

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LETICIA CARDOSO MARTINS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE EM INDIVÍDUOS ATIVOS E SEDENTÁRIOS
VACINADOS CONTRA COVID-19**

Uberlândia

2024

LETICIA CARDOSO MARTINS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE EM INDIVÍDUOS ATIVOS E SEDENTÁRIOS
VACINADOS CONTRA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Prof. Dr. Rafael de Oliveira Resende

Coorientadora: Me. Laura Alves Ribeiro Oliveira

Uberlândia

2024

LETICIA CARDOSO MARTINS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE EM INDIVÍDUOS ATIVOS E SEDENTÁRIOS
VACINADOS CONTRA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Área de concentração: Imunologia

Uberlândia, 06 de maio de 2024

Banca Examinadora:

Dra. Iasmin Aparecida Cunha Araújo (UFU)

Dr. Igor Moraes Mariano (UFU)

Dr. Rafael de Oliveira Resende (UFU)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha gratidão a Deus pela força e iluminação de caminhos concedidos ao longo deste percurso acadêmico.

À minha família, em especial à minha irmã Ana Carolina e minha mãe Roselaine, manifesto meu profundo agradecimento pelo constante apoio e estímulo que me proporcionaram. Sua presença amorosa e encorajadora foi de suma importância para minha formação e superação dos desafios enfrentados.

Ao meu companheiro Higor, agradeço o apoio incondicional, sendo meu refúgio, meu melhor amigo, meu grande amor e fonte de força e resiliência diante das adversidades. Sua presença foi essencial em todos os momentos.

Ao professor Doutor Rafael de Oliveira, meu orientador, expresso minha gratidão pela oportunidade concedida, pela orientação competente e pelo valioso conhecimento compartilhado ao longo dessa jornada. Seus ensinamentos foram fundamentais para meu crescimento na área científica.

À minha coorientadora Laura, agradeço pela parceria sólida, pelos ensinamentos enriquecedores, pela paciência demonstrada e, acima de tudo, pela amizade sincera durante todo o processo. Sua contribuição foi imprescindível para o sucesso deste trabalho e para meu desenvolvimento científico.

Aos meus amigos da graduação, que estiveram ao meu lado durante todo o processo de formação, expresso minha gratidão pelo apoio, acolhimento e alegria compartilhada, tornando essa jornada mais leve e prazerosa.

Agradeço também a toda equipe do Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica, cuja colaboração foi fundamental para o desenvolvimento deste estudo. Nossos esforços conjuntos resultaram em uma trajetória recompensadora.

Por fim, manifesto meu agradecimento à Universidade Federal de Uberlândia, por seu papel crucial em minha formação acadêmica, proporcionando oportunidades valiosas para meu crescimento pessoal e profissional.

“O conhecimento tem um começo, mas não tem fim.”

- Geeta Iyengar

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19, desencadeada pelo vírus SARS-CoV-2, gerou uma urgência na busca por estratégias eficazes de controle da disseminação da doença. Nesse contexto, a implementação de vacinas seguras e eficazes emergiu como a principal medida para mitigar a propagação do vírus e reduzir os impactos de saúde pública, incluindo os efeitos do isolamento social. Paralelamente, a crescente prevalência de comportamento sedentário levantou questões sobre o papel da aptidão física na resposta imune induzida pela vacinação. **Objetivo:** Avaliar a resposta imune humoral em indivíduos ativos e sedentários vacinados contra a COVID-19. **Metodologia:** Foram analisadas amostras de sangue de 135 indivíduos com pelo menos duas doses da vacina contra COVID-19 avaliados por meio de testes de força (*Hand grip*) e Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), sendo determinados os níveis de IgG anti-SARS-CoV-2 e anticorpos neutralizantes, adiponectina, leptina, resistina, IL-10 e TNF- α . **Resultados:** Foram encontrados baixos níveis de leptina entre os indivíduos fisicamente ativos em comparação com os sedentários. Além disso, observou-se uma maior produção de IgG em mulheres em comparação ao sexo masculino, indicando possíveis diferenças de resposta imune relacionadas ao sexo. Não foram encontradas diferenças significativas nos demais parâmetros avaliados. **Conclusão:** Esses achados destacam a considerável influência da atividade física e da resposta ligada ao sexo na imunidade vacinal contra a COVID-19, evidenciando sua importância como adjuvante na eficiência da vacina. A compreensão desses mecanismos pode ser crucial para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de vacinação e intervenções de saúde pública direcionadas a diferentes grupos populacionais.

Palavras-chave: COVID-19, vacina, atividade física, adipocinas, IgG.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic, triggered by the SARS-CoV-2 virus, has spurred an urgency in seeking effective strategies to control the disease's spread. In this context, the implementation of safe and effective vaccines has emerged as the primary measure to mitigate the virus's propagation and reduce the impacts on public health, including the effects of social isolation. Concurrently, the growing prevalence of sedentary behavior has raised questions about the role of physical fitness in the immune response induced by vaccination. **Objective:** To evaluate the humoral immune response in active and sedentary individuals vaccinated against COVID-19. **Methodology:** Blood samples from 135 individuals with at least two doses of the COVID-19 vaccine were analyzed using strength tests (Hand grip) and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Levels of anti-SARS-CoV-2 IgG and neutralizing antibodies, adiponectin, leptin, resistin, IL-10, and TNF- α were determined. **Results:** Low levels of leptin were found among physically active individuals compared to sedentary ones. Additionally, a higher IgG production was observed in women compared to males, indicating potential sex-related immune response differences. No significant differences were found in the other evaluated parameters. **Conclusion:** These findings highlight the significant influence of physical activity and sex-related response on COVID-19 vaccine immunity, underscoring their importance as adjuncts in vaccine efficacy. Understanding these mechanisms may be crucial for developing personalized vaccination strategies and targeted public health interventions for different population groups.

Keywords: COVID-19, vaccine, physical activity, adipokines, IgG.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Média de força (Kg/F) dos indivíduos classificados pelo questionário IPAQ. **(A)** Média de força do braço dominante. **(B)** Média braço não dominante. Análise entre os grupos realizadas pelo teