of post-COVID-19 individuals. However, these findings should be interpreted considering the prospective single-arm design and the relatively small sample size.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Renal Function; Inflammation; Cytokines; Physical Exercise; Rehabilitation.

FIGURAS

Figura 1: Concentração de ACE2+ em células renais em comparação com células pulmonares e da bexiga ³⁵	26
Figura 2: Fluxo temporal das etapas do estudo de reabilitação com exercício físico em pacientes pós-COVID-19.....	37
Figura 3: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-1 β em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	55
Figura 4: Efeitos do protocolo de exercício físico sobre os níveis urinários de IL-1RA em participantes pós-COVID-19.	56
Figura 5: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-2 em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	57
Figura 6: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-6 em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	58
Figura 7: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-10 em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	59
Figura 8: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IFN- γ em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	60
Figura 9: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de TNF- α em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	61
Figura 10: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IFN- β em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.....	62
Figura 11: Alterações médias nos níveis de pH urinário antes e após a intervenção..	63

TABELA

Tabela 1: Estratégia estatística adotada para a análise das variáveis avaliadas no estudo.....	50
Tabela 2: Valores de creatinina sérica nos momentos pré e pós-intervenção em participantes pós-COVID-19. Fonte: Dados originais da pesquisa.	64
Tabela 3: Parâmetros complementares da urinálise avaliados nos momentos pré e pós-intervenção em participantes pós-COVID-19	64

FLUXOGRAMA

Fluxograma 1: Processo de triagem e avaliação da aptidão clínica dos participantes antes do início do programa de exercício físico supervisionado.	41
Fluxograma 2: Etapas do protocolo de exercício físico supervisionado desenvolvido durante as 12 semanas de intervenção.	42
Fluxograma 3: Processo de seleção da amostra utilizada nas análises dos marcadores renais e imunológicos da presente tese.	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

ADQI – *Acute Disease Quality Initiative*

AKI – *Acute Kidney Injury* (Lesão Renal Aguda)

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CKD – *Chronic Kidney Disease* (Doença Renal Crônica)

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

eGFR – *Estimated Glomerular Filtration Rate* (Taxa de Filtração Glomerular Estimada)

FC – Frequência Cardíaca (*caso tenha mantido essa abreviação no protocolo*)

IFN-1 – Interferon Tipo I

IFN- β – Interferon Beta

IFN- γ – Interferon Gama

IL-1 – Interleucina 1

IL-1 β – Interleucina 1 Beta

IL-1RA – Antagonista do Receptor de Interleucina 1 (*Interleukin-1 Receptor Antagonist*)

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IMC – Índice de Massa Corporal

IRA – Injúria Renal Aguda

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados

MERS-CoV – *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C Reativa (*aparece na discussão fisiopatológica*)

RNA – Ácido Ribonucleico

RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa

SARS-CoV – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SpO₂ – Saturação Periférica de Oxigênio

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa (*Tumor Necrosis Factor Alpha*)

UAM – Universidade Anhembi Morumbi

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
2 O CONTEXTO DA COVID-19.....	20
2.1 PANDEMIA DE COVID-19	21
2.2 FISIOPATOLOGIA DE COVID-19	23
3 O SISTEMA RENAL	25
3.1 A RELAÇÃO ENTRE COVID-19 E SISTEMA RENAL	25
4 EXERCÍCIO FÍSICO COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA REABILITAÇÃO PÓS-COVID-19	28
4.1 DISFUNÇÃO RENAL PÓS-COVID-19: DE AKI À CKD	29
5 MARCADORES BIOQUÍMICOS E CITOCINAS NO EXERCÍCIO FÍSICO PÓS- COVID-19	31
5.1 MARCADORES BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS: FUNÇÕES E RELEVÂNCIA CLÍNICA	32
5.2 VARIAÇÕES PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO	33
6 OBJETIVOS	35
6.1 Objetivo geral	35
6.2 Objetivos específicos	35
7 MATERIAL E MÉTODOS	36
7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
7.2 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	37
7.3 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS	38
7.3.1 Recrutamento e divulgação da pesquisa	38
7.3.2 Critérios de Elegibilidade	38
7.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	39
7.5 PROCESSO DE APRESENTAÇÃO E ASSINATURA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	40
7.6 PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO	40
7.6.1 Avaliação pré-atividade física	43
7.6.2 Descrição do protocolo envolvendo a atividade física	44
7.6.3 Proteção ao participante de pesquisa e garantia da integridade física	45
7.6.4 Justificativa da não utilização de placebo	45
7.7 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS	46
7.7.1 Coleta das amostras	46

7.7.2 Processamento e armazenamento	46
7.7.3 Urina	46
7.7.4 Sangue	47
7.7.5 Local de coleta e armazenamento das amostras	47
7.8 AVALIAÇÕES	48
7.8.1 Urina tipo I	48
7.8.2 Ureia e creatinina	48
7.8.3 Citocinas pró e anti-inflamatórias	49
7.9 DESCARTE DE MATERIAL BIOLÓGICO	49
7.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
7.11 DEVOLUÇÃO DE RESULTADOS AO PARTICIPANTE DE PESQUISA E PROTEÇÃO DE DADOS	50
7.11.1 Cálculo do Tamanho Amostral e Poder Estatístico	51
7.11.2 Tratamento de perdas e dados faltantes	52
7.11.3 Controle de potenciais confundidores	52
7.11.4 Registro da gravidade clínica prévia da COVID-19	53
8 RESULTADOS.....	54
8.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS URINÁRIOS	54
8.1.1 Interleucina 1-beta (IL-1 β)	55
8.1.2 Interleucina 1 receptor antagonista (IL-1RA)	55
8.1.3 Interleucina 2 (IL-2)	56
8.1.4 Interleucina 6 (IL-6)	57
8.1.5 Interleucina 10 (IL-10)	58
8.1.6 Interferon gama (IFN- γ)	59
8.1.7 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)	60
8.1.8 Interferon beta (IFN- β).....	61
8.2.1 Potencial hidrogeniônico urinário (pH urinário)	63
8.2.2 Creatinina sérica.....	63
8.2.3 Parâmetros complementares da urinálise.....	64
9 DISCUSSÃO	66
9.1 MODULAÇÃO DE CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS	67
9.2 INTERFERONS E RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA.....	69
9.3 REDUÇÃO DE MARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS	71
9.4 FUNÇÃO RENAL E BIOMARCADORES URINÁRIOS	72
9.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	74
9.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	75
10 CONCLUSÃO	77

REFERÊNCIAS.....	78
ANEXO - A -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	87
ANEXO – B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	92

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, gerou uma crise sanitária mundial e sobrecarregou sistemas de saúde em diferentes países, além de afetar diretamente a vida de milhões de pessoas em todo o mundo^{1,2}. Embora os primeiros estudos tenham concentrado atenção nas manifestações respiratórias agudas, a doença também passou a ser associada a alterações sistêmicas importantes.

Entre as repercussões descritas na literatura estão complicações cardiovasculares, neurológicas, musculoesqueléticas e renais³. Esse caráter multissistêmico impôs a necessidade de aprofundamento analítico dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, especialmente no que se refere aos impactos sobre órgãos essenciais, entre os quais os rins assumem papel de destaque devido à sua vulnerabilidade à infecção e aos danos associados à resposta inflamatória exacerbada⁴. A função renal pode ser comprometida mesmo em apresentações clínicas moderadas da COVID-19, em decorrência da atuação integrada de mecanismos inflamatórios, hemodinâmicos e virais diretos⁵.

Com a evolução do conhecimento clínico e epidemiológico, foi identificada uma frequência significativa de disfunções renais entre pacientes acometidos pela COVID-19. A lesão renal aguda (LRA), acompanhada de proteinúria e hematúria, foi amplamente descrita na literatura, sobretudo em indivíduos internados em unidades de terapia intensiva^{6,7}. Esse quadro não apenas agravou o prognóstico durante a fase aguda da doença, mas também esteve relacionado ao desenvolvimento de sequelas renais persistentes, cuja evolução passou a demandar acompanhamento contínuo e estratégias terapêuticas direcionadas.

Mecanismos fisiopatológicos diversos estiveram implicados na disfunção renal induzida pelo SARS-CoV-2. Entre os principais, destaca-se a interação do vírus com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), altamente expressa nos túbulos proximais renais. Tal afinidade permite a entrada viral nas células epiteliais renais, desencadeando processos inflamatórios, apoptose celular e comprometimento funcional^{8,9}. A maior expressão de ECA-2 nos rins, quando comparada a outros tecidos, também tem sido apontada como um dos fatores associados à elevada incidência e persistência das alterações renais observadas após a infecção por SARS-CoV-2¹⁰.

O ambiente terapêutico dos pacientes em estado grave também merece atenção, pois inclui o uso de drogas nefrotóxicas, instabilidade hemodinâmica e ventilação mecânica invasiva. Tais intervenções, embora essenciais para a manutenção da vida, configuram fatores adicionais de risco para agravamento da disfunção renal¹¹. A liberação exacerbada de citocinas inflamatórias descrita como “tempestade de citocinas” intensifica a resposta inflamatória sistêmica e pode comprometer a integridade do endotélio renal, afetando diretamente a perfusão e a funcionalidade do órgão¹². O aumento de casos associados a sequelas renais no período pós-agudo da infecção tem evidenciado uma limitação importante na literatura quanto à definição de estratégias terapêuticas eficazes para a reabilitação desses pacientes¹³.

Embora a literatura apresente evidências consistentes sobre programas de reabilitação voltados aos sistemas pulmonar e cardiovascular, os estudos direcionados à reabilitação renal, especialmente aqueles baseados em intervenções não farmacológicas, ainda são escassos. Essa lacuna ganha ainda mais relevância diante da necessidade de estratégias capazes de promover recuperação funcional e reduzir impactos renais persistentes em indivíduos pós-COVID-19.

O exercício físico supervisionado, conduzido de forma estruturada e individualizada, tem sido relacionado à melhora de parâmetros fisiológicos importantes, incluindo a modulação da resposta inflamatória e a melhora da função endotelial¹⁴. Na literatura, essas intervenções também têm sido associadas à melhora da perfusão renal, à redução de mediadores inflamatórios e ao restabelecimento da homeostase sistêmica¹⁵. Apesar das evidências que demonstram os benefícios do exercício físico na recuperação funcional de indivíduos pós-COVID-19¹⁶ a maior parte dos estudos concentra-se em desfechos respiratórios, cardiovasculares ou na capacidade funcional.

Permanecem escassas as investigações que avaliam, de forma integrada, os efeitos dessa intervenção sobre marcadores da função renal e da resposta imune, especialmente em indivíduos no período pós-COVID-19. Esse vazio científico refere-se à limitada compreensão de como o exercício físico supervisionado pode modular simultaneamente biomarcadores renais e inflamatórios durante o processo de reabilitação, dificultando a elaboração de estratégias terapêuticas fundamentadas em evidências para essa população.

Diante dessa lacuna, este estudo parte da hipótese de que um programa

supervisionado de exercício físico é capaz de promover modificações favoráveis na função renal e na resposta inflamatória de indivíduos pós-COVID-19. Assim, o objetivo foi avaliar os efeitos dessa intervenção considerando variáveis renais, laboratoriais e funcionais, por meio da análise dos marcadores bioquímicos renais (ureia, creatinina e pH urinário) e dos biomarcadores inflamatórios IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- β , IFN- γ e TNF- α , buscando compreender a interação entre esses desfechos durante o processo de reabilitação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico deste estudo reúne os principais fundamentos científicos relacionados à COVID-19, às alterações imunológicas e renais associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao papel do exercício físico supervisionado no processo de reabilitação de indivíduos pós-COVID-19. Inicialmente, apresenta-se uma contextualização da doença e de suas repercussões sistêmicas, seguida da discussão dos mecanismos inflamatórios e das alterações da função renal descritas na literatura. Por fim, são abordadas as evidências acerca da utilização do exercício físico como estratégia terapêutica não farmacológica, destacando seu potencial contribuição para a modulação da resposta inflamatória e para a recuperação funcional dessa população.

2.1 O CONTEXTO DA COVID-19

O coronavírus faz parte da família dos vírus RNA, recebendo essa denominação em razão de sua aparência microscópica semelhante a uma coroa. Eles causam manifestações que acometem principalmente os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo evoluir para insuficiência respiratória em graus variados. Já foram observadas epidemias causadas por tipos de coronavírus na China em 2002 (SARS-CoV) e no Oriente Médio, em 2012 (MERS-CoV), ambas com origem zoonótica, derivadas a partir de animais, e associadas à insuficiência respiratória grave com elevada mortalidade. A elevada transmissibilidade entre as pessoas contribuiu para o potencial de disseminação epidêmica da infecção¹⁷.

O agente etiológico da COVID-19 é o SARS-CoV-2, o sétimo tipo de coronavírus identificado como capaz de causar doença em humanos. Aproximadamente 79,5% de sua sequência genética apresenta similaridade com o SARS-CoV e elevada homologia com coronavírus de morcego (≈96%) e pangolim (≈99%)¹⁸. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China, o SARS-CoV-2 é resultado de recombinação viral, o que permitiu ao agente abandonar o ciclo exclusivamente animal e infectar humanos, caracterizando uma zoonose. O morcego é considerado o principal reservatório, embora a espécie intermediária envolvida na transmissão para humanos ainda não tenha sido completamente

definida¹⁸.

Sabe-se que a resposta imune contra o vírus é um fator determinante no desenvolvimento da patologia e, de fato, a maior parte do conhecimento fisiopatológico sobre esse vírus recente deriva de estudos com o SARS-CoV e o MERS-CoV. Um perfil semelhante entre eles é observado ao longo da comunicação celular. Em infecções virais, monócitos e macrófagos são ativados pela presença de RNA viral, promovendo a produção de interferon tipo I (IFN-1), seguida pelo aumento de citocinas inflamatórias, como interleucina-1, interleucina-6, interleucina-10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Nesta fase, os sintomas começam a se manifestar, sendo esperado o aumento da resposta imune adaptativa cerca de uma semana após a infecção.

Nesse período, observa-se aumento de linfócitos B, com produção de anticorpos específicos, além da ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos, responsáveis pela eliminação de células infectadas. Os linfócitos T CD4+ (helper) desempenham papel fundamental na regulação desse processo imunológico, contribuindo para o equilíbrio do sistema imune e para a inibição da replicação viral. Após essa resposta, ocorre redução da viremia e melhora progressiva do quadro clínico do paciente¹⁹.

No entanto, semelhante ao observado no SARS-CoV e no MERS-CoV, verifica-se redução na eficácia da resposta mediada por interferon tipo I. Esse fenômeno, associado a fatores de risco como idade avançada, sexo masculino e presença de comorbidades, compromete a transição adequada da imunidade inata para a adaptativa, resultando na manutenção da ativação de células da imunidade inata e amplificação da resposta inflamatória. Esse desbalanço imunológico pode contribuir para o agravamento da COVID-19, geralmente observado entre o 10º e o 14º dia após o início dos sintomas, período em que ocorre aumento significativo de citocinas inflamatórias circulantes. Esse processo pode levar a danos em órgãos-alvo, com lesão tecidual progressiva, mesmo na ausência de controle efetivo da infecção²⁰.

2.2 PANDEMIA DE COVID-19

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) foi inicialmente identificada em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, após registros de casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Posteriormente, identificou-se o SARS-CoV-2 como agente etiológico responsável pela infecção, pertencente à família

dos betacoronavírus e caracterizado por elevada capacidade de transmissão entre humanos²¹. Com a rápida disseminação internacional dos casos, a Organização Mundial da Saúde declarou, em 30 de janeiro de 2020, Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. Em 11 de março do mesmo ano, frente ao avanço global da transmissão comunitária, a COVID-19 foi oficialmente classificada como pandemia.

Até o final de 2020, milhões de casos já haviam sido registrados em todos os continentes, provocando impactos expressivos nos sistemas de saúde, nas economias nacionais e nas dinâmicas sociais em escala global²². A elevada transmissibilidade do SARS-CoV-2, com taxa de reprodução inicial estimada entre 2 e 3, favoreceu sucessivas ondas epidemiológicas e acelerou a sobrecarga hospitalar em diversos países. Em diferentes regiões do mundo, observou-se escassez de leitos, insuficiência de insumos hospitalares e aumento expressivo das taxas de mortalidade durante os períodos mais críticos da pandemia.

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em fevereiro de 2020, com rápida progressão para transmissão comunitária sustentada. O país passou a ocupar posição de destaque nos indicadores globais de casos e óbitos, cenário agravado por desigualdades estruturais no acesso aos serviços de saúde, dificuldades na implementação de medidas preventivas e elevada prevalência de comorbidades na população²³.

A evolução da pandemia foi marcada pela emergência de variantes do SARS-CoV-2 com maior transmissibilidade e potencial de escape imunológico, como Delta e Ômicron, que modificaram significativamente o cenário epidemiológico mundial. Em paralelo, o avanço da vacinação em larga escala contribuiu para a redução progressiva das hospitalizações, dos casos graves e da mortalidade, consolidando a imunização como uma das principais estratégias de controle da COVID-19.

Embora o controle da fase aguda tenha reduzido significativamente a pressão sobre os sistemas hospitalares, os impactos da COVID-19 permaneceram relevantes no período pós-pandêmico. A persistência de manifestações clínicas prolongadas em parcela significativa dos indivíduos infectados passou a demandar monitoramento contínuo dos indicadores epidemiológicos e reorganização das estratégias assistenciais²⁴.

Dessa forma, a pandemia de COVID-19 consolidou-se como um dos eventos sanitários mais complexos do século XXI, produzindo repercussões duradouras sobre a saúde coletiva e estabelecendo novos desafios clínicos relacionados ao

acompanhamento de indivíduos com sequelas persistentes.

2.3 FISIOPATOLOGIA DE COVID-19

A fisiopatologia da COVID-19 envolve uma interação complexa entre replicação viral, resposta imune desregulada, lesão endotelial e comprometimento multissistêmico. Embora as manifestações respiratórias tenham marcado os primeiros casos da infecção por SARS-CoV-2, evidências clínicas posteriores demonstraram que seus efeitos ultrapassam o trato pulmonar, alcançando sistemas cardiovasculares, neurológicos, metabólicos e renais. Parte dos pacientes também evolui com sintomas persistentes após a fase aguda, o que reforça o caráter prolongado e sistêmico da resposta inflamatória desencadeada pela infecção²⁵.

Nos quadros mais graves, a progressão clínica está associada à ativação exacerbada da imunidade inata e à liberação desregulada de mediadores inflamatórios. Entre esses mediadores, destacam-se IL-6, IL-1 β , TNF- α e interferons, cuja elevação intensifica a resposta inflamatória, favorecendo disfunção endotelial, alteração da permeabilidade vascular e lesão tecidual progressiva. Quando essa resposta não é adequadamente controlada, podem ocorrer dano pulmonar, distúrbios de coagulação, hipóxia persistente e comprometimento de órgãos extrapulmonares.

A inflamação sistêmica também está diretamente relacionada às alterações da função renal. Em pacientes acometidos pela COVID-19, a associação entre resposta inflamatória persistente, instabilidade hemodinâmica, hipóxia e lesão endotelial pode contribuir para alterações na filtração glomerular, elevação de marcadores bioquímicos e maior risco de disfunção renal aguda ou persistente. Mesmo quando a lesão renal aguda não se manifesta de forma evidente na fase inicial, há registros de comprometimento funcional posterior, o que reforça a necessidade de acompanhamento longitudinal da função renal em pacientes pós-COVID-19²⁶.

A IL-6 desempenha papel importante nesse processo por participar da indução de proteínas de fase aguda, como proteína C reativa, ferritina e fibrinogênio²⁷. Sua elevação tem sido associada à maior gravidade clínica, ao agravamento da resposta inflamatória e à piora de parâmetros sistêmicos em pacientes com COVID-19. Ainda assim, a interpretação desse marcador exige cautela, pois sua ação depende do contexto biológico e das vias de sinalização envolvidas, podendo expressar tanto atividade pró-inflamatória intensa quanto mecanismos regulatórios da resposta imune.

A resposta inflamatória exacerbada também pode desencadear alterações

tromboinflamatórias, caracterizadas por ativação da coagulação, lesão vascular e formação de microtrombos²⁸. Esses eventos contribuem para redução da perfusão tecidual e podem agravar lesões em órgãos altamente vascularizados, como pulmões, coração e rins. No sistema renal, a associação entre inflamação, hipóxia, disfunção endotelial e alterações hemodinâmicas cria condições favoráveis ao comprometimento funcional, especialmente em indivíduos com comorbidades pré-existent.

A gravidade da COVID-19 não está relacionada a um único mecanismo fisiopatológico, mas à convergência entre resposta imune desregulada, dano endotelial, distúrbios de coagulação e vulnerabilidades clínicas individuais. Idade avançada, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, doença renal crônica e doenças cardiovasculares estão entre os fatores frequentemente associados à pior evolução clínica. Nesses indivíduos, a resposta inflamatória tende a ser mais intensa e apresenta menor capacidade de resolução espontânea, aumentando o risco de hospitalização, suporte intensivo e sequelas funcionais.

No período pós-agudo, parte dos pacientes apresenta manifestações clínicas e laboratoriais persistentes, incluindo fadiga, dispneia, dor torácica, alterações cognitivas e intolerância ao esforço físico, sugerindo manutenção de atividade inflamatória residual e possível comprometimento orgânico prolongado²⁹. Diretrizes clínicas nacionais também destacam que alguns indivíduos continuam sintomáticos por semanas ou meses após a fase aguda, apresentando fadiga persistente, dispneia, dor torácica, alterações cognitivas e intolerância ao esforço físico.

Os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente definidos, mas hipóteses fisiopatológicas incluem persistência inflamatória de baixa intensidade, alterações imunológicas prolongadas, disfunção microvascular e descondicionamento físico secundário ao período de adoecimento e hospitalização. No acompanhamento desses pacientes, é recomendada avaliação individualizada de marcadores laboratoriais, incluindo creatinina sérica, eletrólitos e parâmetros inflamatórios, especialmente diante de sintomas persistentes inexplicados ou suspeita de comprometimento orgânico residual.

Diante desse cenário, compreender os mecanismos fisiopatológicos da COVID-19 torna-se fundamental para interpretar os efeitos de intervenções terapêuticas, incluindo protocolos de exercício físico voltados à recuperação funcional e à preservação da função renal no período pós-infeccioso.

3 O SISTEMA RENAL

Os rins desempenham papel central na manutenção da homeostase sistêmica, especialmente por meio da filtração glomerular, da regulação hidroeletrólítica e ácido-base, do controle da pressão arterial e da excreção de metabólitos nitrogenados, como ureia e creatinina. Além das funções excretoras, esses órgãos também participam de processos endócrinos importantes, incluindo a produção de eritropoetina, a ativação da vitamina D e a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁰.

No contexto clínico e laboratorial, marcadores como creatinina sérica, ureia, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria e hematúria são amplamente utilizados para avaliação da integridade funcional renal e identificação precoce de disfunções agudas ou crônicas³¹.

Essa avaliação tornou-se particularmente relevante após a pandemia de COVID-19, uma vez que processos inflamatórios sistêmicos, hipóxia prolongada, alterações hemodinâmicas e disfunção endotelial podem comprometer significativamente a função renal, inclusive em indivíduos sem histórico prévio de doença renal³².

Assim, o sistema renal deve ser compreendido como componente essencial da estabilidade metabólica e cardiovascular do organismo, assim, essa perspectiva torna-se fundamental para analisar os efeitos da COVID-19 sobre a função renal e compreender a relevância de estratégias terapêuticas voltadas ao monitoramento clínico e à reabilitação funcional desses pacientes.

3.1 A RELAÇÃO ENTRE COVID-19 E SISTEMA RENAL

A relação entre COVID-19 e comprometimento renal ganhou maior relevância clínica após estudos demonstrarem que os efeitos do SARS-CoV-2 ultrapassavam o sistema respiratório e atingiam órgãos altamente vascularizados, incluindo os rins.

Nos primeiros momentos da pandemia, a lesão renal foi interpretada como consequência secundária da instabilidade hemodinâmica observada em pacientes críticos. Com o avanço das investigações, evidências histopatológicas e moleculares passaram a demonstrar que o tecido renal também poderia ser diretamente afetado pela infecção viral³³.

A suscetibilidade renal está parcialmente associada à elevada expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em podócitos e, principalmente, nas células dos túbulos proximais renais. Como esse receptor é utilizado pelo SARS-CoV-2 para entrada celular, sua alta densidade no parênquima renal favorece o acometimento direto dessas estruturas, contribuindo para proteinúria, hematúria e alterações precoces da filtração glomerular observadas em pacientes hospitalizados³⁴.

A Figura 1 ilustra a distribuição da expressão de ACE2 em diferentes tipos celulares, evidenciando a maior proporção desse receptor nas células dos túbulos proximais renais em comparação às células epiteliais respiratórias e uroteliais da bexiga.

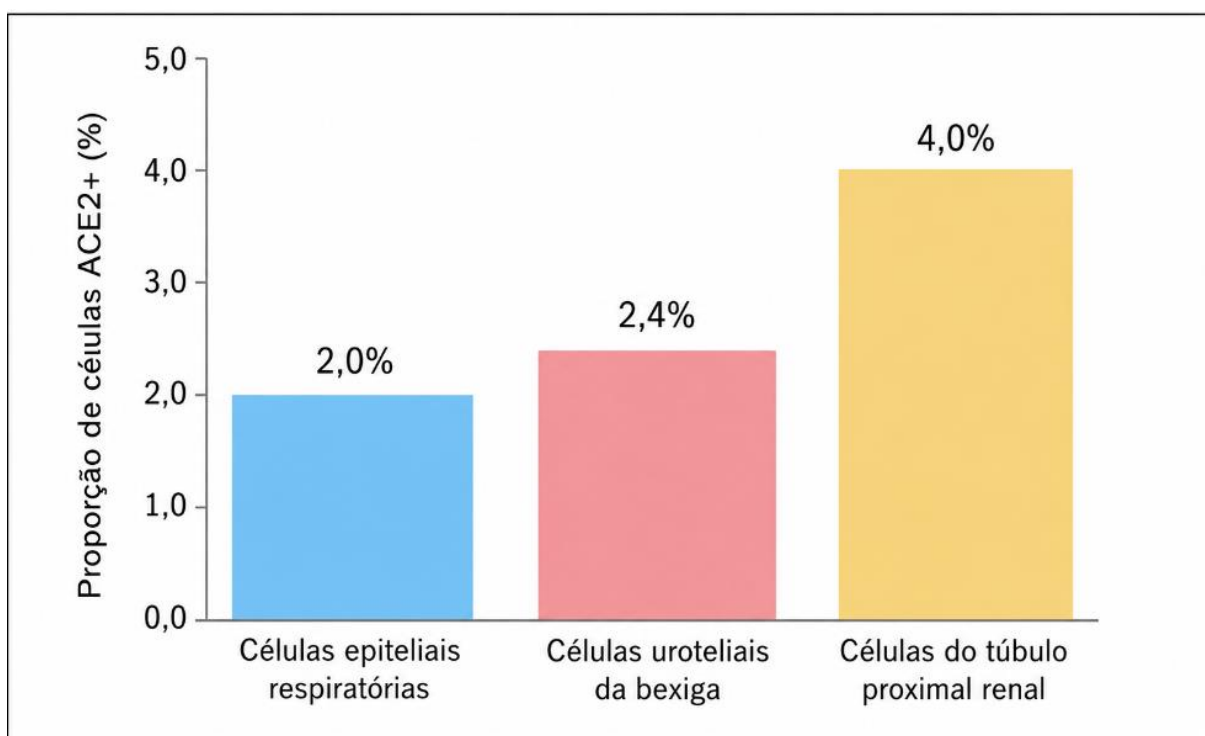


Figura 1: Concentração de ACE2+ em células renais em comparação com células pulmonares e da bexiga³⁵.

Achados anatomopatológicos demonstraram a presença de partículas virais no epitélio tubular renal e em podócitos, sugerindo que o dano renal pode resultar tanto da ação citopática direta do vírus quanto de mecanismos indiretos relacionados à inflamação sistêmica. De forma paralela, hipóxia prolongada, instabilidade hemodinâmica, sepse, uso de drogas nefrotóxicas e disfunção endotelial ampliam o risco de injúria renal aguda em pacientes com formas moderadas e graves da doença³⁶. A injúria renal aguda (IRA) passou a ser reconhecida como uma das

complicações extrapulmonares mais relevantes da COVID-19. Estudos multicêntricos demonstraram incidência variável conforme a gravidade clínica, alcançando percentuais superiores em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Nos casos mais graves, a necessidade de terapia renal substitutiva esteve associada ao aumento da mortalidade hospitalar e à pior evolução clínica³⁷.

Nadkarni *et al.* observaram que pacientes hospitalizados com COVID-19 que desenvolveram lesão renal aguda apresentaram risco significativamente maior de mortalidade, menor recuperação funcional após alta hospitalar e maior probabilidade de progressão para doença renal persistente. Os autores destacam que o acometimento renal não deve ser compreendido apenas como um evento transitório da fase aguda, especialmente em indivíduos com comorbidades prévias³⁸.

Mesmo após a fase infecciosa inicial, parte dos pacientes permanece apresentando alterações renais subclínicas, incluindo redução da taxa de filtração glomerular estimada, elevação persistente da creatinina sérica e proteinúria residual.

Esse achado evidencia a necessidade de monitoramento longitudinal da função renal em indivíduos pós-COVID, sobretudo aqueles submetidos à hospitalização prolongada ou que apresentaram resposta inflamatória exacerbada durante a fase aguda³⁹.

Essa discussão torna-se particularmente relevante para o presente estudo, considerando que alterações em creatinina, taxa de filtração glomerular, proteinúria e marcadores inflamatórios podem sofrer influência de programas estruturados de exercício físico durante o processo de reabilitação pós-COVID, especialmente em pacientes com comprometimento funcional persistente.

4 EXERCÍCIO FÍSICO COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA REABILITAÇÃO PÓS-COVID-19

O exercício físico vem sendo incorporado de maneira progressiva aos programas de reabilitação clínica em razão de seus efeitos sobre a capacidade funcional, o metabolismo energético, a resposta cardiovascular e a modulação inflamatória sistêmica. Em pacientes pós-COVID-19, essa abordagem passou a ganhar maior relevância diante da persistência de sintomas, como fadiga, intolerância ao esforço, dispneia, perda de força muscular e redução da capacidade funcional após a fase aguda da infecção⁴⁰. Estudos clínicos conduzidos em pacientes com síndrome pós-COVID demonstraram que protocolos supervisionados de exercício aeróbico, resistido e respiratório estão associados à melhora da capacidade cardiorrespiratória, da força muscular periférica e da qualidade de vida em indivíduos com manifestações persistentes da COVID-19⁴¹.

Nambi *et al.* observaram que programas estruturados de treinamento físico de baixa e moderada intensidade resultaram em melhora funcional significativa, redução da fadiga e recuperação parcial da tolerância ao esforço em pacientes ambulatoriais após infecção por SARS-CoV-2⁴².

Os benefícios respiratórios e musculoesqueléticos do exercício vêm sendo progressivamente documentados. Entretanto, ainda são escassos os estudos que investigam, de forma integrada, os efeitos do exercício físico supervisionado sobre biomarcadores renais e imunológicos em indivíduos pós-COVID-19. Essa ausência de evidências limita a compreensão da interação entre a função renal e a resposta inflamatória durante o processo de reabilitação, configurando a principal lacuna científica que fundamenta a presente investigação.

Esse tema ganha relevância diante do fato de que pacientes pós-COVID podem apresentar redução da taxa de filtração glomerular, proteinúria persistente, elevação de creatinina sérica e alterações inflamatórias residuais mesmo após recuperação clínica inicial⁴³. Ziyad Al-Aly *et al.* destacaram que a COVID longa pode comprometer múltiplos sistemas orgânicos de forma persistente, incluindo o sistema renal⁴⁴. Os autores ressaltam que alterações funcionais podem permanecer após a fase aguda da infecção, mesmo em pacientes sem manifestações clínicas graves iniciais, o que reforça a necessidade de monitoramento longitudinal da função renal, especialmente diante do risco de declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, proteinúria

persistente e desenvolvimento tardio de doença renal crônica.

De forma paralela, evidências sugerem que o exercício físico supervisionado pode modular mediadores inflamatórios sistêmicos, incluindo IL-6, proteína C reativa e fator de necrose tumoral alfa, contribuindo para melhora metabólica e funcional em diferentes condições crônica⁴⁵.

Entretanto, permanecem escassos os estudos que investigam os efeitos do exercício físico supervisionado sobre a função renal e a resposta imunológica em indivíduos pós-COVID-19, especialmente por meio da avaliação integrada de biomarcadores renais e inflamatórios. Diante dessa lacuna, torna-se necessária a investigação de protocolos de exercício físico capazes de avaliar simultaneamente esses desfechos, contribuindo para ampliar a compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos no processo de reabilitação pós-COVID-19.

4.1 DISFUNÇÃO RENAL PÓS-COVID-19: DA LESÃO RENAL AGUDA À DOENÇA RENAL CRÔNICA

A lesão renal aguda (Acute Kidney Injury – AKI) tem sido identificada como uma complicação frequente durante a fase crítica da COVID-19 e como importante marcador de gravidade clínica e pior prognóstico. Em coortes recentes, verificou-se que até 28% dos pacientes hospitalizados desenvolveram algum grau de AKI, sendo que parcela relevante necessitou de terapia de substituição renal, inclusive na ausência de doença renal prévia⁴⁶. Esses resultados ampliaram a preocupação com a possibilidade de progressão tardia para doença renal crônica (Chronic Kidney Disease – CKD), sobretudo em sobreviventes da fase aguda.

O comprometimento renal persistente no contexto pós-COVID tem sido descrito de forma mais consistente na literatura recente, evidenciando alterações duradouras da função renal após a resolução do quadro infeccioso. Revisões sistemáticas indicam que a incidência de CKD de novo ou progressão de doença pré-existente apresenta ampla variação (0,4% a 45%), refletindo diferenças metodológicas, tempo de seguimento e gravidade da infecção inicial⁴⁷. Essa variabilidade também reforça a ausência de protocolos padronizados para o monitoramento da função renal no período pós-infeccioso.

Mesmo na ausência de lesão renal aguda durante a fase aguda da COVID-19, estudos populacionais têm demonstrado que parte dos pacientes pode apresentar

disfunção renal persistente no período pós-infecção. Em análises populacionais de grande escala, observou-se aumento do risco relativo para desenvolvimento de CKD em indivíduos previamente infectados pelo SARS-CoV-2, quando comparados a controles não infectados ou com outras infecções virais respiratórias⁴⁸. Esses achados sugerem que mecanismos fisiopatológicos desencadeados pela infecção podem promover comprometimento renal subclínico, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes durante a fase aguda da doença.

O declínio sustentado da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) nesses pacientes sugere a participação de mecanismos subclínicos persistentes, incluindo inflamação crônica de baixa intensidade, disfunção endotelial e ativação imune prolongada. A disfunção renal associada à COVID-19 resulta da interação entre mecanismos diretos e indiretos desencadeados pela infecção pelo SARS-CoV-2.

Entre eles, destacam-se a lesão tubular, as alterações glomerulares, a disfunção endotelial, o estado pró-trombótico e a resposta inflamatória sistêmica, que, em conjunto, contribuem para o comprometimento progressivo da função renal⁴⁹.

Nesse contexto, citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , desempenham papel importante na manutenção da resposta inflamatória, favorecendo alterações endoteliais e microvasculares associadas ao dano renal. Estudos observacionais de grande escala reforçam que a COVID-19 pode estar associada ao aumento do risco de desenvolvimento e progressão de doença renal crônica (CKD), especialmente em indivíduos com histórico de lesão renal aguda (AKI) ou com fatores de risco renais preexistentes. Observa-se que a maior parte dos estudos utiliza creatinina sérica como marcador de acompanhamento, havendo ainda limitação na utilização de parâmetros mais sensíveis, como proteinúria e biomarcadores urinários, o que restringe a compreensão detalhada da progressão da lesão renal⁴⁸.

A trajetória da disfunção renal no contexto pós-COVID-19 não pode ser compreendida apenas como desfecho da AKI clássica. Evidências recentes indicam a coexistência de manifestações clínicas e subclínicas que contribuem para o declínio progressivo da função renal. Diante dessa complexidade, o monitoramento longitudinal, incluindo avaliação de eGFR, proteinúria e marcadores inflamatórios, assume papel essencial para identificação precoce de alterações e implementação de estratégias terapêuticas oportunas

5 MARCADORES BIOQUÍMICOS E CITOCINAS NO EXERCÍCIO FÍSICO PÓS-COVID-19

A recuperação clínica após a infecção por SARS-CoV-2 nem sempre corresponde à normalização fisiológica completa. Em parcela dos pacientes, alterações laboratoriais persistem por semanas ou meses após a fase aguda, indicando a manutenção de processos inflamatórios residuais, alterações metabólicas e possíveis repercussões orgânicas subclínicas. Esse comportamento tem sido observado com frequência em indivíduos que apresentam fadiga persistente, redução da tolerância ao esforço e limitações funcionais prolongadas, destacando a relevância do acompanhamento por marcadores laboratoriais durante o processo de reabilitação⁴⁹.

Entre os parâmetros bioquímicos mais utilizados nesse acompanhamento destacam-se ureia, creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada, particularmente relevantes diante das evidências de comprometimento renal pós-COVID-19 discutidas anteriormente. Alterações nesses marcadores podem refletir desde disfunção renal persistente até adaptações hemodinâmicas relacionadas ao catabolismo muscular, ao estado inflamatório prolongado e à recuperação funcional incompleta⁵⁰.

A avaliação de biomarcadores imunológicos passou a integrar o acompanhamento de indivíduos pós-COVID-19, contribuindo para a compreensão da persistência da resposta inflamatória e da recuperação imunológica após a infecção, entre os biomarcadores mais investigados destacam-se citocinas pró e anti-inflamatórias, cujas alterações têm sido associadas à heterogeneidade clínica observada nessa população. Esse perfil tem sido relacionado à persistência de sintomas como fadiga, mialgia, intolerância ao exercício e redução da capacidade funcional⁵¹.

A introdução do exercício físico em programas de reabilitação passou a ser investigada não apenas pelos ganhos funcionais tradicionalmente observados, mas também por seus efeitos sobre variáveis metabólicas e inflamatórias. Protocolos supervisionados de exercício aeróbico, resistido e respiratório demonstraram melhora da capacidade cardiorrespiratória, aumento da força muscular periférica e redução de sintomas persistentes em pacientes pós-COVID-19⁵².

Parte desses resultados pode estar relacionada à modulação do perfil inflamatório sistêmico. A prática regular e supervisionada de exercício físico tem sido

associada à redução de mediadores pró-inflamatórios, melhora da função endotelial, redução do estresse oxidativo e maior eficiência metabólica, aspectos particularmente relevantes em indivíduos que apresentaram acometimento multissistêmico durante a infecção⁵³.

Apesar dos avanços observados na reabilitação pós-COVID, ainda são escassos os estudos prospectivos que avaliam simultaneamente marcadores renais e citocinas inflamatórias durante protocolos estruturados de exercício físico. Esse vazio na literatura ganha relevância diante da possibilidade de alterações discretas da função renal coexistirem com inflamação residual prolongada, mesmo na ausência de manifestações clínicas imediatas⁵⁴.

A análise integrada de creatinina, ureia, taxa de filtração glomerular e citocinas inflamatórias permite compreender com maior precisão os efeitos fisiológicos do exercício em indivíduos pós-COVID-19, especialmente quando o objetivo é identificar respostas terapêuticas que ultrapassem a melhora funcional e alcancem parâmetros orgânicos mensuráveis.

5.1 MARCADORES BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS: FUNÇÕES E RELEVÂNCIA CLÍNICA

Biomarcadores séricos têm ganhado relevância no acompanhamento de indivíduos submetidos à reabilitação pós-COVID-19, especialmente pela possibilidade de identificar alterações metabólicas, inflamatórias e renais persistentes que nem sempre se manifestam de forma evidente no exame clínico convencional. Em protocolos que envolvem exercício físico supervisionado, esses parâmetros laboratoriais permitem uma avaliação mais objetiva da recuperação fisiológica e auxiliam na identificação de possíveis repercussões orgânicas associadas à resposta terapêutica⁵⁵.

No contexto da COVID-19, o acompanhamento laboratorial da função renal baseia-se na avaliação de marcadores bioquímicos capazes de identificar alterações persistentes após a fase aguda da infecção. Entre os principais marcadores utilizados destacam-se a ureia, a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada, que auxiliam na identificação da evolução da função renal durante o acompanhamento clínico⁵⁶.

O acompanhamento do perfil inflamatório ganhou relevância em razão da persistência de respostas imunes desreguladas observadas em alguns indivíduos.

Citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ), têm sido associadas à fadiga persistente, intolerância ao esforço físico e redução da capacidade funcional. Já citocinas regulatórias, como a interleucina-10 (IL-10), podem refletir mecanismos compensatórios relacionados ao controle da inflamação sistêmica⁵⁷.

A mensuração desses marcadores também permite compreender se a melhora funcional observada após programas de exercício físico ocorre de forma paralela à recuperação orgânica mensurável. Em pacientes com histórico de acometimento multissistêmico, a normalização de parâmetros laboratoriais pode representar importante indicativo de recuperação fisiológica mais ampla⁵⁸.

A análise integrada entre biomarcadores renais e inflamatórios amplia a compreensão dos efeitos do exercício físico no período pós-COVID-19, especialmente quando o objetivo é identificar respostas terapêuticas que ultrapassem ganhos funcionais e alcancem alterações orgânicas objetivamente mensuráveis.

5.2 VARIAÇÕES PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO

A análise das variações observadas antes e após protocolos de exercício físico em pacientes pós-COVID-19 tem recebido atenção crescente na literatura, sobretudo pela tentativa de compreender se a melhora funcional é acompanhada por modificações mensuráveis em marcadores biológicos associados à inflamação persistente e ao comprometimento multissistêmico.

Programas estruturados de reabilitação têm sido associados à melhora da capacidade funcional, à redução da fadiga e ao aumento da tolerância ao esforço em indivíduos com sintomas persistentes após a infecção por SARS-CoV-2. Investigações mais recentes também passaram a observar que esses benefícios podem ocorrer de forma paralela à modulação de biomarcadores inflamatórios, particularmente em pacientes com manifestações prolongadas da COVID-19⁵⁹.

Em revisão sistemática publicada no *Sports Medicine – Open*, Ceban *et al.* (2022) observaram que intervenções baseadas em exercício supervisionado estiveram associadas à melhora funcional e à redução da sintomatologia persistente em indivíduos com COVID longa, embora os autores tenham destacado importante heterogeneidade metodológica entre os protocolos analisados⁶⁰.

Daynes *et al.* (2021) demonstraram que programas de reabilitação pulmonar

promoveram melhora significativa da capacidade física, da dispneia e da fadiga em pacientes com sintomas persistentes após hospitalização por COVID-19. Os autores observaram que a evolução funcional ocorreu de maneira progressiva e esteve relacionada à individualização do treinamento⁶¹.

No campo cardiovascular, Ambrosetti *et al.* (2022) demonstraram que protocolos de reabilitação cardíaca aplicados em pacientes pós-COVID favoreceram melhora da capacidade aeróbica, maior tolerância ao esforço e recuperação funcional mais eficiente, reforçando o papel do exercício físico como estratégia terapêutica multissistêmica⁶². Embora os desfechos funcionais sejam os mais frequentemente descritos na literatura, revisões mais recentes também passaram a discutir alterações laboratoriais observadas durante o processo reabilitacional. A revisão publicada por *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* destacou que parte dos pacientes submetidos a programas supervisionados de exercício apresentou redução progressiva de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa, IL-6 e TNF- α , sugerindo potencial modulação da inflamação residual persistente após a infecção por SARS-CoV-2⁶³.

As respostas ao exercício físico podem variar de acordo com condições clínicas prévias, como gravidade da infecção inicial, presença de comorbidades, tempo de recuperação e histórico de lesão orgânica, especialmente renal e cardiovascular. Pacientes com maior carga inflamatória residual tendem a apresentar maior variabilidade de resposta durante o processo reabilitacional⁶⁴.

Os benefícios do exercício físico sobre parâmetros respiratórios e funcionais em indivíduos pós-COVID-19 encontram-se relativamente bem estabelecidos na literatura. Entretanto, permanecem lacunas quanto aos seus efeitos sobre biomarcadores renais e imunológicos, especialmente em estudos prospectivos que avaliem essas respostas de forma integrada ao longo de programas estruturados de reabilitação.

Dessa forma, o referencial teórico evidencia que a COVID-19 pode desencadear alterações persistentes da função renal e da resposta imunológica, enquanto o exercício físico supervisionado desponta como uma estratégia terapêutica promissora para a recuperação desses pacientes. Contudo, ainda são limitadas as evidências que demonstrem, de maneira integrada, os efeitos dessa intervenção sobre biomarcadores renais e inflamatórios. Essa lacuna científica fundamenta a realização da presente pesquisa, apresentada nos capítulos subsequentes.

6 OBJETIVOS

O presente estudo foi desenvolvido com o propósito de investigar os efeitos de um programa supervisionado de exercício físico sobre parâmetros relacionados à função renal e à resposta imune em indivíduos previamente diagnosticados com COVID-19. Para atender a esse propósito, foram estabelecidos os seguintes objetivos.

6.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os efeitos de um programa supervisionado de exercício físico sobre parâmetros relacionados à função renal e à resposta imune em indivíduos previamente diagnosticados com COVID-19.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos do programa supervisionado de exercício físico sobre parâmetros da função renal por meio da análise dos níveis séricos de ureia e creatinina, bem como do pH urinário, antes e após a intervenção.
- Avaliar o comportamento dos biomarcadores inflamatórios IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- β , IFN- γ e TNF- α nos momentos pré e pós-intervenção.
- Comparar os parâmetros bioquímicos e imunológicos obtidos antes e após o protocolo de exercício físico supervisionado.
- Investigar a resposta integrada entre marcadores relacionados à função renal e à resposta imune após a intervenção, considerando os efeitos do exercício físico supervisionado no processo de reabilitação pós-COVID-19.

7 MATERIAL E MÉTODOS

Este capítulo descreve os procedimentos metodológicos adotados para o desenvolvimento desta investigação, contemplando o delineamento do estudo, os critérios de seleção dos participantes, os protocolos de avaliação, a intervenção por meio do programa supervisionado de exercício físico, os procedimentos laboratoriais, a análise estatística e os aspectos éticos. A organização metodológica apresentada visa assegurar a reprodutibilidade da pesquisa e a adequada compreensão das etapas que conduziram à obtenção dos resultados.

7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo caracteriza-se como prospectivo, longitudinal, de braço único, com delineamento quase experimental, desenvolvido para avaliar os efeitos de um programa supervisionado de exercício físico sobre parâmetros relacionados à função renal e à resposta imune em indivíduos previamente diagnosticados com COVID-19.

As avaliações foram realizadas em dois momentos, antes e após a intervenção, permitindo comparar as alterações observadas ao longo do período de acompanhamento. O protocolo de exercício físico foi conduzido durante 12 semanas, com sessões supervisionadas três vezes por semana, em dias alternados.

A pesquisa foi desenvolvida ao longo do ano de 2021, no contexto de um projeto de reabilitação pós-COVID-19, envolvendo indivíduos previamente diagnosticados com a doença e considerados aptos para participação no protocolo de exercício físico supervisionado, conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos no estudo.

A sequência metodológica adotada nesta investigação é apresentada na Figura 2, que sintetiza as etapas do delineamento experimental, desde o recrutamento dos participantes até a conclusão do protocolo de intervenção e das avaliações pós-intervenção.

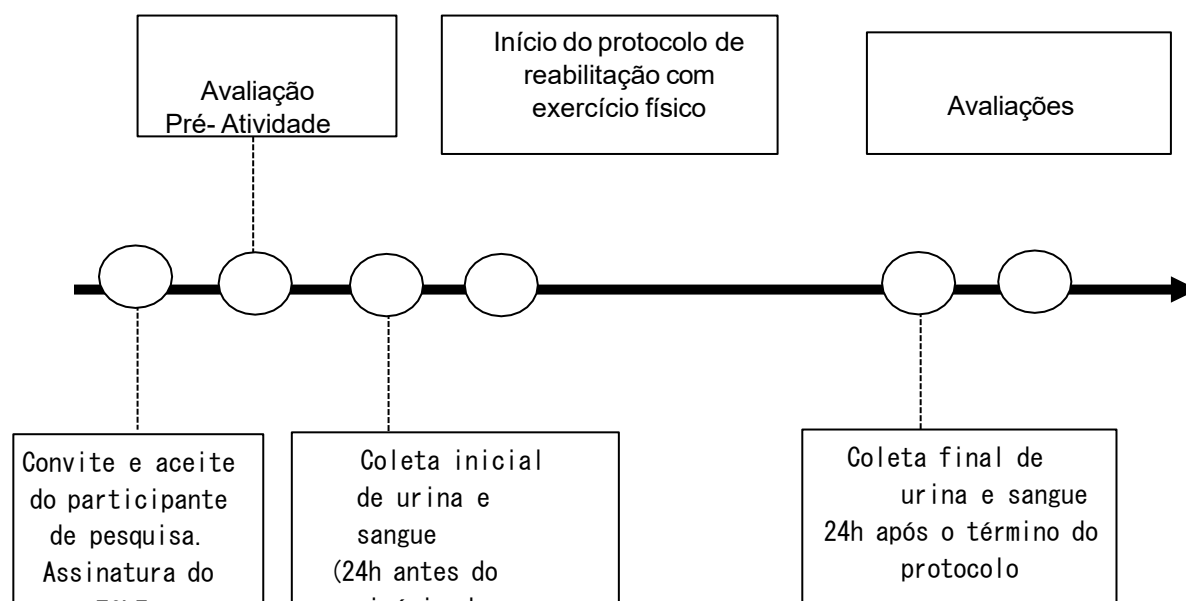


Figura 2: Fluxo temporal das etapas do estudo de reabilitação com exercício físico em pacientes pós-COVID-19

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Conforme apresentado na Figura 2, o fluxo da pesquisa iniciou-se com o recrutamento dos participantes, aceite para participação no estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Posteriormente, os voluntários foram submetidos à avaliação clínica inicial e às coletas laboratoriais pré-intervenção.

Na etapa seguinte, foi iniciado o protocolo supervisionado de exercício físico, desenvolvido ao longo de 12 semanas, conforme os parâmetros estabelecidos nesta pesquisa. Após a conclusão da intervenção, os participantes foram novamente avaliados e submetidos às coletas laboratoriais finais, permitindo a comparação dos parâmetros obtidos nos momentos pré e pós-intervenção. A organização cronológica dessas etapas possibilitou maior controle sobre os momentos de avaliação, intervenção e coleta de dados, contribuindo para a uniformidade metodológica e para a consistência analítica dos resultados obtidos.

7.2 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

Antes do início da coleta de dados e da aplicação do protocolo de exercício físico, o presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi (São Paulo/SP), sendo aprovado conforme Parecer nº 4.637.625, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 45169821.5.0000.5492, em conformidade com os princípios estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes foram

previamente esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa, procedimentos metodológicos, potenciais riscos e benefícios, formalizando sua participação mediante assinatura do TCLE.

Os dados clínicos, laboratoriais e pessoais coletados durante a pesquisa foram armazenados em ambiente seguro, com acesso restrito exclusivamente à equipe autorizada, respeitando os princípios de confidencialidade, anonimização das informações e os dispositivos previstos na Lei nº 13.709/2018 (Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais). Ao término da investigação, os participantes receberam devolutiva individual dos resultados obtidos, realizada de forma reservada e acompanhada pela equipe responsável, assegurando transparência científica e respeito à autonomia dos voluntários.

7.3 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

O recrutamento e a seleção dos voluntários foram conduzidos de forma padronizada, com o objetivo de garantir que a amostra fosse composta por participantes que atendessem aos critérios metodológicos estabelecidos para o estudo. Esse processo compreendeu as etapas de divulgação da pesquisa, triagem inicial e verificação dos critérios de elegibilidade, conforme descrito nos tópicos a seguir.

7.3.1 Recrutamento e divulgação da pesquisa

Os voluntários foram recrutados por meio das redes sociais, canais oficiais da Universidade Anhembi Morumbi (UAM) e instituições parceiras vinculadas ao projeto de reabilitação pós-COVID-19. Após a manifestação de interesse, os potenciais participantes foram encaminhados para as etapas subsequentes de triagem e verificação dos critérios de elegibilidade estabelecidos pela pesquisa.

7.3.2 Critérios de Elegibilidade

Para participação no presente estudo, foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 85 anos, previamente diagnosticados com COVID-19 por meio de teste RT-PCR, teste rápido de antígeno ou outro exame validado para confirmação da infecção por SARS-CoV-2. Foram considerados elegíveis

participantes que apresentaram manifestações clínicas leves, moderadas ou graves durante a fase aguda da doença, independentemente da necessidade de hospitalização, desde que estivessem clinicamente aptos para participar do programa de reabilitação física supervisionada.

Foram classificados como casos leves/moderados os indivíduos que apresentaram sintomas como tosse seca, coriza, odinofagia, dores corporais difusas e hipertermia persistente, sem necessidade de suporte hospitalar. Foram classificados como casos graves os participantes que apresentaram hipoxemia ($SpO_2 \leq 93\%$), necessidade de internação hospitalar e/ou suporte ventilatório invasivo ou não invasivo durante a fase aguda da infecção.

Foram excluídos indivíduos com diagnóstico prévio de doença renal crônica, histórico de transplante renal, nefrectomia prévia, terapia renal substitutiva em curso ou condições clínicas que impossibilitassem a participação segura no protocolo de exercício físico.

7.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Ao término do processo de recrutamento, triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram inicialmente incluídos participantes vinculados ao programa de reabilitação pós-COVID-19 desenvolvido pela Universidade Anhembi Morumbi em parceria com a Universidade Federal de São Paulo. Para a presente tese, foi realizado um recorte analítico específico, sendo incluídos exclusivamente os participantes que apresentaram dados laboratoriais completos e pareados nos momentos pré e pós-intervenção referentes aos marcadores renais e imunológicos analisados.

Após a verificação da integridade dos bancos de dados e exclusão de registros incompletos, perdas de seguimento e ausência de pareamento entre avaliações, a amostra final analisada foi composta por 23 participantes, podendo ocorrer variações pontuais conforme a disponibilidade de determinados marcadores laboratoriais específicos.

Os dados de caracterização amostral foram coletados após a assinatura do TCLE, incluindo variáveis sociodemográficas, antropométricas e clínicas, como idade, sexo, massa corporal, estatura e índice de massa corporal. A caracterização da amostra contemplou variáveis sociodemográficas, antropométricas e clínicas, cuja

análise foi planejada por meio de média e desvio-padrão para variáveis contínuas e frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas, conforme o delineamento metodológico do estudo.

7.5 PROCESSO DE APRESENTAÇÃO E ASSINATURA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Após a etapa de recrutamento, triagem inicial e confirmação dos critérios de elegibilidade, os participantes considerados aptos foram convidados formalmente a integrar o estudo.

Nessa fase, os pesquisadores apresentaram individualmente os objetivos da investigação, os procedimentos metodológicos, as etapas do protocolo de exercício físico supervisionado, a realização das coletas laboratoriais e os possíveis riscos e benefícios relacionados à participação no estudo.

O TCLE foi disponibilizado em linguagem acessível, assegurando aos voluntários tempo adequado para leitura integral do documento, esclarecimento de dúvidas e livre decisão quanto à participação. Após o aceite voluntário, o termo foi assinado em duas vias, permanecendo uma com o participante e outra arquivada pela equipe responsável pela pesquisa.

Foi garantido aos participantes o direito de desistência em qualquer etapa do estudo, sem prejuízo ao acompanhamento oferecido pelo programa de reabilitação pós-COVID-19. Todos os procedimentos seguiram os princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

7.6 PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO

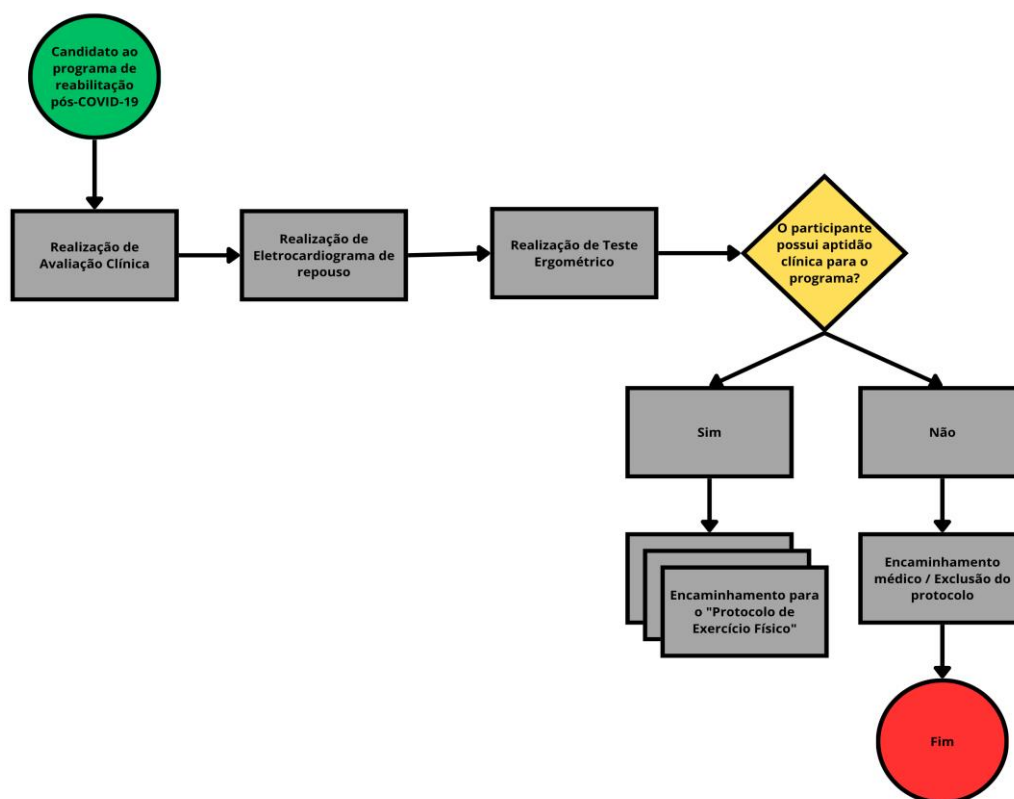
O protocolo de exercício físico foi desenvolvido no Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), campus São José dos Campos, como parte do programa institucional de reabilitação de indivíduos pós-COVID-19. A intervenção foi conduzida durante 12 semanas, contemplando etapas sequenciais de triagem clínica, aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado e seleção da amostra utilizada nas análises da presente tese.

As sessões foram realizadas três vezes por semana, em dias alternados, com

duração aproximada de 60 minutos cada, sendo conduzidas por fisioterapeutas e profissionais de educação física capacitados para o acompanhamento de indivíduos em reabilitação pós-COVID-19. A intervenção foi planejada para promover recuperação funcional progressiva, respeitando as limitações clínicas individuais e minimizando possíveis riscos cardiovasculares, respiratórios e metabólicos durante o processo de reabilitação.

O protocolo incluiu exercícios aeróbicos, exercícios resistidos e alongamentos, organizados de forma progressiva e individualizada, conforme recomendações internacionais para reabilitação de pacientes pós-COVID-19⁶⁵.

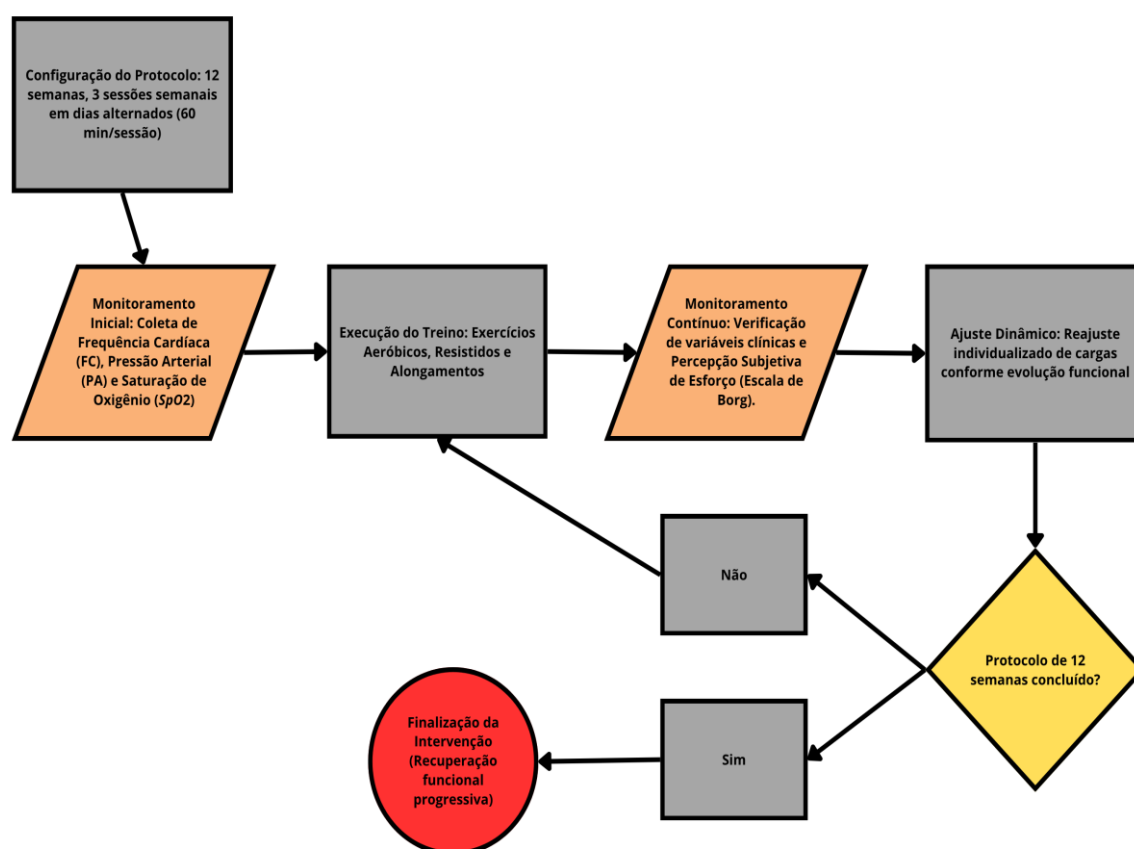
Antes do início do programa de exercícios, todos os participantes foram submetidos a uma etapa de triagem destinada à verificação da aptidão clínica para participação segura na intervenção. Essa etapa compreendeu avaliação clínica, eletrocardiograma de repouso e teste ergométrico, permitindo identificar os indivíduos aptos ao programa e aqueles que necessitavam de encaminhamento médico ou exclusão do protocolo. O processo de triagem e definição da aptidão clínica está sintetizado no Fluxograma 1.



Fluxograma 1: Processo de triagem e avaliação da aptidão clínica dos participantes antes do início do programa de exercício físico supervisionado.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

Após a confirmação da aptidão clínica, os participantes iniciaram o protocolo de exercício físico supervisionado, desenvolvido ao longo de 12 semanas. Durante todas as sessões foram monitoradas variáveis clínicas, incluindo frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio e percepção subjetiva de esforço, permitindo ajustes individualizados das cargas de treinamento conforme a evolução funcional de cada participante. A sequência das etapas que compõem o protocolo de intervenção, desde o monitoramento inicial até a conclusão das 12 semanas de reabilitação, encontra-se apresentada no Fluxograma 2.

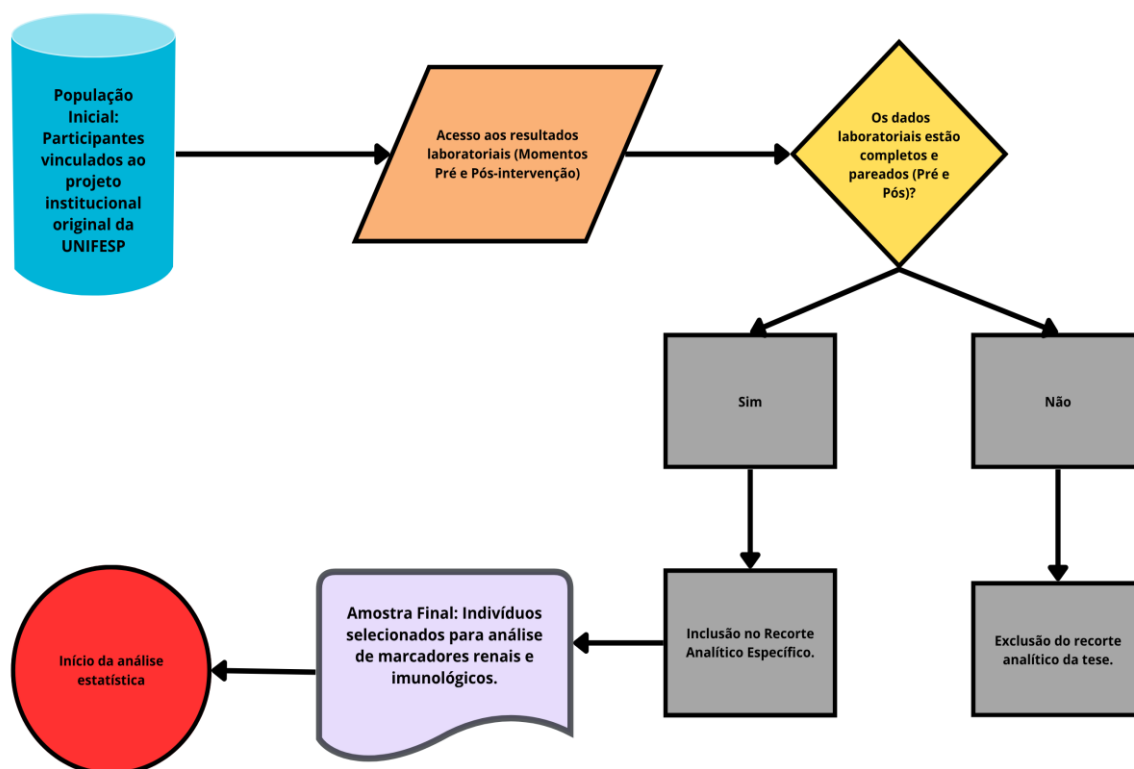


Fluxograma 2: Etapas do protocolo de exercício físico supervisionado desenvolvido durante as 12 semanas de intervenção.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

O programa institucional original contemplou um número ampliado de participantes vinculados ao programa de reabilitação pós-COVID-19. Entretanto, para a presente tese foi realizado um recorte analítico específico, incluindo exclusivamente indivíduos que apresentaram dados laboratoriais completos e pareados nos momentos pré e pós-intervenção, utilizados nas análises dos marcadores renais e

imunológicos. O processo de seleção da amostra analisada, desde o acesso aos resultados laboratoriais até a definição dos participantes incluídos no recorte analítico desta investigação, está representado no Fluxograma 3.



Fluxograma 3: Processo de seleção da amostra utilizada nas análises dos marcadores renais e imunológicos da presente tese.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

Dessa forma, os procedimentos metodológicos adotados permitiram padronizar todas as etapas da intervenção, assegurar o monitoramento clínico durante o programa de exercícios e garantir que as análises laboratoriais fossem realizadas exclusivamente com participantes que apresentavam informações completas e pareadas entre os momentos pré e pós-intervenção. Os componentes específicos do treinamento físico e os parâmetros de progressão das cargas são apresentados nos subitens subsequentes.

7.6.1 Avaliação pré-atividade física

Antes do início do protocolo de exercício físico, todos os participantes foram

submetidos à avaliação médica clínica para verificação das condições gerais de saúde e identificação de possíveis contraindicações à prática de exercício físico supervisionado. Nessa etapa, foram realizados eletrocardiograma de repouso, teste ergométrico e avaliação das condições cardiorrespiratórias e da função pulmonar dos voluntários.

Esses procedimentos foram conduzidos pelo médico Dr. Claudio Ricardo Frison, profissional vinculado ao projeto de pesquisa, conforme documentação comprobatória apresentada em anexo, garantindo maior segurança clínica para o início da intervenção e adequada triagem dos participantes aptos ao protocolo reabilitacional.

7.6.2 Descrição do protocolo envolvendo a atividade física

O programa de exercício físico teve duração total de 12 semanas, com frequência de três sessões semanais realizadas em dias alternados, totalizando aproximadamente 60 minutos por sessão.

Cada sessão foi composta por cinco minutos de aquecimento inicial, cinco minutos de alongamento, vinte minutos de exercício aeróbico contínuo em intensidade moderada, vinte minutos de exercício resistido em intensidade moderada e dez minutos destinados ao desaquecimento, incluindo alongamentos e recuperação progressiva, conforme ilustrado na Figura 2.

O treinamento aeróbico foi realizado em esteira ergométrica ou bicicleta ergométrica, de acordo com a preferência e adaptação clínica de cada participante. A intensidade inicial foi estabelecida em aproximadamente 60% da frequência cardíaca máxima, com progressão gradual de 2% por semana, respeitando a tolerância individual e os critérios de segurança previamente estabelecidos⁶⁶.

O treinamento resistido foi conduzido em intensidade moderada, com cargas ajustadas individualmente de acordo com a capacidade funcional, a tolerância ao esforço e a evolução clínica de cada participante ao longo do programa de reabilitação. Foram realizadas quatro séries de 10 a 15 repetições, sendo o número de repetições ajustado individualmente conforme a capacidade funcional e a resposta ao exercício, mantendo-se a execução dentro da intensidade moderada proposta, com intervalo de um minuto entre as séries. Os exercícios resistidos incluíram supino reto, puxador alto, elevação lateral, extensão de joelhos, flexão de joelhos e elevação

plantar, selecionados com o objetivo de promover fortalecimento muscular global e melhora funcional dos participantes durante o processo de reabilitação pós COVID-19⁶⁷.

7.6.3 Proteção ao participante de pesquisa e garantia da integridade física

Em razão da realização de exercício físico supervisionado em indivíduos pós-COVID-19, foram adotadas medidas assistenciais voltadas à preservação da integridade física dos participantes durante todas as etapas presenciais do estudo. As atividades ocorreram nas dependências do Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da UNIFESP, campus São José dos Campos, em ambiente preparado para o atendimento de eventuais intercorrências clínicas.

Durante a intervenção, foram monitoradas frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio e percepção subjetiva de esforço, permitindo ajustes imediatos na prescrição do exercício sempre que necessário.

O laboratório contou com suporte de profissionais habilitados para atendimento inicial de urgência e primeiros socorros. Situações que demandassem assistência médica especializada seriam encaminhadas aos serviços de saúde competentes.

7.6.4 Justificativa da não utilização de placebo

O presente estudo foi delineado como uma investigação prospectiva de braço único, voltada à avaliação dos efeitos de um protocolo supervisionado de exercício físico em indivíduos pós-COVID-19.

Considerando a natureza não farmacológica da intervenção proposta, não houve aplicabilidade metodológica para utilização de placebo. Adicionalmente, a privação de uma estratégia reabilitacional potencialmente benéfica em indivíduos com limitações funcionais persistentes após a infecção por SARS-CoV-2 poderia gerar implicações éticas relevantes.

Dessa forma, optou-se pela avaliação intraindividual dos participantes, por meio da comparação entre os momentos pré e pós-intervenção, estratégia considerada compatível com os objetivos clínicos e com o delineamento metodológico adotado.

7.7 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

A obtenção das amostras biológicas constituiu uma etapa fundamental do protocolo experimental, permitindo a realização das análises bioquímicas e imunológicas propostas neste estudo. Para garantir a qualidade e a confiabilidade dos resultados, foram adotados procedimentos padronizados de coleta, processamento e armazenamento das amostras, conforme descrito nos itens a seguir.

7.7.1 Coleta das amostras

Foram coletadas amostras de sangue periférico e urina dos participantes, seguindo protocolos padronizados de coleta, acondicionamento, transporte e processamento laboratorial.

Os procedimentos foram realizados nas dependências do Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da Universidade Anhembi Morumbi, em ambiente apropriado para manipulação de material biológico e em conformidade com as normas de biossegurança vigentes.

7.7.2 Processamento e armazenamento

Após a coleta, as amostras foram devidamente identificadas, processadas e armazenadas conforme as exigências técnicas específicas de cada análise laboratorial subsequente.

7.7.3 Urina

As amostras urinárias foram coletadas em dois momentos do estudo: antes do início do protocolo de exercício físico e no dia subsequente ao término da intervenção, sempre no período matutino.

Previamente à coleta, os participantes receberam orientações padronizadas quanto aos procedimentos de higiene e às técnicas adequadas para redução do risco de contaminação da amostra. As instruções incluíram a realização de higiene da região genital, o descarte do primeiro jato urinário e a coleta do jato médio diretamente em recipiente estéril, conforme protocolo adotado pelo laboratório responsável. Foi adotada a coleta de urina de jato médio, utilizando recipientes estéreis apropriados

para análise laboratorial. Após esse procedimento, as amostras foram devidamente identificadas e encaminhadas para processamento de acordo com os protocolos definidos pelo laboratório responsável.

7.7.4 Sangue

As amostras sanguíneas foram obtidas após jejum mínimo de três horas, por meio de punção venosa periférica, para determinação dos níveis séricos de ureia, creatinina e das citocinas pró e anti-inflamatórias avaliadas no estudo. Foram coletados 10 mL de sangue por participante, distribuídos entre os momentos previamente definidos no protocolo experimental.

Após a coleta, as amostras foram acondicionadas em tubos apropriados para cada análise, identificadas individualmente e encaminhadas ao laboratório para processamento. Em seguida, foram centrifugadas conforme protocolo laboratorial e armazenadas em condições adequadas até a realização das análises bioquímicas e imunológicas.

Os procedimentos de coleta foram realizados por profissional de enfermagem regularmente habilitado, integrante da equipe do Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício. Após a coleta, o material biológico foi devidamente identificado e encaminhado para processamento laboratorial conforme os protocolos técnicos estabelecidos para cada análise.

7.7.5 Local de coleta e armazenamento das amostras

As coletas biológicas e o atendimento presencial aos participantes foram realizados nas dependências do Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), campus São José dos Campos, localizado na cidade de São José dos Campos – SP, em ambiente destinado exclusivamente às atividades de pesquisa clínica e laboratorial.

Após a coleta, as amostras foram devidamente identificadas e encaminhadas para processamento em área laboratorial específica, estruturada para atender aos requisitos técnicos, sanitários e de biossegurança aplicáveis à pesquisa biomédica.

As amostras que exigiam refrigeração imediata foram acondicionadas em recipientes térmicos apropriados e posteriormente armazenadas sob temperatura

controlada de 4°C. Os materiais destinados ao armazenamento prolongado foram mantidos em freezer a -86°C, conforme os protocolos laboratoriais estabelecidos para preservação da estabilidade biológica.

As análises laboratoriais foram realizadas dentro do período previamente estabelecido no protocolo da pesquisa. As amostras remanescentes permaneceram sob custódia institucional e foram posteriormente descartadas conforme as normas de biossegurança vigentes e as determinações éticas aprovadas para o estudo.

7.8 AVALIAÇÕES

Após o processamento das amostras biológicas, foram realizadas análises laboratoriais destinadas à investigação dos marcadores relacionados à função renal e à resposta inflamatória dos participantes.

As avaliações contemplaram exames urinários, dosagens bioquímicas séricas e quantificação de citocinas pró e anti-inflamatórias, conforme os procedimentos analíticos específicos descritos nos subitens subsequentes.

7.8.1 *Urina tipo I*

A análise de urina tipo I foi realizada por meio de tiras reagentes para identificação de parâmetros físico-químicos e elementos urinários relacionados à função renal. Foram avaliados os seguintes componentes: sangue, bilirrubina, urobilinogênio, corpos cetônicos, proteínas, nitrito, glicose, leucócitos, ácido ascórbico, densidade urinária e pH.

7.8.2 *Ureia e creatinina*

Após a coleta sanguínea, as amostras foram submetidas à centrifugação a 900G para separação de plasma e soro. Em seguida, as dosagens de ureia e creatinina foram realizadas por método espectrofotométrico com utilização de kits laboratoriais da Labtest®, seguindo os protocolos técnicos estabelecidos pelo fabricante.

7.8.3 Citocinas pró e anti-inflamatórias

As concentrações de IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- β , IFN- γ e TNF- α foram determinadas em amostras de urina e soro dos participantes por meio da técnica de Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), utilizando kits DuoSet® (R&D Systems, Estados Unidos). As análises foram conduzidas conforme os protocolos técnicos padronizados pelo fabricante, e as leituras das amostras foram realizadas em multileitora SpectraMax i3 (Molecular Devices, Estados Unidos).

7.9 DESCARTE DE MATERIAL BIOLÓGICO

Os materiais biológicos coletados durante a pesquisa permaneceram armazenados sob condições controladas pelo período máximo de três meses, conforme previsto no protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi (Parecer nº 4.637.625).

Após esse período, as amostras remanescentes foram descartadas por serviço especializado no gerenciamento de resíduos biológicos, em conformidade com as normas institucionais de biossegurança e com a legislação sanitária vigente. O procedimento adotado garantiu o manejo adequado dos resíduos biológicos gerados durante a pesquisa, assegurando segurança sanitária e responsabilidade ambiental.

7.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism versão 9.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Inicialmente, a distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de normalidade de Shapiro–Wilk, considerado apropriado para amostras reduzidas e amplamente utilizado em pesquisas biomédicas.

A estratégia estatística foi definida individualmente para cada variável analisada, considerando os resultados obtidos no teste de normalidade. A Tabela 1 apresenta a classificação das variáveis quanto à distribuição dos dados e o teste estatístico empregado nas comparações entre os momentos pré e pós-intervenção.

As variáveis que atenderam aos pressupostos de normalidade foram analisadas pelo teste *t* pareado, enquanto aquelas que não apresentaram distribuição normal foram analisadas pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

Tabela 1: **Estratégia estatística adotada para a análise das variáveis avaliadas no estudo.**

Variável	Distribuição dos dados*	Teste estatístico empregado
Creatinina sérica	Normal	Teste t pareado
pH urinário	Normal	Teste t pareado
IL-1 β	Não normal	Teste de Wilcoxon
IL-1RA	Não normal	Teste de Wilcoxon
IL-2	Não normal	Teste de Wilcoxon
IL-6	Não normal	Teste de Wilcoxon
IL-10	Não normal	Teste de Wilcoxon
IFN- β	Não normal	Teste de Wilcoxon
IFN- γ	Não normal	Teste de Wilcoxon
TNF- α	Não normal	Teste de Wilcoxon

Fonte: Elaborado pelo autor. 2026.

* Classificação das variáveis baseada nos resultados do teste de normalidade de Shapiro–Wilk realizado previamente à análise estatística.

Os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão para variáveis paramétricas e mediana com intervalo interquartil para variáveis não paramétricas. Adicionalmente, foram calculadas medidas de tamanho de efeito, conforme os testes estatísticos empregados, acompanhadas de intervalos de confiança de 95%, com o objetivo de ampliar a interpretação clínica dos achados. O nível de significância adotado para todas as análises foi de $p < 0,05$.

7.11 DEVOLUÇÃO DE RESULTADOS AO PARTICIPANTE DE PESQUISA E PROTEÇÃO DE DADOS

Ao término da pesquisa, foi realizada a devolutiva individual dos resultados aos participantes, em conformidade com as determinações do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi (Parecer nº 4.637.625) e com os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510/2016.

A devolutiva ocorreu de forma individualizada e presencial, em ambiente reservado nas dependências da Universidade Anhembi Morumbi, oportunidade em que os participantes receberam esclarecimentos sobre os resultados obtidos.

No que se refere à proteção de dados, todas as informações coletadas durante o estudo foram tratadas em conformidade com a Lei nº 13.709/2018 — Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). O acesso aos dados foi restrito exclusivamente à equipe de pesquisa autorizada, sendo adotadas medidas para garantir confidencialidade, sigilo das informações e preservação da identidade dos participantes.

7.11.1 Cálculo do Tamanho Amostral e Poder Estatístico

O dimensionamento amostral adequado constitui etapa relevante para assegurar validade estatística e reprodutibilidade dos resultados em pesquisas quantitativas. Amostras insuficientes podem comprometer o poder estatístico do estudo, aumentando a probabilidade de erro tipo II, enquanto amostras excessivamente amplas podem resultar em uso desnecessário de recursos científicos e operacionais⁶⁸.

O cálculo do tamanho amostral tradicional considera parâmetros como nível de significância (α), poder estatístico ($1-\beta$) e magnitude do efeito esperada, estimada a partir de estudos prévios ou dados piloto. Esses elementos auxiliam na definição do número mínimo de participantes necessários para detecção de diferenças estatisticamente significativas em investigações clínicas e biomédicas⁶⁹.

No presente estudo, foi realizada análise estatística considerando as características específicas do delineamento prospectivo de braço único, com comparações pareadas entre os momentos pré e pós-intervenção. Para as variáveis com distribuição paramétrica foram utilizados testes paramétricos para medidas dependentes, enquanto variáveis não paramétricas foram analisadas por testes equivalentes para dados pareados.

Embora o projeto institucional de reabilitação pós-COVID-19 tenha inicialmente contemplado um número ampliado de participantes distribuídos conforme a gravidade clínica da infecção, a presente tese correspondeu a um recorte analítico específico desse banco de dados.

Dessa forma, não foram utilizados os dados totais dos participantes inicialmente recrutados, sendo incluídos exclusivamente os indivíduos que apresentavam dados laboratoriais completos e pareados para os marcadores renais e imunológicos avaliados nos momentos pré e pós-intervenção.

A amostra final analisada foi composta por aproximadamente 23 participantes, podendo apresentar pequenas variações conforme o marcador laboratorial investigado, em decorrência da disponibilidade de dados completos para cada variável.

Por se tratar de um recorte analítico de um banco de dados previamente constituído, não foi possível realizar o cálculo retrospectivo do poder estatístico (post

hoc), conforme sugerido durante o processo de avaliação, uma vez que as informações necessárias para sua reprodução não estavam integralmente disponíveis no momento da elaboração desta tese. Dessa forma, optou-se por apresentar de forma transparente as características da amostra efetivamente analisada, reconhecendo essa condição como uma limitação metodológica do estudo.

Assim, a composição amostral desta investigação buscou conciliar rigor metodológico, viabilidade operacional e consistência analítica, respeitando as particularidades do desenho do estudo e a disponibilidade real de dados válidos para análise.

7.11.2 Tratamento de perdas e dados faltantes

O tratamento de perdas amostrais e dados faltantes foi conduzido de forma criteriosa, considerando as particularidades do banco de dados utilizado nesta investigação. O projeto institucional original de reabilitação pós-COVID-19 contemplou um número ampliado de participantes. Entretanto, para a presente tese foram incluídos exclusivamente os indivíduos que apresentavam informações laboratoriais completas e pareadas nos momentos pré e pós-intervenção para os desfechos renais e imunológicos analisados.

Registros com ausência de informações essenciais, perdas de seguimento ou inconsistências laboratoriais que inviabilizassem a comparação longitudinal foram excluídos das análises específicas. Não foram realizados procedimentos de imputação estatística de dados ausentes, uma vez que essa estratégia poderia introduzir estimativas artificiais em variáveis laboratoriais diretamente relacionadas aos desfechos primários do estudo.

Dessa forma, foi adotada análise baseada em casos completos (*complete-case analysis*), abordagem metodológica amplamente utilizada em estudos clínicos quando o objetivo é preservar maior consistência analítica em bases com perdas pontuais de acompanhamento⁷⁰.

7.11.3 Controle de potenciais confundidores

Em investigações clínicas envolvendo indivíduos pós-COVID-19, variáveis

clínicas e demográficas podem influenciar diretamente os desfechos laboratoriais e funcionais analisados, especialmente em relação à resposta inflamatória e à função renal.

No presente estudo, informações referentes à idade, sexo, histórico clínico, presença de comorbidades e uso de medicamentos foram registradas durante a etapa inicial de avaliação dos participantes, permitindo adequada caracterização da amostra e identificação de potenciais fatores de confusão. Considerando o delineamento longitudinal de braço único e a proposta de comparação intraindividual entre os momentos pré e pós-intervenção, parte do efeito de variáveis fixas individuais foi naturalmente reduzida pelo próprio modelo analítico adotado.

Adicionalmente, participantes com condições clínicas que poderiam comprometer diretamente a interpretação dos desfechos renais foram previamente excluídos conforme os critérios metodológicos estabelecidos nesta pesquisa. Durante a interpretação dos resultados, potenciais influências de comorbidades pré-existent, uso medicamentoso e heterogeneidade clínica residual foram consideradas como possíveis fatores intervenientes e posteriormente discutidas nas limitações do estudo⁷¹.

7.11.4 Registro da gravidade clínica prévia da COVID-19

A gravidade clínica da infecção por SARS-CoV-2 foi registrada durante a caracterização inicial dos participantes, considerando informações relacionadas ao histórico clínico da fase aguda da doença, incluindo presença de sintomas respiratórios, necessidade de hospitalização e suporte ventilatório.

Esse registro teve como finalidade contextualizar o perfil clínico da amostra e permitir interpretação mais adequada dos desfechos laboratoriais observados ao longo da pesquisa. Embora a gravidade prévia da COVID-19 tenha sido considerada como variável clínica relevante na caracterização dos participantes, não foram realizadas análises estatísticas estratificadas específicas, em razão do recorte analítico adotado nesta tese e do número final de participantes com dados laboratoriais completos. Ainda assim, essa informação foi considerada durante a interpretação clínica dos achados e discutida como possível fator interveniente na resposta renal e inflamatória observada após o protocolo de exercício físico⁷².

8 RESULTADOS

Os resultados apresentados neste capítulo referem-se à análise dos marcadores laboratoriais obtidos nos momentos pré e pós-intervenção após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em indivíduos pós-COVID-19.

Conforme descrito no capítulo metodológico, embora o projeto institucional original tenha contemplado um número ampliado de participantes, a presente investigação corresponde a um recorte analítico específico, composto exclusivamente por indivíduos que apresentaram dados laboratoriais completos e pareados para as variáveis analisadas. Em razão desse critério metodológico, o número de participantes variou de acordo com a disponibilidade de amostras válidas para cada biomarcador investigado.

Os resultados foram organizados de acordo com os desfechos estabelecidos para o estudo. Inicialmente, são apresentados os achados referentes ao desfecho primário, correspondente aos parâmetros relacionados à função renal avaliados antes e após o protocolo de exercício físico supervisionado. Na sequência, são apresentados os desfechos secundários, representados pelos biomarcadores da resposta imune e inflamatória, permitindo uma análise complementar dos efeitos da intervenção sobre os participantes avaliados.

8.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS URINÁRIOS

Foram avaliados biomarcadores inflamatórios urinários nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de investigar possíveis alterações no perfil imunológico de participantes pós-COVID-19 submetidos ao protocolo de exercício físico supervisionado durante 12 semanas.

Os biomarcadores avaliados compreenderam IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- β e IFN- γ , selecionados por sua relevância na resposta inflamatória e imunorregulatória associada ao período pós-COVID-19.

Os resultados evidenciaram comportamentos distintos entre os biomarcadores analisados, incluindo redução de citocinas pró-inflamatórias específicas, aumento de marcadores imunorregulatórios e estabilidade em determinados parâmetros avaliados.

Os achados referentes a cada biomarcador são apresentados individualmente nas subseções seguintes, acompanhados de suas respectivas análises descritivas e representações gráficas.

8.1.1 Interleucina 1-beta (IL-1 β)

A IL-1 β foi avaliada nos momentos pré e pós-intervenção para investigar possíveis alterações em seus níveis urinários após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

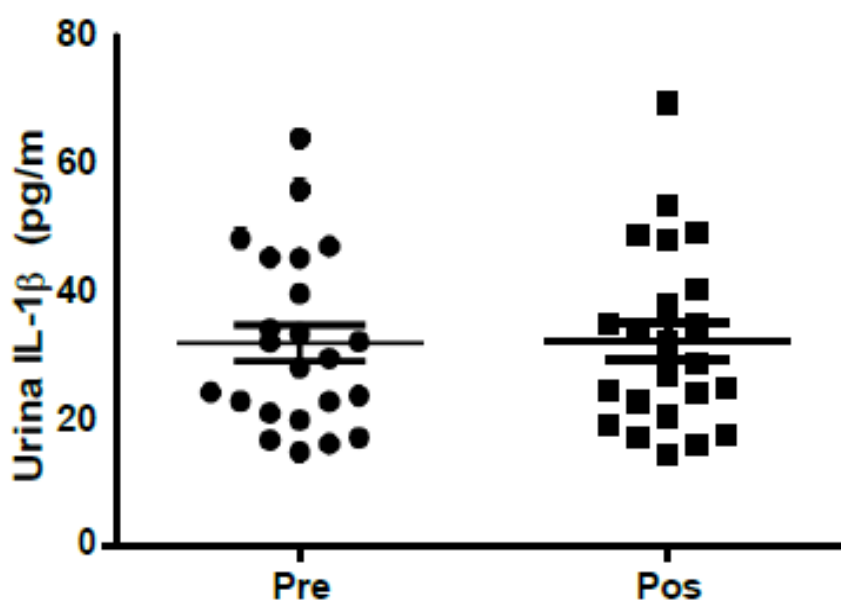


Figura 3: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-1 β em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.

A Figura 3 apresenta a distribuição dos níveis urinários de IL-1 β nos momentos pré e pós-intervenção. De forma geral, observa-se comportamento semelhante entre os dois momentos avaliados, sem evidências de alterações relevantes na distribuição dos valores após o período de intervenção. Também foi observada variabilidade individual entre os participantes avaliados, característica esperada para esse biomarcador. No conjunto dos dados apresentados, não se verificou mudança relevante no comportamento dos níveis urinários de IL-1 β após a intervenção proposta neste estudo.

8.1.2 Interleucina 1 receptor antagonista (IL-1RA)

A IL-1RA foi analisada nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações nos níveis desse biomarcador após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

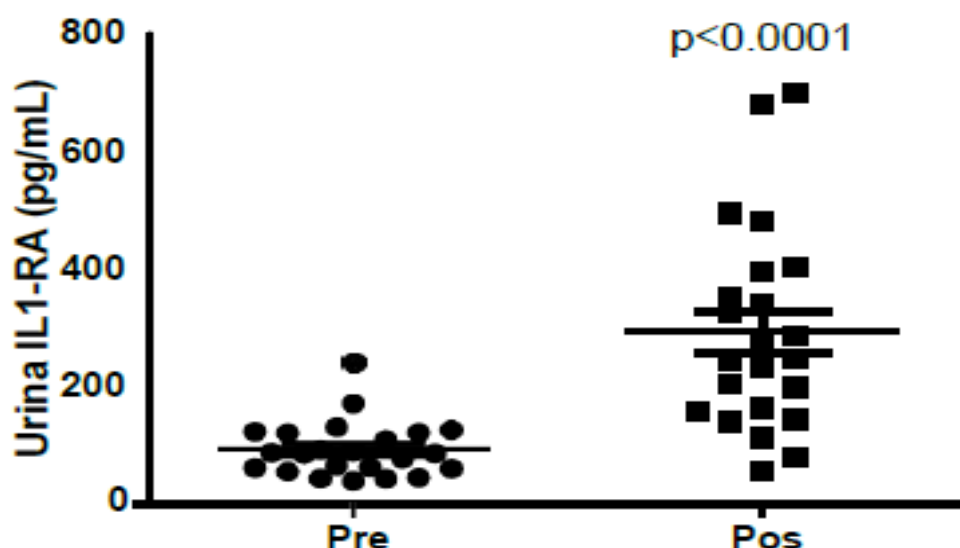


Figura 4: Efeitos do protocolo de exercício físico sobre os níveis urinários de IL-1RA em participantes pós-COVID-19.

Fonte: Dados originais da pesquisa.

A figura 4 demonstra aumento estatisticamente significativo dos níveis urinários de IL-1RA após a intervenção com exercício físico supervisionado ($p < 0,0001$). Observou-se elevação dos valores no período pós-intervenção, acompanhada por maior dispersão entre os participantes avaliados. Esses achados evidenciam aumento da concentração urinária de IL-1RA após as 12 semanas de intervenção, compatível com uma resposta imunorregulatória associada ao protocolo de exercício físico supervisionado.

8.1.3 Interleucina 2 (IL-2)

A figura abaixo demonstra que os níveis urinários de IL-2 apresentaram redução significativa após 12 semanas de intervenção com exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

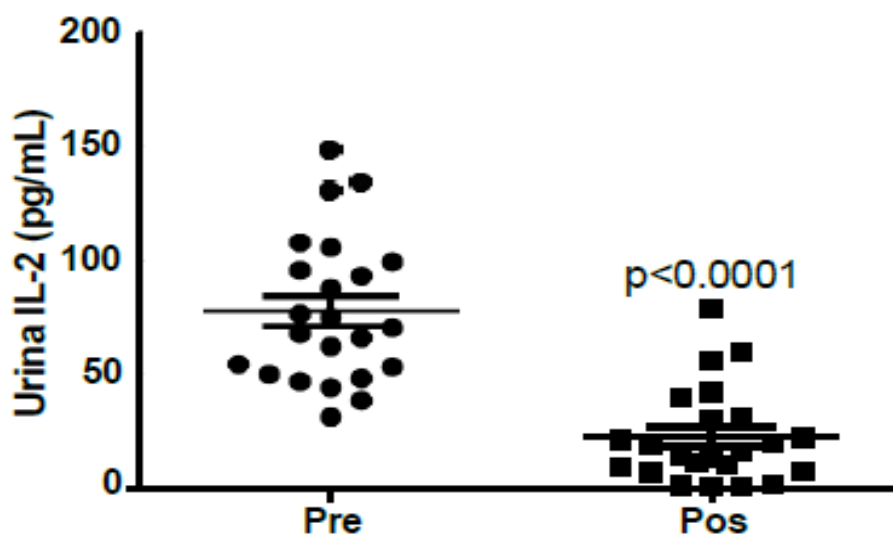


Figura 5: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-2 em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.
Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 5 demonstra redução estatisticamente significativa dos níveis urinários de IL-2 após a intervenção com exercício físico supervisionado durante 12 semanas ($p < 0,0001$). Observou-se que, no momento pré-intervenção, os participantes apresentavam concentrações mais elevadas desse biomarcador, enquanto, no período pós-intervenção, houve redução expressiva dos valores, acompanhada por menor dispersão entre os participantes avaliados. Esses achados evidenciam redução dos níveis urinários de IL-2 após a intervenção proposta no presente estudo.

8.1.4 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 foi analisada nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações nos níveis desse biomarcador após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

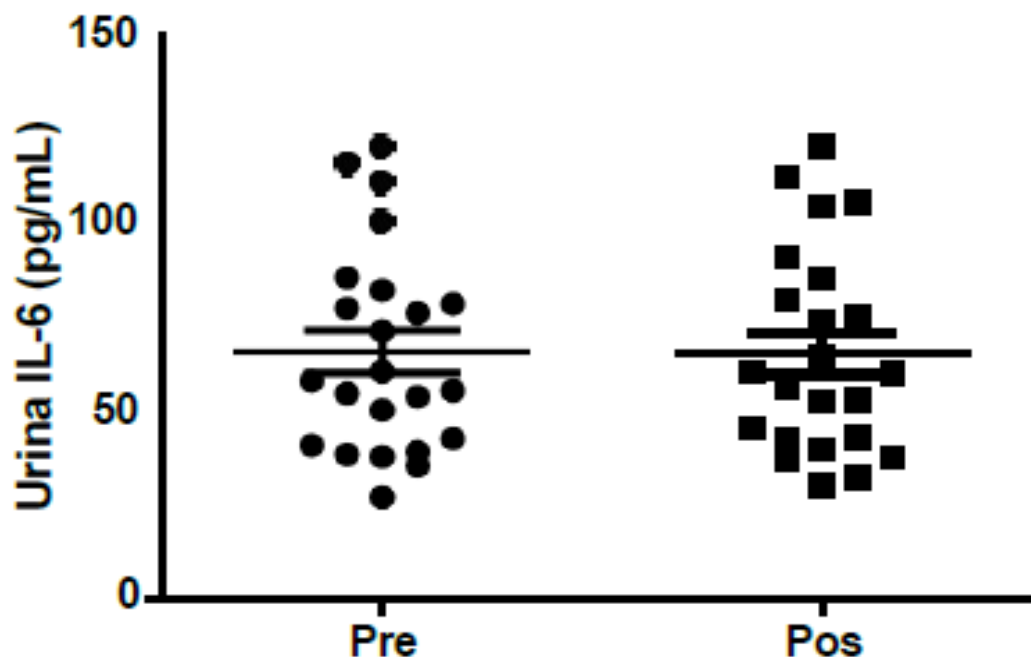


Figura 6: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-6 em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.

Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 6 demonstra que os níveis urinários de IL-6 permaneceram relativamente estáveis entre os momentos pré e pós-intervenção, não sendo observadas diferenças relevantes na distribuição dos valores após as 12 semanas de exercício físico supervisionado. Observou-se variabilidade individual entre os participantes avaliados; contudo, essa variabilidade não foi acompanhada por alterações consistentes na concentração urinária de IL-6 ao longo do período de intervenção.

8.1.5 Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 foi analisada nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

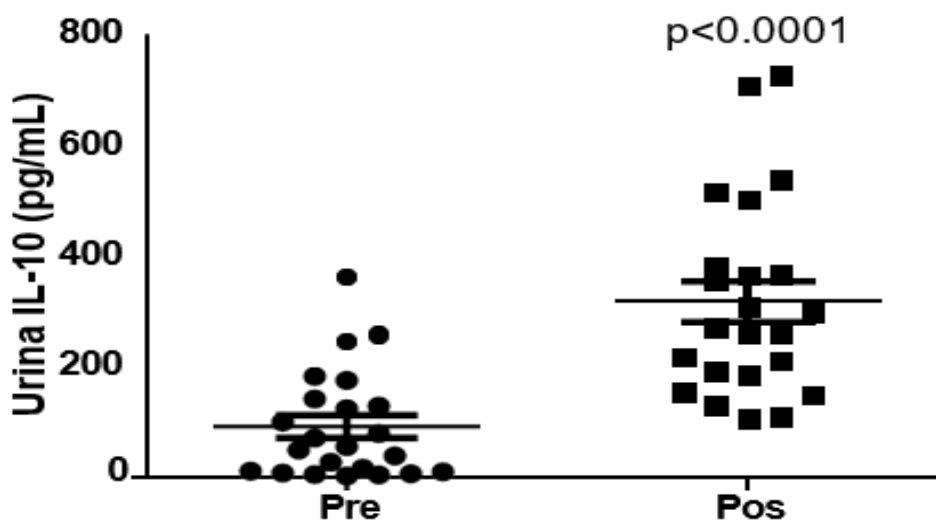


Figura 7: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IL-10 em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.
Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 7 demonstra aumento estatisticamente significativo dos níveis urinários de IL-10 após a intervenção com exercício físico supervisionado ($p < 0,0001$). Observou-se elevação das concentrações urinárias desse biomarcador no período pós-intervenção, acompanhada por maior variabilidade entre os participantes avaliados. Esses achados sugerem resposta imunorregulatória associada ao protocolo de exercício físico supervisionado.

8.1.6 Interferon gama (IFN- γ)

O IFN- γ foi analisado nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações nos níveis desse biomarcador após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

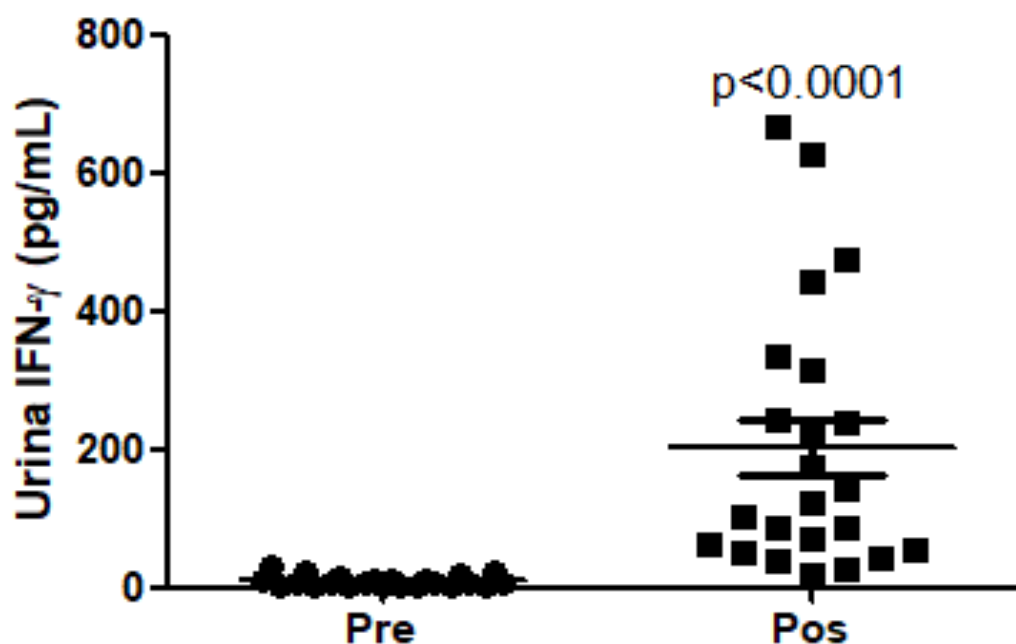


Figura 8: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IFN- γ em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.
Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 8 demonstra aumento estatisticamente significativo dos níveis urinários de IFN- γ após 12 semanas de intervenção com exercício físico supervisionado ($p < 0,0001$). Observou-se elevação expressiva das concentrações desse biomarcador no período pós-intervenção, acompanhada por maior dispersão entre os participantes avaliados.

8.1.7 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

O TNF- α foi analisado nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações nos níveis desse biomarcador após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

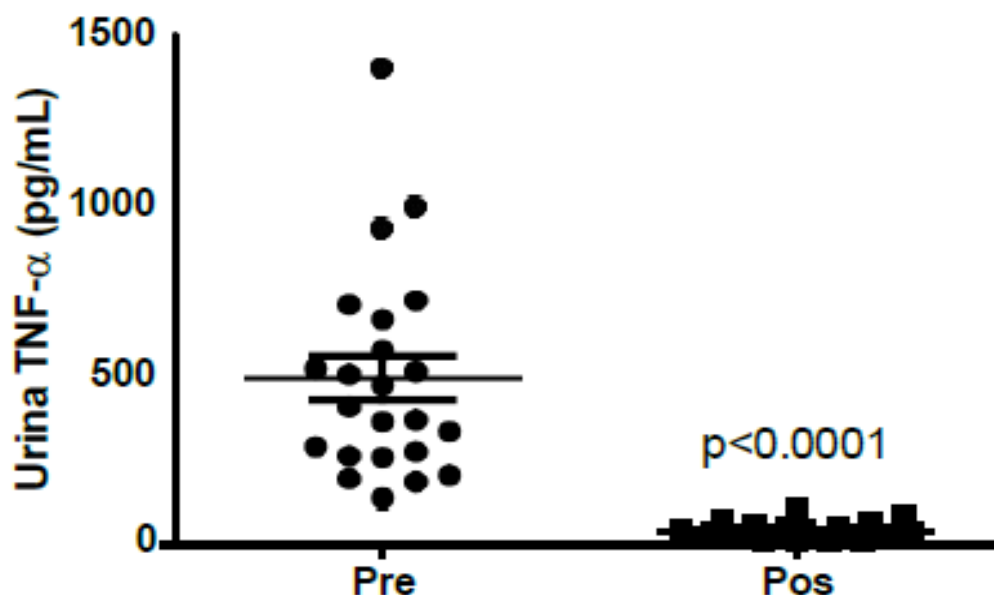


Figura 9: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de TNF- α em participantes pós-COVID-19 ($n = 23$). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.

Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 9 apresenta redução estatisticamente significativa dos níveis urinários de TNF- α após 12 semanas de exercício físico supervisionado ($p < 0,0001$). No período pré-intervenção, os participantes apresentavam concentrações mais elevadas desse biomarcador, além de maior amplitude na distribuição dos valores.

Após a intervenção, observou-se redução expressiva das concentrações urinárias de TNF- α , acompanhada por menor variabilidade entre os participantes avaliados. Esses achados evidenciam redução quantitativa dos níveis urinários de TNF- α após o protocolo proposto neste estudo.

8.1.8 Interferon beta (IFN- β)

O IFN- β foi analisado nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações nos níveis desse biomarcador após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

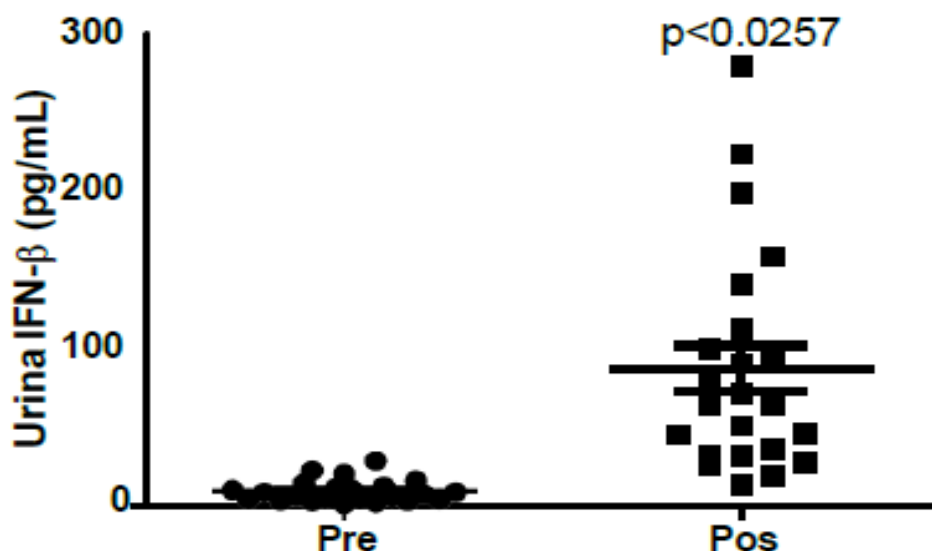


Figura 10: Efeitos da reabilitação com atividade física sobre os níveis urinários de IFN-β em participantes pós-COVID-19 (n = 23). O protocolo de reabilitação, com duração de 12 semanas, incluiu exercícios de endurance e força.
Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 10 demonstra aumento estatisticamente significativo dos níveis urinários de IFN-β após as 12 semanas de intervenção com exercício físico supervisionado ($p=0,0257$).

Observa-se que, no momento pré-intervenção, os participantes apresentavam concentrações reduzidas desse biomarcador. No período pós-intervenção, verificou-se elevação dos valores, acompanhada por maior dispersão entre os indivíduos avaliados, evidenciando variabilidade na resposta observada. Esses achados demonstram aumento dos níveis urinários de IFN-β após a intervenção proposta no presente estudo.

8.2 MARCADORES URINÁRIOS COMPLEMENTARES

Além das citocinas inflamatórias urinárias, foram avaliados marcadores complementares relacionados à função renal e ao equilíbrio metabólico dos participantes, com o objetivo de investigar possíveis alterações após o protocolo de exercício físico supervisionado em indivíduos pós-COVID-19. Os resultados desses parâmetros são apresentados nas subseções a seguir.

8.2.1 Potencial hidrogeniônico urinário (pH urinário)

O pH urinário foi analisado nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações no equilíbrio ácido-base após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado em participantes pós-COVID-19.

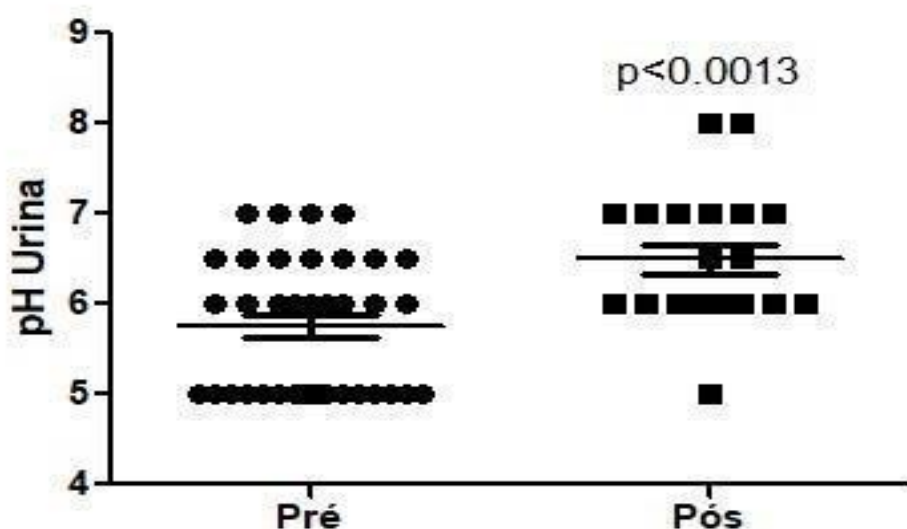


Figura 11: Alterações médias nos níveis de pH urinário antes e após a intervenção. Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Figura 11 demonstra aumento estatisticamente significativo dos valores de pH urinário entre os momentos pré e pós-intervenção, evidenciando aumento estatisticamente significativo após o protocolo de exercício físico supervisionado ($p < 0,0013$). Observou-se que, no momento pré-intervenção, os participantes apresentavam valores mais baixos de pH urinário, enquanto no período pós-intervenção verificou-se elevação desses valores, acompanhada por menor dispersão entre os participantes avaliados. Os achados evidenciam aumento dos valores de pH urinário após a intervenção.

8.2.2 Creatinina sérica

A creatinina sérica foi analisada nos momentos pré e pós-intervenção com o objetivo de verificar possíveis alterações relacionadas à função renal em participantes pós-COVID-19 submetidos ao protocolo de exercício físico supervisionado.

Variável	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Diferença média
Creatinina sérica (mg/dL)	1,95 ± 0,21	0,83 ± 0,21	1,12 mg/dL

Tabela 2: Valores de creatinina sérica nos momentos pré e pós-intervenção em participantes pós-COVID-19.

Fonte: Dados originais da pesquisa.

Os dados apresentados na Tabela 2 demonstraram redução dos valores médios de creatinina sérica entre os momentos pré e pós-intervenção, com diferença média de 1,12 mg/dL. Esse comportamento sugere melhora de parâmetros relacionados à função renal nos participantes avaliados após a aplicação do protocolo de exercício físico supervisionado. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, em razão do delineamento prospectivo de braço único adotado nesta pesquisa.

8.2.3 Parâmetros complementares da urinálise

Os resultados dos parâmetros complementares da urinálise obtidos nos momentos pré e pós-intervenção estão apresentados na Tabela 3, permitindo a comparação entre os períodos avaliados e a identificação de possíveis alterações laboratoriais associadas ao protocolo de exercício físico supervisionado.

Parâmetro	Pré (média ± desvio)	Pós (média ± desvio)	IC95%	p
Sangue	0,28 ± 0,73	0,20 ± 0,50	-0,5869 0,2233	a 0,3409
Bilirrubina	0,17 ± 0,37	0,05 ± 0,21	-0,3004 0,3004	a 1,000
Cetona	0	0	Não calculado	Não calculado
Proteína	0,02 ± 0,16	0	Não calculado	Não calculado
Nitrito	0	0	Não calculado	Não calculado
Glicose	ausente	ausente	-0,2445 0,09069	a 0,337
pH	5,73 ± 0,68	6,42 ± 0,49	-1,353 0,1013	a - 0,027
Leucócitos	0,39 ± 0,84	0,50 ± 0,92	-5581 a 14670	0,3409
Ácido ascórbico	0,71 ± 0,84	0,85 ± 0,85	-0,4532 0,2714	a 0,5884

Tabela 3: Parâmetros complementares da urinálise avaliados nos momentos pré e pós-intervenção em participantes pós-COVID-19

Fonte: Dados originais da pesquisa.

A Tabela 3 apresenta os parâmetros complementares da urinálise avaliados antes e após a intervenção com exercício físico supervisionado. Entre as variáveis analisadas, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para o pH urinário ($p = 0,027$), resultado também evidenciado na Figura 11. Comparando os momentos avaliados, verificou-se aumento dos valores médios de pH após a intervenção, indicando possível modulação do equilíbrio ácido-base associada ao protocolo de exercício físico supervisionado.

Os demais parâmetros avaliados, incluindo sangue, bilirrubina, cetona, proteína, nitrito, glicose, leucócitos e ácido ascórbico, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os momentos pré e pós-intervenção ou permaneceram ausentes durante todo o período de avaliação, conforme observado na Tabela 3. Em conjunto, os resultados sugerem manutenção da estabilidade dos demais parâmetros urinários analisados ao longo do período de acompanhamento.

9 DISCUSSÃO

Os achados deste estudo permitem considerar que a hipótese inicialmente proposta foi parcialmente confirmada. O protocolo supervisionado de exercício físico promoveu modificações favoráveis em importantes biomarcadores relacionados à resposta imune e à função renal, embora nem todas as variáveis analisadas tenham apresentado diferenças estatisticamente significativas entre os momentos pré e pós-intervenção. De modo geral, os resultados indicam efeito favorável da intervenção sobre biomarcadores imunológicos e renais, reforçando o potencial do exercício físico como estratégia complementar no processo de reabilitação de indivíduos pós-COVID-19.

No componente renal, também foi identificada redução dos níveis séricos de creatinina e alteração significativa do pH urinário após a intervenção, sugerindo possível impacto favorável do exercício físico sobre mecanismos fisiológicos envolvidos na recuperação funcional desses pacientes.

Esses resultados tornam-se particularmente relevantes diante das evidências recentes de que a COVID-19 pode produzir repercussões multissistêmicas persistentes muito além da fase aguda da infecção. Estudos longitudinais demonstraram que sobreviventes da COVID-19 apresentam maior risco de declínio sustentado da taxa de filtração glomerular, desenvolvimento de proteinúria e progressão para doença renal crônica, mesmo na ausência de lesão renal aguda previamente diagnosticada durante a fase inicial da doença^{74,75}.

Parte dos pacientes com síndrome pós-COVID mantém ativação inflamatória residual prolongada, caracterizada por alterações persistentes em citocinas pró-inflamatórias, desregulação de interferons e manutenção de sintomas clínicos associados à fadiga, intolerância ao esforço e redução da capacidade funcional⁷⁶. Intervenções baseadas em exercício físico supervisionado têm sido apontadas como estratégia terapêutica promissora, considerando sua capacidade de modular respostas inflamatórias sistêmicas, melhorar a função metabólica e favorecer a recuperação funcional global⁷⁷.

Os benefícios respiratórios e musculoesqueléticos da reabilitação pós-COVID já estão mais bem descritos na literatura, enquanto os efeitos do exercício físico sobre biomarcadores renais e imunológicos ainda permanecem insuficientemente

explorados. Os resultados desta investigação ampliam essa discussão ao demonstrar que a reabilitação física pode repercutir em desfechos laboratoriais que ultrapassam a melhora funcional tradicionalmente descrita em estudos prévios.

9.1 MODULAÇÃO DE CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

Os resultados do presente estudo demonstraram aumento estatisticamente significativo dos níveis urinários de IL-10 e IL-1RA após as 12 semanas de exercício físico supervisionado. Além da significância estatística, os valores de tamanho do efeito indicaram magnitude clínica relevante dessa resposta, reforçando o potencial imunomodulador da intervenção no período pós-COVID-19.

A IL-10 atua como uma importante citocina anti-inflamatória, participando da supressão da produção de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, além de modular a atividade de macrófagos, células dendríticas e linfócitos T. Durante a fase aguda da COVID-19, níveis elevados dessa citocina foram frequentemente descritos como resposta compensatória frente ao estado hiperinflamatório sistêmico.

Alterações persistentes em seu comportamento também vêm sendo observadas no período pós-agudo, sugerindo manutenção de desregulação imunológica residual em parte dos pacientes sobreviventes da infecção⁷⁸. Nesta pesquisa, o aumento da IL-10 após a intervenção sugere possível restabelecimento parcial de mecanismos regulatórios do sistema imune.

Embora a elevação da IL-10 observada nesta investigação esteja associada a um perfil imunológico mais regulatório após a intervenção, os resultados não permitem afirmar que essa citocina possa ser considerada um biomarcador preditor de recuperação clínica ou da função renal. Essa interpretação deve ser realizada com cautela, uma vez que o delineamento prospectivo de braço único, o tamanho amostral reduzido e a ausência de análises prognósticas específicas limitam esse tipo de inferência. Ainda assim, os achados reforçam o potencial da IL-10 como biomarcador promissor para futuras investigações voltadas ao acompanhamento da recuperação imunológica de indivíduos pós-COVID-19 submetidos a programas de reabilitação física.

Gleeson *et al.*⁷⁹ descrevem que o exercício físico regular pode induzir respostas anti-inflamatórias sistêmicas por meio da redução da atividade pró-inflamatória crônica

e do aumento da produção de citocinas regulatórias. Os autores não investigaram especificamente indivíduos pós-COVID-19, mas os mecanismos descritos apresentam fundamentação fisiológica compatível com os achados observados nesta pesquisa.

Também foi observado aumento significativo dos níveis urinários de IL-1RA após o protocolo de exercício físico. Essa citocina atua como antagonista competitivo da IL-1 β , bloqueando sua ligação aos receptores celulares e reduzindo a ativação de cascatas inflamatórias. Durante a COVID-19, a hiperativação do eixo IL-1 foi associada a pior prognóstico clínico, maior dano tecidual e intensificação da resposta inflamatória sistêmica⁸⁰.

O aumento da IL-1RA identificado nesta pesquisa sugere uma resposta adaptativa favorável induzida pelo exercício físico, funcionando como mecanismo compensatório de proteção contra inflamação persistente. Estudos experimentais e clínicos demonstram que o treinamento físico regular pode elevar a liberação de IL-1RA e outras citocinas regulatórias, contribuindo para um perfil inflamatório menos agressivo ao organismo⁸¹.

Esse achado torna-se particularmente relevante no contexto pós-COVID-19, uma vez que parte dos indivíduos permanece com inflamação residual prolongada, frequentemente associada à fadiga persistente, intolerância ao esforço e comprometimento funcional prolongado. Estudos recentes demonstram que alterações imunológicas podem permanecer por meses após a infecção inicial, reforçando a importância de estratégias terapêuticas voltadas à modulação desse estado inflamatório residual⁸². Embora grande parte da literatura utilize biomarcadores séricos para avaliação inflamatória, os achados do presente estudo foram identificados em amostras urinárias, característica metodológica ainda pouco explorada na literatura pós-COVID.

Essa particularidade exige cautela nas comparações diretas com estudos prévios, mas amplia o potencial investigativo de biomarcadores urinários como ferramenta complementar de monitoramento clínico. Em conjunto, os achados sugerem que o exercício físico supervisionado pode ter contribuído para o deslocamento do perfil imunológico dos participantes para um estado mais regulatório e menos inflamatório, aspecto potencialmente relevante no processo de recuperação sistêmica após a COVID-19.

Esse comportamento torna-se ainda mais consistente quando analisado em

conjunto com a redução observada em biomarcadores pró-inflamatórios, como TNF- α e IL-2, discutidos nas seções seguintes, sugerindo que a intervenção pode ter favorecido uma reorganização integrada da resposta imunológica, e não apenas alterações isoladas em citocinas específicas.

9.2 INTERFERONS E RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA

A elevação significativa dos níveis urinários de IFN- β e IFN- γ após as 12 semanas de exercício físico supervisionado revelou um comportamento imunológico particularmente relevante entre os biomarcadores analisados. De modo diferente das citocinas clássicas associadas ao estado inflamatório persistente, os interferons desempenham papel estratégico na resposta antiviral e na comunicação entre a imunidade inata e a adaptativa, tornando esse achado especialmente relevante no contexto pós-COVID-19.

O IFN- β faz parte do grupo dos interferons tipo I e atua nas fases iniciais de defesa contra infecções virais. Durante a COVID-19 aguda, respostas tardias ou insuficientes desse eixo foram associadas a maior replicação viral, progressão inflamatória e piores desfechos clínicos, o que indica que alterações nessa via podem persistir mesmo após a resolução da infecção^{83,84}.

Considerando que os participantes avaliados já se encontravam fora da fase aguda da doença, a elevação observada provavelmente não representa resposta antiviral ativa. Uma interpretação mais plausível envolve a recuperação gradual de mecanismos imunológicos previamente desregulados pelo SARS-CoV-2, sobretudo em indivíduos que permaneceram expostos a alterações inflamatórias residuais após a infecção.

Resultado semelhante foi observado para o IFN- γ . Produzido principalmente por linfócitos T e células natural killer, esse mediador exerce papel fundamental na imunidade celular, na ativação macrófagica e na amplificação da resposta contra agentes intracelulares⁸⁵. Alterações prolongadas nesse eixo vêm sendo descritas em indivíduos com manifestações persistentes da COVID longa, ainda que os resultados disponíveis na literatura permaneçam heterogêneos.

Quando analisado isoladamente, esse aumento poderia sugerir manutenção de ativação imunológica residual. Essa interpretação se torna menos provável quando os resultados são avaliados de forma integrada. Além do aumento dos interferons, houve

elevação de IL-10 e IL-1RA, acompanhada por redução significativa de TNF- α e IL-2, configurando um perfil biológico mais compatível com reorganização imunológica do que com perpetuação inflamatória.

Essa resposta integrada reforça a hipótese de que o protocolo de exercício físico supervisionado tenha favorecido uma modulação coordenada de diferentes vias imunológicas envolvidas na recuperação pós-COVID-19, evidenciando que os biomarcadores avaliados responderam de forma complementar e não isolada à intervenção proposta.

Estudos sobre exercício físico demonstram que protocolos moderados e supervisionados podem influenciar vias imunológicas complexas, incluindo atividade de células NK, função linfocitária e produção de interferons, embora a magnitude dessas respostas dependa da intensidade do treinamento, condição clínica prévia e duração da intervenção⁸⁶.

Krishna *et al.*⁸⁷ demonstraram liberação persistente de IFN- γ mediada por células T em indivíduos com manifestações prolongadas da COVID longa, reforçando que alterações nesse eixo imunológico podem permanecer presentes durante o período pós-agudo da doença. Outro aspecto que exige cautela interpretativa refere-se ao fato de que os biomarcadores foram mensurados em amostras urinárias, abordagem ainda pouco explorada em estudos pós-COVID.

Essa característica metodológica limita comparações diretas com estudos baseados em marcadores séricos, mas também amplia perspectivas para futuras investigações sobre biomarcadores não invasivos no monitoramento clínico. Os resultados indicam que o exercício físico pode ter contribuído para o restabelecimento parcial de vias imunológicas relacionadas à resposta antiviral e à recuperação funcional do sistema imune após a infecção por SARS-CoV-2.

Em conjunto, esses achados reforçam a hipótese de que programas estruturados de reabilitação física possam contribuir para a reorganização da resposta imunológica em indivíduos pós-COVID-19, hipótese que deverá ser confirmada por estudos com amostras maiores, grupo controle e acompanhamento longitudinal. Ainda assim, o delineamento de braço único e o tamanho amostral reduzido exigem interpretação cautelosa quanto à generalização desses achados.

9.3 REDUÇÃO DE MARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS

A redução significativa dos níveis urinários de TNF- α e IL-2 após o protocolo de exercício físico supervisionado fortalece a interpretação de modulação favorável do perfil inflamatório observada nesta pesquisa. Ambos os biomarcadores participam de vias importantes da resposta inflamatória e imunológica, frequentemente associadas à persistência de inflamação sistêmica e à disfunção imunológica em pacientes acometidos pela COVID-19. Quando analisados em conjunto com o aumento observado em IL-10, IL-1RA, IFN- β e IFN- γ , esses resultados sugerem que a intervenção promoveu uma reorganização integrada da resposta imunológica, caracterizada pelo equilíbrio entre mecanismos pró-inflamatórios e regulatórios.

O TNF- α participa diretamente da amplificação da resposta inflamatória, contribuindo para ativação endotelial, aumento da permeabilidade vascular, recrutamento leucocitário e potencial agravamento de lesões teciduais. Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, concentrações elevadas desse mediador foram associadas à maior gravidade clínica, progressão inflamatória e piores desfechos hospitalares⁸⁸. A redução observada após a intervenção pode estar relacionada à atenuação de mecanismos inflamatórios residuais ainda presentes no período pós-agudo.

A diminuição dos níveis de IL-2 também merece atenção. Essa citocina participa da proliferação linfocitária e da ativação de células T, sendo fundamental para expansão da resposta imune celular. Em indivíduos com manifestações prolongadas da COVID-19, alterações persistentes na regulação linfocitária têm sido descritas como possíveis marcadores de ativação imune sustentada⁸⁹. A redução observada pode refletir menor estímulo inflamatório residual após a intervenção, embora essa interpretação deva ser realizada com cautela diante da complexidade funcional desse marcador.

Os níveis urinários de IL-6 e IL-1 β não apresentaram alterações estatisticamente significativas após o período de reabilitação. A ausência de modificação desses biomarcadores não deve ser interpretada, por si só, como ausência de resposta fisiológica ao exercício. Uma explicação possível é que esses mediadores já não estivessem expressivamente elevados no momento inicial da coleta, considerando que os participantes avaliados estavam fora da fase aguda da

infecção.

Outro aspecto relevante envolve a heterogeneidade biológica da síndrome pós-COVID, caracterizada por diferentes padrões inflamatórios entre os indivíduos. Estudos recentes demonstram que nem todos os pacientes mantêm elevação persistente de IL-6 e IL-1 β após a fase aguda, especialmente em quadros clínicos moderados ou em indivíduos que apresentam recuperação inflamatória parcial ao longo do tempo⁹⁰.

O tamanho amostral reduzido e a utilização de biomarcadores urinários podem ter influenciado a sensibilidade estatística para detectar alterações mais discretas nesses mediadores. Ainda assim, a estabilidade de IL-6 e IL-1 β associada à redução de TNF- α e IL-2 e ao aumento simultâneo de mediadores regulatórios aponta para um perfil imunológico globalmente mais favorável após o protocolo de reabilitação.

Esse conjunto de resultados reforça que a resposta inflamatória pós-COVID não ocorre de maneira uniforme entre todos os biomarcadores. Em vez de alterações lineares em todas as citocinas avaliadas, os dados desta pesquisa apontam para um processo mais complexo de reorganização imunológica gradual, no qual determinados mediadores respondem de forma mais sensível à intervenção física do que outros.

Essa resposta integrada reforça a hipótese de que o exercício físico supervisionado possa atuar como estratégia complementar na modulação da resposta inflamatória persistente observada em indivíduos pós-COVID-19, embora estudos controlados e com maior número de participantes sejam necessários para confirmar esses mecanismos.

9.4 FUNÇÃO RENAL E BIOMARCADORES URINÁRIOS

A redução significativa dos níveis de creatinina observada após o protocolo de exercício físico supervisionado representa um dos achados mais relevantes do componente renal desta pesquisa. Embora a creatinina sérica seja amplamente utilizada como marcador indireto da função renal, sua interpretação requer cautela, especialmente em estudos com amostras reduzidas e sem avaliação complementar da taxa de filtração glomerular estimada.

Alterações renais podem persistir mesmo após a resolução da fase infecciosa aguda em indivíduos acometidos pela COVID-19. Estudos longitudinais demonstraram maior risco de redução da função renal, desenvolvimento de

proteinúria e progressão para doença renal crônica em sobreviventes da infecção, inclusive entre pacientes que não apresentaram injúria renal aguda durante a hospitalização^{91,92}. Nesse contexto, a redução observada pode indicar melhora de parâmetros laboratoriais relacionados à função renal após a intervenção física.

Entretanto, esse resultado não deve ser interpretado como evidência isolada de recuperação renal definitiva, uma vez que fatores como massa muscular, estado de hidratação, alimentação e variabilidade laboratorial também podem interferir nos níveis séricos de creatinina.

Também houve aumento significativo do pH urinário após o período de reabilitação. Quando analisado de forma isolada, esse marcador apresenta interpretação clínica limitada, pois pode sofrer influência de hábitos alimentares, ingestão hídrica, uso de medicamentos e adaptações metabólicas transitórias. Ainda assim, sua modificação pode estar relacionada a alterações fisiológicas no equilíbrio metabólico dos participantes após o protocolo de exercício.

A urinálise não demonstrou alterações significativas em parâmetros como densidade urinária, glicose, proteínas, leucócitos e outros marcadores tradicionalmente utilizados na triagem clínica de alterações renais. Esse achado possui relevância importante, pois sugere ausência de agravamento laboratorial renal durante o período de intervenção.

A estabilidade desses parâmetros urinários associada à redução da creatinina reforça que o protocolo aplicado não esteve relacionado a sobrecarga renal detectável nos participantes avaliados. Considerando que indivíduos pós-COVID podem apresentar vulnerabilidade renal prolongada, esse resultado amplia a discussão sobre a segurança do exercício físico supervisionado nesse grupo clínico.

Por outro lado, quando esses achados são analisados em conjunto com a modulação favorável dos biomarcadores imunológicos observada neste estudo, reforça-se a hipótese de que o protocolo de reabilitação possa contribuir não apenas para a recuperação funcional, mas também para a atenuação de mecanismos inflamatórios potencialmente envolvidos na disfunção renal pós-COVID-19.

Embora os resultados sejam promissores, a ausência de biomarcadores adicionais, como taxa de filtração glomerular estimada, albuminúria e acompanhamento longitudinal mais prolongado, limita conclusões mais consistentes sobre o impacto renal em longo prazo. Os dados obtidos indicam que o exercício físico supervisionado pode representar uma estratégia complementar potencialmente

segura no acompanhamento de pacientes com repercussões renais pós-COVID.

Dessa forma, os resultados desta investigação sugerem que o protocolo de exercício físico supervisionado apresenta potencial como estratégia complementar segura para indivíduos em reabilitação pós-COVID-19, especialmente por demonstrar efeitos favoráveis sobre biomarcadores renais e imunológicos sem evidências de agravamento da função renal durante o período avaliado. Entretanto, essa hipótese deverá ser confirmada por estudos controlados com maior número de participantes e acompanhamento em longo prazo.

9.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os resultados desta pesquisa ampliam o debate sobre o papel do exercício físico supervisionado no acompanhamento de indivíduos com manifestações persistentes após a infecção por SARS-CoV-2. Inicialmente, os programas de reabilitação pós-COVID foram direcionados principalmente à recuperação cardiorrespiratória e funcional. Os resultados observados, contudo, indicam que os benefícios do exercício podem alcançar mecanismos biológicos mais amplos, incluindo aspectos imunológicos e parâmetros laboratoriais relacionados à função renal.

A elevação de biomarcadores com perfil regulatório, associada à redução de mediadores pró-inflamatórios e à melhora de parâmetros renais laboratoriais, reforça a possibilidade de utilização do exercício físico como estratégia complementar não farmacológica no manejo de pacientes com manifestações prolongadas da COVID-19. Esse aspecto possui relevância clínica importante, especialmente diante da heterogeneidade da síndrome pós-COVID e da ausência de protocolos terapêuticos universalmente estabelecidos para muitas de suas manifestações persistentes⁹³.

Os achados desta pesquisa sugerem que o protocolo de reabilitação empregado pode favorecer a modulação simultânea de biomarcadores imunológicos e renais, fortalecendo a hipótese de que intervenções baseadas em exercício físico supervisionado possam contribuir para minimizar alterações inflamatórias persistentes observadas em parte desses pacientes.

No contexto dos serviços de saúde, intervenções baseadas em exercício supervisionado podem representar uma alternativa acessível para programas ambulatoriais de reabilitação, particularmente em sistemas de saúde que enfrentam

elevada demanda de pacientes com sintomas prolongados após a infecção. A incorporação de acompanhamento multiprofissional, associada à avaliação funcional e ao monitoramento laboratorial, pode ampliar a segurança clínica durante o processo de reabilitação. Os resultados relacionados à função renal possuem implicações práticas relevantes.

Considerando que parte dos pacientes pode apresentar alterações renais persistentes após a infecção, o monitoramento periódico de marcadores laboratoriais renais durante programas de reabilitação pode auxiliar na identificação precoce de alterações clínicas e no acompanhamento da evolução funcional desses indivíduos⁹⁴.

Embora o potencial clínico observado seja relevante, os resultados desta investigação precisam ser interpretados à luz das limitações metodológicas do estudo, o delineamento de braço único, a ausência de grupo controle e o tamanho amostral reduzido impedem generalizações amplas e reforçam a necessidade de ensaios clínicos futuros com amostras maiores e métodos de avaliação mais consistentes.

Ainda assim, os resultados apresentados contribuem para ampliar a compreensão sobre abordagens terapêuticas integradas no período pós-COVID, sugerindo que o exercício físico supervisionado pode ocupar papel relevante dentro de estratégias multidimensionais de recuperação funcional e clínica.

Entretanto, a incorporação desse protocolo na prática clínica deverá ser acompanhada por estudos que confirmem sua eficácia em diferentes populações, permitam a padronização dos programas de reabilitação e avaliem seus efeitos em longo prazo sobre desfechos imunológicos, renais e funcionais.

9.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo possui limitações metodológicas que precisam ser consideradas na interpretação dos achados. Entre elas, destaca-se o tamanho amostral reduzido, composto por 23 participantes, condição que pode limitar o poder estatístico das análises e restringir a extrapolação dos resultados para populações mais amplas de indivíduos com síndrome pós-COVID.

O delineamento prospectivo de braço único constitui outra limitação relevante, uma vez que a ausência de grupo controle impossibilita estabelecer relações causais definitivas entre as alterações observadas nos biomarcadores analisados e o

protocolo de exercício físico realizado. Assim, não é possível descartar completamente a influência de fatores externos, incluindo recuperação fisiológica espontânea ao longo do tempo.

No que se refere à avaliação da função renal, embora tenham sido utilizados marcadores laboratoriais relevantes, não houve mensuração direta da taxa de filtração glomerular por métodos considerados padrão-ouro. A interpretação dos desfechos renais deve, portanto, ser realizada com cautela, especialmente diante da complexidade das manifestações renais associadas à COVID-19.

Outra limitação consiste no período relativamente curto de acompanhamento, restrito às 12 semanas de intervenção. Considerando que alterações renais e imunológicas pós-COVID podem persistir por períodos prolongados, estudos com seguimento longitudinal mais extenso poderão esclarecer melhor a sustentabilidade dos efeitos observados após a reabilitação física. Apesar dessas limitações, o estudo apresenta importantes pontos fortes. Destaca-se o delineamento prospectivo, a utilização de um protocolo estruturado de exercício físico supervisionado e a avaliação simultânea de biomarcadores imunológicos e renais em indivíduos pós-COVID-19.

Acrescenta-se que a utilização de biomarcadores urinários como ferramenta complementar de monitoramento representa abordagem ainda pouco explorada na literatura, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre os efeitos do exercício físico na recuperação sistêmica desses pacientes. Esses aspectos conferem caráter inovador à pesquisa e fornecem subsídios para o desenvolvimento de futuros estudos com amostras maiores, grupo controle e acompanhamento longitudinal.

10 CONCLUSÃO

O presente estudo atingiu o objetivo proposto ao avaliar os efeitos de um programa supervisionado de exercício físico sobre parâmetros relacionados à função renal e à resposta imune em indivíduos previamente diagnosticados com COVID-19. Os resultados demonstraram que o protocolo de exercício físico supervisionado esteve associado a alterações favoráveis em biomarcadores inflamatórios e em parâmetros relacionados à função renal, evidenciando aumento dos níveis urinários de IL-10, IL-1RA, IFN- β e IFN- γ , redução de TNF- α e IL-2, além da diminuição dos níveis séricos de creatinina e da alteração significativa do pH urinário após o período de intervenção.

Dessa forma, a avaliação dos marcadores bioquímicos, inflamatórios e urinários indicou que o protocolo de exercício físico supervisionado esteve associado a respostas fisiológicas favoráveis após o período de intervenção. Houve melhora em parâmetros relacionados à função renal, redução de marcadores pró-inflamatórios e comportamento mais estável de indicadores urinários, corroborando o objetivo da pesquisa de investigar os efeitos do exercício físico sobre a função renal e a resposta imune em indivíduos pós-COVID-19.

Os resultados também reforçam que o exercício físico supervisionado pode representar uma estratégia terapêutica complementar relevante no processo de reabilitação pós-COVID-19, com potencial para contribuir para a modulação da resposta imune e para a recuperação de parâmetros relacionados à função renal.

Os achados devem ser interpretados à luz das limitações metodológicas do estudo, especialmente o delineamento de braço único, a ausência de grupo controle, o número reduzido de participantes e o tempo limitado de acompanhamento. Os resultados obtidos também contribuem para ampliar as investigações sobre reabilitação pós-COVID-19 e reforçam a necessidade de estudos futuros com amostras maiores, acompanhamento longitudinal e técnicas mais precisas para avaliação da função renal.

Conclui-se que os resultados obtidos atenderam ao objetivo proposto nesta investigação e demonstraram o potencial do exercício físico supervisionado como estratégia complementar na reabilitação de indivíduos pós-COVID-19, contribuindo para alterações favoráveis em parâmetros renais e imunológicos avaliados nesta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. dezembro de 2020;9(1):29. doi:10.1186/s40249-020-00646-x
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de fevereiro de 2020;382(8):727–33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. Executiva S, Menezes AC, Braga S. Elaboração, distribuição e informações: MINISTÉRIO DA SAÚDE ORGANIZAÇÃO.
4. Perico L, Bovio A, Tomasoni S, Trionfini P, Cerullo D, Corna D, et al. Acetylsalicylic acid disrupts SARS-CoV-2 spike protein glycosylation and selectively impairs binding to ACE2. *Front Immunol*. 7 de janeiro de 2026;16:1706997. doi:10.3389/fimmu.2025.1706997
5. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. maio de 2020;97(5):829–38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
6. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. julho de 2020;98(1):209–18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
7. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN*. junho de 2020;31(6):1157–65. doi:10.1681/ASN.2020030276
8. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. julho de 2020;8(7):738–42. doi:10.1016/S2213-2600(20)30229-0
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. abril de 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
10. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. abril de 2020;14(2):185–92. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
11. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *JASN*. julho de 2020;31(7):1380–3. doi:10.1681/ASN.2020040419
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-

- 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. março de 2020;395(10229):1033–4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. abril de 2021;27(4):601–15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
14. Sprick JD, Mammino K, Jeong J, DaCosta DR, Hu Y, Morison DG, et al. Aerobic exercise training improves endothelial function and attenuates blood pressure reactivity during maximal exercise in chronic kidney disease. *Journal of Applied Physiology*. 1º de março de 2022;132(3):785–93. doi:10.1152/jappphysiol.00808.2021
15. Thirupathi A, Yong W, Oflaz O, Agascioglu E, Gu Y. Exercise and COVID-19: exercise intensity reassures immunological benefits of post-COVID-19 condition. *Front Physiol*. 5 de maio de 2023;14:1036925. doi:10.3389/fphys.2023.1036925
16. Hasenoehrl T, Palma S, Huber DFX, Kastl S, Steiner M, Jordakieva G, et al. Post-COVID: effects of physical exercise on functional status and work ability in health care personnel. *Disability and Rehabilitation*. 28 de agosto de 2023;45(18):2872–8. doi:10.1080/09638288.2022.2111467
17. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*. outubro de 2003;362(9393):1353–8. doi:10.1016/S0140-6736(03)14630-2
18. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 de março de 2020;382(13):1199–207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
19. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *Isr Med Assoc J*. abril de 2020;22(4):203–10. PubMed PMID: 32286019.
20. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerging Microbes & Infections*. janeiro de 2020;9(1):747–56. doi:10.1080/22221751.2020.1745095
21. Molassiotis A, Russell W, Hughes J, Breckons M, Lloyd-Williams M, Richardson J, et al. The Effectiveness of Acupressure for the Control and Management of Chemotherapy-Related Acute and Delayed Nausea: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. janeiro de 2014;47(1):12–25. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.03.007
22. Negri A. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020.
23. Liu Z, Le K, Zhou X, Alexander JL, Lin S, Bewshea C, et al. Neutralising antibody potency against SARS-CoV-2 wild-type and omicron BA.1 and BA.4/5 variants in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab and vedolizumab

- after three doses of COVID-19 vaccine (CLARITY IBD): an analysis of a prospective multicentre cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. fevereiro de 2023;8(2):145–56. doi:10.1016/S2468-1253(22)00389-2
24. Tulio AIB, De Lira ADB, Bobato HRA, Gomes RHS, Motter AA. Efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID-19 aguda: estudo quase-experimental*. *Cogitare Enferm*. 2025;30:e95867. doi:10.1590/ce.v30i0.95867
 25. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. outubro de 2020;6(4):00542–2020. doi:10.1183/23120541.00542-2020
 26. Rana C, Sharma A, Rathour R, Bansuli, Banyal DK, Rana RS, et al. In vivo and in vitro validation of powdery mildew resistance in garden pea genotypes. *Sci Rep*. 8 de fevereiro de 2023;13(1):2243. doi:10.1038/s41598-023-28184-0
 27. Martins LVDO, Sacilotto NDC. Interleucina-6. *Rev Paul Reumatol*. 30 de setembro de 2021;(2021 jul-set;20(3)):12–21. doi:10.46833/reumatologiasp.2021.20.3.12-21
 28. Gatto M, Mota GAF, Okoshi MP. Influência do Sistema Imunológico nas Doenças Cardiovasculares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1º de agosto de 2023;120(8):e20230398. doi:10.36660/abc.20230398
 29. Saúde M da. Manual para avaliação e manejo de condições pós-covid na Atenção Primária à Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
 30. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016. 1145 p. (Student consult).
 31. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. junho de 2020;97(6):1117–29. doi:10.1016/j.kint.2020.02.010
 32. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. dezembro de 2020;16(12):747–64. doi:10.1038/s41581-020-00356-5
 33. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *JASN*. agosto de 2020;31(8):1683–7. doi:10.1681/ASN.2020040432
 34. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 6 de agosto de 2020;383(6):590–2. doi:10.1056/NEJMc2011400
 35. Lin W, Fan J, Hu LF, Zhang Y, Ooi JD, Meng T, et al. Single-cell analysis of angiotensin-converting enzyme II expression in human kidneys and bladders

- reveals a potential route of 2019 novel coronavirus infection. *Chinese Medical Journal*. 20 de abril de 2021;134(8):935–43. doi:10.1097/CM9.0000000000001439
36. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10251):597–8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31759-1
 37. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *JASN*. janeiro de 2021;32(1):161–76. doi:10.1681/ASN.2020060897
 38. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. outubro de 2020;76(16):1815–26. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.041
 39. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *JASN*. novembro de 2021;32(11):2851–62. doi:10.1681/ASN.2021060734
 40. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *IJERPH*. 17 de maio de 2021;18(10):5329. doi:10.3390/ijerph18105329
 41. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition – A cohort study. *Chron Respir Dis*. 1º de janeiro de 2021;18:14799731211015691. doi:10.1177/14799731211015691
 42. Nambi G, Abdelbasset WK, Alrawaili SM, Elsayed SH, Verma A, Vellaiyan A, et al. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. janeiro de 2022;36(1):59–68. doi:10.1177/02692155211036956
 43. Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, Goyal N, Faugno AJ, Tariq A, et al. Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19–Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*. março de 2022;79(3):404–416.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.11.004
 44. Al-Aly Z, Agarwal A, Alwan N, Luyckx VA. Long COVID: long-term health outcomes and implications for policy and research. *Nat Rev Nephrol*. janeiro de 2023;19(1):1–2. doi:10.1038/s41581-022-00652-2
 45. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Med Sci Sports*. dezembro de 2015;25(S3):1–72. doi:10.1111/sms.12581
 46. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury.

- American Journal of Kidney Diseases. fevereiro de 2021;77(2):204-215.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2020.09.002
47. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA. 1º de outubro de 2019;322(13):1294. doi:10.1001/jama.2019.14745
 48. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. RETRACTED: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. The Lancet. janeiro de 2021;397(10270):220–32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 49. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. IJERPH. 17 de maio de 2021;18(10):5329. doi:10.3390/ijerph18105329
 50. Huang J, McDonnell BJ, Lawley JS, Byrd J, Stöhr EJ, Cornwell WK. Impact of Mechanical Circulatory Support on Exercise Capacity in Patients With Advanced Heart Failure. Exercise and Sport Sciences Reviews. outubro de 2022;50(4):222–9. doi:10.1249/JES.0000000000000303
 51. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open. março de 2021;11(3):e048391. doi:10.1136/bmjopen-2020-048391
 52. Almeida ABD, Abrão JS, Luz TN, Delmoro ACL, Camilo FF, Oliveira CHS, et al. Marcadores bioquímicos na COVID-19: Uma revisão na literatura. RSD. 6 de março de 2021;10(3):e6310313045. doi:10.33448/rsd-v10i3.13045
 53. Universidade Federal De Mato Grosso (UFMT), Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas (PPGIP), Gomes Leite Rodolpho S, Santos Silva Lopes J, Universidade Federal De Mato Grosso (UFTM), Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Oliveira Gonçalves LC, Universidade Federal De Mato Grosso (UFTM), Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde (PPGCS), et al. RESPOSTAS DAS CITOCINAS APÓS DIFERENTES CORRIDAS: REVISÃO SISTEMÁTICA. Rev Bras Med Esporte. 10 de dezembro de 2023;30(03). doi:10.47870/1517-8692202430022022_0765p
 54. Chaves D, Oliveira I, Araújo A, Botelho M, Gonçalves F, Boy L, et al. ANÁLISE DE CITOCINAS E QUIMIOCIAS NO PLASMA DE PACIENTES COM COVID-19 E DOADORES DE SANGUE ASSINTOMÁTICOS INFECTADOS COM SARS-COV-2. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. outubro de 2021;43:S508. doi:10.1016/j.htct.2021.10.876
 55. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 25 de junho de 2020;58(7):1021–8.

doi:10.1515/cclm-2020-0369

56. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* outubro de 2020;26(10):1636–43. doi:10.1038/s41591-020-1051-9
57. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 17 de agosto de 2020;57(6):389–99. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
58. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med.* 20 de janeiro de 2023;10:1085988. doi:10.3389/fmed.2023.1085988
59. Tartibian B, Khayat SMA, Maleki BH, Chehrazhi M. The Effects of Exercise Training on Recovery of Biochemical and Hematological Outcomes in Patients Surviving COVID-19: A Randomized Controlled Assessor-Blinded Trial. *Sports Med - Open.* dezembro de 2022;8(1):152. doi:10.1186/s40798-022-00546-4
60. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity.* março de 2022;101:93–135. doi:10.1016/j.bbi.2021.12.020
61. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition – A cohort study. *Chron Respir Dis.* 1º de janeiro de 2021;18:14799731211015691. doi:10.1177/14799731211015691
62. Simon J, Fung K, Raisi-Estabragh Z, Aung N, Khanji MY, Kolossváry M, et al. Light to moderate coffee consumption is associated with lower risk of death: a UK Biobank study. *European Journal of Preventive Cardiology.* 6 de maio de 2022;29(6):982–91. doi:10.1093/eurjpc/zwac008
63. Barbosa PM, Szrek H, Ferreira LN, Cruz VT, Firmino-Machado J. Stroke rehabilitation pathways during the first year: A cost-effectiveness analysis from a cohort of 460 individuals. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* maio de 2024;67(4):101824. doi:10.1016/j.rehab.2024.101824
64. Calabrese C, Kirchner E, Calabrese LH. Long COVID and rheumatology: Clinical, diagnostic, and therapeutic implications. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* dezembro de 2022;36(4):101794. doi:10.1016/j.berh.2022.101794
65. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J.* dezembro de 2020;56(6):2002197. doi:10.1183/13993003.02197-2020
66. Choe YH, Cho EJ, Choi Y, Park DH, Kang JH, Kwak HB. Effects of exercise

- modalities on cognitive and muscle function in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 27 de abril de 2026. doi:10.1038/s41598-026-48294-9
67. Mills G, Daynes E, McAuley HJC, Greening NJ, Briggs-Price S, Baldwin MM, et al. Resistance Training in Post-COVID Recovery: Rationale and Current Evidence. *JFSF*. 1º de setembro de 2023;8(3):188–94. doi:10.22540/JFSF-08-188
 68. Lakens D. Sample Size Justification. Ravenzwaaij DV, organizador. *Collabra: Psychology*. 22 de março de 2022;8(1):33267. doi:10.1525/collabra.33267
 69. Aberson CL. Applied Power Analysis for the Behavioral Sciences [Internet]. 2º ed. Routledge; 2019 [citado 1º de maio de 2026]. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781351695060> doi:10.4324/9781351695060
 70. Dong Y, Peng CYJ. Principled missing data methods for researchers. SpringerPlus. dezembro de 2013;2(1):222. doi:10.1186/2193-1801-2-222
 71. Pearl J. Causal inference in statistics: An overview. *Statist Surv*. 1º de janeiro de 2009;3(none). doi:10.1214/09-SS057
 72. Evans RA, McAuley HJC, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. novembro de 2021;9(11):1275–87. doi:10.1016/S2213-2600(21)00383-0
 73. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open*. 10 de março de 2021;4(3):e211095. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1095
 74. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med*. novembro de 2022;28(11):2398–405. doi:10.1038/s41591-022-02051-3
 75. Tan BWL, Tan BWQ, Tan ALM, Schriver ER, Gutiérrez-Sacristán A, Das P, et al. Long-term kidney function recovery and mortality after COVID-19-associated acute kidney injury: an international multi-centre observational cohort study. *eClinicalMedicine*. janeiro de 2023;55:101724. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101724
 76. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. março de 2022;185(5):881–895.e20. doi:10.1016/j.cell.2022.01.014
 77. Krüger AL, Schmidt F, Bloch W, Haiduk B, Grau M. Personalized Exercise Training Modulates Red Blood Cell Rheology and Morphology in Long COVID. *IJMS*. 14 de março de 2026;27(6):2671. doi:10.3390/ijms27062671
 78. Gusarova AA, Trifonova EA, Babovskaya AA, Gavrilenko MM, Stepanov VA.

- Transcriptomics of severe COVID-19. *Vestn VOGiS*. 5 de março de 2026;30(1):101–16. doi:10.18699/vjgb-26-08
79. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. setembro de 2011;11(9):607–15. doi:10.1038/nri3041
 80. Potere N, Del Buono MG, Caricchio R, Cremer PC, Vecchié A, Porreca E, et al. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in COVID-19: Pathogenetic and therapeutic implications. *eBioMedicine*. novembro de 2022;85:104299. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104299
 81. Zhu J. Exerkines in diabetic retinopathy: from mechanisms to therapeutic prospects. *Front Endocrinol*. 10 de março de 2026;17:1762255. doi:10.3389/fendo.2026.1762255
 82. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. fevereiro de 2022;23(2):210–6. doi:10.1038/s41590-021-01113-x
 83. Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. Stapleford K, organizador. *PLoS Pathog*. 29 de julho de 2020;16(7):e1008737. doi:10.1371/journal.ppat.1008737
 84. Smith N, Possémé C, Bondet V, Sugrue J, Townsend L, Charbit B, et al. Defective activation and regulation of type I interferon immunity is associated with increasing COVID-19 severity. *Nat Commun*. 25 de novembro de 2022;13(1):7254. doi:10.1038/s41467-022-34895-1
 85. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology*. 1º de fevereiro de 2004;75(2):163–89. doi:10.1189/jlb.0603252
 86. Zamani A, Salehi I, Alahgholi-Hajibehzad M. Moderate Exercise Enhances the Production of Interferon- γ and Interleukin-12 in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Immune Netw*. 2017;17(3):186. doi:10.4110/in.2017.17.3.186
 87. Krishna BA, Lim EY, Metaxaki M, Jackson S, Mactavous L, NIHR BioResource, et al. Spontaneous, persistent, T cell–dependent IFN- γ release in patients who progress to Long Covid. *Sci Adv*. 23 de fevereiro de 2024;10(8):eadi9379. doi:10.1126/sciadv.adi9379
 88. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 de setembro de 2020;202(6):812–21. doi:10.1164/rccm.202005-1583OC
 89. Files JK, Sarkar S, Fram. TR, Boppana S, Sterrett S, Qin K, et al. Duration of post-COVID-19 symptoms are associated with sustained SARS-CoV-2 specific immune responses. *JCI Insight*. 18 de junho de 2021.

doi:10.1172/jci.insight.151544

90. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, Durstenfeld MS, Ho H en, Goldberg SA, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 1º de dezembro de 2021;224(11):1839–48. doi:10.1093/infdis/jiab490
91. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *JASN*. janeiro de 2021;32(1):151–60. doi:10.1681/ASN.2020050615
92. Gupta RK, Bhargava R, Shaukat AA, Albert E, Leggat J. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: a report of 2 cases. *BMC Nephrol*. dezembro de 2020;21(1):326. doi:10.1186/s12882-020-01970-y
93. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration*. 2022;101(6):593–601. doi:10.1159/000522118
94. Sethi S, D'Costa MR, Hermann SM, Nasr SH, Fervenza FC. Immune-Complex Glomerulonephritis After COVID-19 Infection. *Kidney International Reports*. abril de 2021;6(4):1170–3. doi:10.1016/j.ekir.2021.02.002

ANEXO - A -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

PROJETO DE PESQUISA: “EFEITOS DO COVID-19 SOBRE OS SISTEMAS CARDIOPULMONAR, NERVOSO, MUSCULAR E IMUNOHEMATOLÓGICO: MELHORA DO DIAGNÓSTICO POR SOROLOGIA E EFEITOS DA REABILITAÇÃO”

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Informações do Participante da Pesquisa

Nome:		
Documento de Identidade (tipo):	Nº.:	Sexo: () M () F
Local de Nascimento:	Data de Nascimento: / /	
Endereço:	Nº.:	
Complementos:	Bairro:	
Cidade:	Estado:	
CEP:	Telefones:	

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima identificado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir de participar, a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

2. Informações do Responsável Legal

Nome:		
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.):		
Documento de Identidade (tipo):	Nº.:	Sexo: () M () F
Local de Nascimento:	Data de Nascimento: / /	
Endereço:	Nº.:	
Complementos:	Bairro:	
Cidade:	Estado:	
CEP:	Telefones:	

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. Título do Projeto de Pesquisa

EFEITOS DO COVID-19 SOBRE OS SISTEMAS CARDIOPULMONAR, NERVOSO, MUSCULAR E IMUNOHEMATOLÓGICO: MELHORA DO DIAGNÓSTICO E EFEITOS DA REABILITAÇÃO

4. Nome do Pesquisador Responsável

Rodolfo de Paula Vieira	
Afiliação: Universidade Anhembí Morumbi – Curso de Medicina – São José dos Campos	
Cargo/ Função: Professor	Nº de registro do Conselho Regional: 014497-G/SP
CV Lattes: http://lattes.cnpq.br/9213556008468472	

5. Nome do Pesquisador Assistente (Orientador)

Rodolfo de Paula Vieira

Email: rodrelena@yahoo.com.br	Fone: (12) 99141-0615
Cargo/ Função: Professor	Afiliação: Universidade Anhembí Morumbi – Curso de Medicina – São José dos Campos
CV Lattes: http://lattes.cnpq.br/9213556008468472	

6. Instituição/Instituições

Universidade Anhembí Morumbi – Curso de Medicina – São José dos Campos
Endereço: Av Deputado Benedito Matarazzo 6070, São José dos Campos – SP, CEP 12230-002

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Esta pesquisa objetiva avaliar se existe correlação entre os níveis de óxido nítrico no ar exalado com a fisiopatologia, nível de gravidade e prognóstico da COVID-19. Essa avaliação dos níveis de óxido nítrico no ar exalado será realizada em crianças, adolescentes, jovens, adultos e idosos, advindos dos hospitais de São José dos Campos – SP.

Se aceitar participar do estudo, você será avaliado durante 1 (um) dia e será submetido aos seguintes procedimentos:

Avaliação clínica geral: Peso e estatura, utilizando-se um estadiômetro portátil (Sanny, SP). O peso será avaliado utilizando-se uma balança portátil. O índice de massa corpórea (IMC) será calculado como segue: $\text{Peso corporal} / \text{estatura elevada ao quadrado}$. A classificação do IMC, será realizado segundo preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), conforme segue (<http://www.emro.who.int/nutrition/information-resources/bmi-calculator.html>).

Avaliação dos Níveis de Óxido Nítrico no Ar Exalado: Os níveis de óxido nítrico no ar exalado serão avaliados utilizando-se o monitor portátil de óxido nítrico V2 NoBreath (Bedfont Scientific). Os resultados serão expressos em partes por bilhão (ppb). Para a realização do exame, o paciente deverá soprar no bocal descartável por um período de 8 segundos no volume corrente de 12ml/segundo, segundo preconizado pela Sociedade Americana de Tórax e Sociedade Europeia de Respiratória.

Avaliação da Resposta Imunológica Humoral Pulmonar: O ar condensado será obtido através da respiração em volume corrente em um tubo denominado RTube (Respiratory Research, EUA), no qual o voluntário respirará por um período de 15 minutos (no caso dos pacientes COVID-19 assintomáticos e Após esse período o condensado do ar será coletado e armazenado à -86°C para a análise dos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias e fatores de crescimento e proteínas anti-fibróticas, conforme já padronizado em nosso laboratório.

Coleta, Processamento e Análise do Sangue: 10 ml de sangue venoso serão coletados, após 10 minutos de repouso, utilizando-se material estéril à vácuo, dos quais 5 ml serão coletados em tubo contendo anticoagulante EDTA K3. Após a coleta, 25 microlitros do sangue coletado em tubo contendo EDTA K3 será utilizado para a realização do hemograma completo, o qual será realizado no equipamento Sysmex XS-800i. Em seguida, os dois tubos de sangue coletado serão centrifugados a 1000g, 7 minutos a 4°C e o soro e o plasma serão armazenados a -86°C para a dosagem de citocinas, fatores de crescimento e proteínas anti-fibróticas.

Avaliação da Inflamação Sistêmica: conforme descrito no item acima denominado *Coleta de sangue venoso periférico*, dos 5ml de sangue venoso coletados, vinte e cinco microlitros serão utilizados para realização do hemograma completo utilizando-se o equipamento de hemograma Sysmex XS-800i, e então o restante será centrifugado à 900g, a 4°C, por 7 minutos. O soro será coletado e armazenado à -80°C, para a dosagem das seguintes citocinas IL-1beta, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-33, TNF-alfa, IFN-gama por ELISA, utilizando-se kits DuoSet da R&D Systems, segundo as recomendações do fabricante.

Avaliação da Função Pulmonar por Espirometria: A função pulmonar será avaliada através de um espirômetro Master Screen (Jaeger, Alemanha), utilizando-se a manobra forçada, seguindo os padrões propostos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Todos os voluntários serão submetidos ao teste espirométrico pré e pós a administração do broncodilatador de ação rápida (salbutamol 400 mcg). Os parâmetros que serão avaliados serão a CVF, VEF1, VEF1/CVF, PFE e FEF25-75. Os resultados serão avaliados tanto em percentual do predito quanto em valores absolutos.

Avaliação da Mecânica Pulmonar por Oscilometria: A mecânica pulmonar será avaliada através de um oscilômetro por impulso (IOS) Master Screen (Jaeger, Alemanha). Para a realização do teste, os voluntários, com as narinas obstruídas, respirarão em volume corrente por 180-200 pulsos, o que corresponde à aproximadamente 40 segundos, seguindo os padrões propostos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. A teste será realizado pré e pós a administração do broncodilatador de ação rápida (salbutamol 400 mcg). Serão avaliados a resistência do sistema respiratório (R5Hz), resistência das vias aéreas distais (R20Hz), a resistência das vias aéreas inferiores (R5Hz – R20Hz), a impedância do sistema respiratório (Z), a reactância do sistema respiratório (X5Hz) e da frequência ressonante (Fres) do sistema respiratório. Os resultados serão avaliados tanto em percentual do predito quanto em valores absolutos. Ilustração do exame, que pode ser realizado em bipedestação (em pé) ou em sedestação (sentado).

Coleta de escarro induzido: Após o treinamento físico aeróbico você irá inalar uma solução contendo soro fisiológico concentrado (3%) para que as secreções presentes nos seus pulmões sejam liberadas e possam ser coletadas após tosse.

Avaliação da Resposta Hemodinâmica por Cardiografia por Impedância: As seguintes medidas hemodinâmicas serão obtidas utilizando-se o equipamento PhysioFlow®: índice de contratilidade, frequência cardíaca, tempo de ejeção ventricular, taxa de enchimento diastólico inicial, volume de ejeção, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, índice de trabalho cardíaco esquerdo, fração de ejeção, volume diastólico final.

Avaliação da Saturação/Dessaturação de Oxigênio: Será colocado em seu dedo um equipamento (oxímetro de pulso) para avaliar a sua oxigenação em repouso e também durante dois testes, sentar e levantar da cadeira e também durante um teste de caminhada de 6 minutos.

Treinamento Físico Aeróbico: Você fará caminhada ou corrida em esteira ergométrica ou em bicicleta ergométrica (conforme sua preferência), 3 vezes por semana, à uma intensidade leve-moderada correspondendo a 50-80% da frequência cardíaca máxima, durante o período de 12 semanas.

Treinamento Físico Resistido Tradicional: Você fará uma sequência de 8 exercícios, 3 vezes por semana, à uma intensidade leve-moderada, correspondendo a 50-80% da carga máxima de exercício.

Análise da Urina: Você receberá um potinho (coletor universal) para coletar urina, a qual será analisada como exame de urina I.

Tipo Sanguíneo: Parte do sangue coletado será utilizado para a verificação do tipo sanguíneo (A, B, AB ou O) e do Rh (positivo ou negativo).

O trabalho possui riscos. O local da coleta de sangue poderá apresentar hematoma (ficar roxo) e devido a utilização de uma agulha você sentirá um pouco de dor. Porém, a coleta do sangue será realizada com técnica e materiais estéreis. Todo o tratamento clínico continuará a ser realizado independentemente dos resultados encontrados. Além disso, o treinamento físico também pode ocasionar dores musculares, articulares, tendíneas e ligamentares, tanto no momento do treinamento quanto após o treinamento. Embora raríssimo, você também poderá apresentar crises de broncoespasmo (falta de ar) durante o procedimento da coleta do escarro induzido, ou crises de broncoespasmo (falta de ar) durante o treinamento físico, alterações de pressão arterial durante a coleta de sangue e/ou do treinamento físico e embora rara, lesão muscular durante o treinamento físico.

Asseguro-lhe que serão respeitados os seus direitos de acordo com a Resolução do Conselho

Nacional de Saúde nº 466/12, citados abaixo, tendo você:

1º - a garantia de receber informações gerais sobre a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, assim como o esclarecimento e orientação sobre qualquer dúvida referente a esta pesquisa;

2º - a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e/ou deixar de participar deste estudo, sem que isto lhe traga penalização ou prejuízo de qualquer natureza a sua pessoa, ao doente e aos seus familiares;

3º - a segurança de que não será identificado (a) e que serão mantidos o sigilo e o caráter confidencial de informações relacionadas à sua privacidade. Caso haja necessidade de identificação, o consentimento deverá ser declarado junto à assinatura do Paciente/ Sujeito do Estudo/ Responsável Legal.

4º - a garantia de não existência de riscos, ou somente riscos mínimos conforme descrito acima (hematoma no local da coleta de sangue), ou mesmo de danos físicos ou constrangimento moral e ético;

5º - a garantia de que, se houver despesas decorrentes de sua participação na pesquisa, estas serão garantidas por este pesquisador; de forma que a sua participação é isenta de despesas. Por outro lado, tenha ciência de que não será remunerado pela participação na pesquisa.

6º - a garantia de que toda e qualquer responsabilidade nas diferentes etapas desta pesquisa é deste pesquisador;

7º - a garantia de que todo o material referente à coleta dos dados para a construção dessa pesquisa e de outros estudos posteriores correlacionados ficará sob a guarda deste pesquisador, o qual poderá ser solicitado por você a qualquer momento.

8º - o sujeito da pesquisa será encaminhado ao seu médico assistente ou à rede pública, caso julgue necessário o pesquisador médico, mediante guia de encaminhamento.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, igualmente válidas, assinadas e rubricadas em todas as suas páginas, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Pesquisa avaliada e autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Universidade Anhembí Morumbi, Rua Caso do Ator, 294 – Vila Olímpia – CEP: 04546-001 – 7º andar – Tel.: 55 (11) 3847.3033 – Fax: (11) 3847.3232. E-mail: cep@anhembib.com.br

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa, e inclusive torná-lo público em trabalhos científicos do pesquisador Rodolfo de Paula Vieira, desde que respeitado o aqui estipulado.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em consentir na minha participação neste estudo e poderei retirar o consentimento concedido a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Sendo assim, declaro o meu consentimento na minha participação, livre e voluntariamente, como sujeito desta pesquisa, assinando com o pesquisador e rubricamos as páginas anteriores.

Assinatura do Paciente/ Responsável Legal

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

Assinatura da testemunha

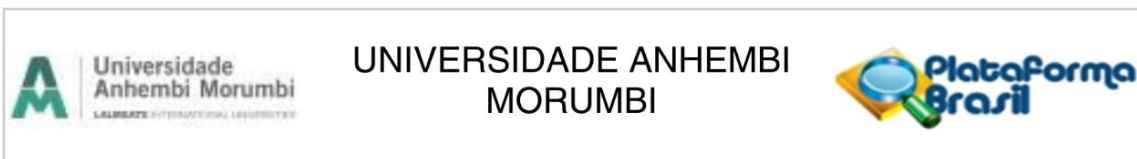
Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto) Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo
(carimbo)

Data ____ / ____ / ____

ANEXO – B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO COVID-19 SOBRE OS SISTEMAS CARDIOPULMONAR, NERVOSO, MUSCULAR E IMUNOHEMATOLÓGICO: MELHORA DO DIAGNÓSTICO POR SOROLOGIA E EFEITOS DA REABILITAÇÃO

Pesquisador: Rodolfo de Paula Vieira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34658820.3.0000.5492

Instituição Proponente: ISCP - SOCIEDADE EDUCACIONAL LTDA.

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.349.759

Apresentação do Projeto:

As informações aqui apresentadas foram retiradas do: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1629438_E1.pdf

A infecção por SARS-Cov-2 leva à doença do novo coronavírus (COVID-19), a qual é caracterizada por um rápido quadro inflamatório sistêmico e pulmonar, levando em muitos casos à um quadro de fibrose pulmonar, além de alterações imuno-hematológicas, cardiovasculares, musculares e nervosas. Além disso, devido ao tempo de incubação do vírus e à janela imunológica existente para a soroconversão e diagnóstico preciso através da sorologia, existe uma necessidade urgente de se aprimorar os métodos diagnósticos e de se desenvolver estratégias de reabilitação para os pacientes pós-COVID-19, de maneira a permitir um diagnóstico mais preciso e precoce, além de atenuar as comorbidades pós doença. Assim, propomos testar o Smartube, já validado para o diagnóstico sorológico do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e para o vírus da hepatite C (HCV), onde esse tubo acelera a produção de imunoglobulinas para patógenos presentes no sangue. Além disso, propomos avaliar o impacto de um programa de reabilitação com atividade física sobre os sistemas respiratório, imuno-hematológico,

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207

Bairro: Mooca

CEP: 03.164-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2790-4658

E-mail: cep@anhembi.br



UNIVERSIDADE ANHEMBI
MORUMBI



Continuação do Parecer: 4.349.759

cardiovascular, muscular e nervoso. Para avaliação da diminuição da janela imunológica utilizando o Smartube, o sangue venoso será coletado no tubo à vácuo Smartube (e comparado com o tubo à vácuo convencional com EDTA K3), seguindo o protocolo recomendado pela empresa, (incubação por 72 horas em estufa de cultura à 37°C e 5% de CO₂), após o qual a amostra de sangue coletada nos respectivos tubos será utilizada para avaliação da presença de IgG e IgM para SARS-Cov-2 utilizando-se um teste rápido, além de uma confirmação através da técnica de RT-PCR no sangue total. Em relação ao programa de reabilitação, tendo em vista a expertise de nosso grupo, avaliaremos os efeitos de um programa de reabilitação sobre os sistemas respiratório, imunohematológico, cardiovascular, muscular e nervoso. O programa de reabilitação será constituído de 3 sessões semanais em dias alternados (5 min de aquecimento, 5 min de alongamento, 20 min de exercício aeróbio contínuo de intensidade moderada, 20 min de exercício resistido de intensidade moderada, 10 minutos de alongamento para o resfriamento. Para as avaliações pulmonares serão avaliadas a função e mecânica pulmonar, a resposta imune pulmonar através da medida de mediadores inflamatórios e fibróticos e de peptídeos antimicrobianos no ar condensado, a saturação de oxigênio em repouso e a curva de dessaturação, os níveis de óxido nítrico no ar exalado, a força muscular inspiratória e expiratória. Em relação ao sistema cardiovascular, serão avaliados o eletrocardiograma de repouso, a variabilidade de frequência cardíaca, a resposta hemodinâmica utilizando-se a cardiografia por impedância, a pressão arterial, a frequência cardíaca, a pressão de pulso, o lipidograma completo e os níveis de glicose. Em relação ao sistema nervoso serão avaliados os níveis de ansiedade e depressão, a percepção de qualidade de vida, avaliação do equilíbrio dinâmico e estático, a ativação do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, além dos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Em relação ao sistema muscular, será avaliada a composição corporal total [massa magra (massa muscular, massa óssea, água), massa gorda] e também de maneira segmentada (braço direito e esquerdo, pernas direita e esquerda e tronco). Em relação ao sistema imunohematológico, serão avaliados o hemograma completo (série branca e

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207

Bairro: Mooca

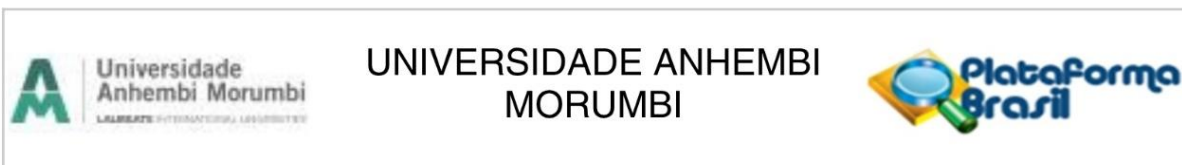
CEP: 03.164-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2790-4658

E-mail: cep@anhemb.br



Continuação do Parecer: 4.349.759

vermelha e plaquetas), além da cascata de coagulação completa e dos níveis de mediadores imunológicos pró e anti-inflamatórios e fibróticos. Os grupos serão todos pós-COVID-19, serão: (1) indivíduos controle (n = 30), (2) indivíduos COVID-19 positivos assintomáticos (n = 30), (3) indivíduos COVID-19 positivos sintomáticos leves/moderados (n = 30), (4) indivíduos COVID-19 positivos sintomáticos graves (n = 30). Os indivíduos serão avaliados antes do início do e após 45 e 90 dias de reabilitação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

2. OBJETIVOS

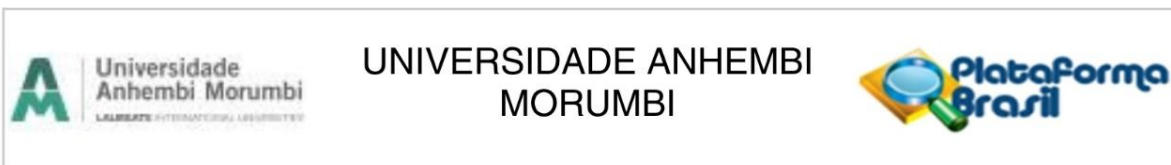
- Avaliar se o Smartube é capaz de diminuir ou eliminar os resultados falso negativos para pacientes COVID-19, como metodologia complementar para aumentar a eficácia do teste rápido, o qual é mais viável para a realização de estudos epidemiológicos e consequente aplicação em políticas públicas de saúde.
- Avaliar o impacto da COVID-19 sobre os sistemas pulmonar, cardiovascular, nervoso, muscular e imunohematológico de diferentes gravidades.
- Avaliar os efeitos de um programa de reabilitação com exercícios físico sobre o impacto da COVID-19 sobre os sistemas pulmonar, cardiovascular, nervoso, muscular e imunohematológico de diferentes gravidades, pré e após 45 e 90 dias do programa de reabilitação

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O trabalho possui riscos. O local da coleta de sangue poderá apresentar hematoma (ficar roxo) e devido a utilização de uma agulha você sentirá um pouco de dor. Porém, a coleta do sangue será realizada com técnica e materiais estéreis. Todo o tratamento clínico continuará a ser realizado independentemente dos resultados encontrados. Além disso, o treinamento físico também pode ocasionar dores musculares, articulares, tendíneas e ligamentares, tanto no momento do treinamento quanto após o treinamento. Embora raríssimo, você também poderá apresentar crises de

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207
Bairro: Mooca **CEP:** 03.164-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2790-4658 **E-mail:** cep@anhemb.br



Continuação do Parecer: 4.349.759

broncoespasmo (falta de ar) durante o procedimento da coleta do escarro induzido, ou crises de broncoespasmo (falta de ar) durante o treinamento físico, alterações de pressão arterial durante a coleta de sangue e/ou do treinamento físico e embora rara, lesão muscular durante o treinamento físico.

Benefícios:

Ter um acompanhamento detalhado da saúde e ter acesso à um programa de reabilitação profissional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um projeto com condições de realização, claramente definido em termos metodológicos e logísticos, caracterizando exequibilidade na proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados e contemplam as exigências da resolução 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Apresentar relatório parcial da pesquisa, semestralmente, a contar do início da mesma.
2. Apresentar relatório final da pesquisa até 30 dias após o término da mesma.
3. O CEP UAM deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
4. Quaisquer documentações encaminhadas ao CEP UAM deverão conter junto uma Carta de Encaminhamento, em que conste o objetivo e justificativa do que esteja sendo apresentado.
5. Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP UAM deverá ser comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.
6. O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.
7. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador.

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207

Bairro: Mooca

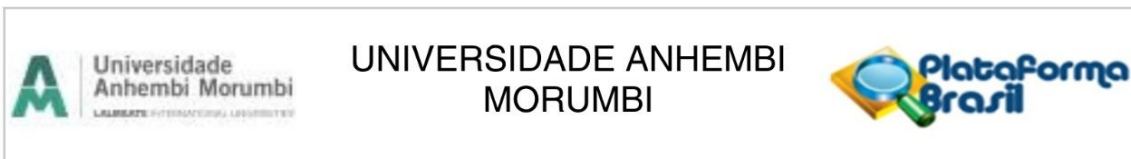
CEP: 03.164-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2790-4658

E-mail: cep@anhembibr



Continuação do Parecer: 4.349.759

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_162943_8_E1.pdf	19/10/2020 09:39:52		Aceito
Outros	AMESJCampos.pdf	19/10/2020 09:34:50	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito
Outros	HRSJC.pdf	19/10/2020 09:34:35	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito
Declaração de concordância	HRLN.pdf	19/10/2020 09:18:32	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito
Outros	Lattesrodolfodepaulavieira.pdf	06/07/2020 21:02:42	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoareabilitacaoCOVID19.docx	06/07/2020 21:02:03	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tclereabilitacaocovid.docx	06/07/2020 21:00:41	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoreabCOVID19.pdf	06/07/2020 20:27:38	Rodolfo de Paula Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Outubro de 2020

Assinado por:
CARLOS ROCHA OLIVEIRA
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207

Bairro: Mooca

CEP: 03.164-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2790-4658

E-mail: cep@anhembi.br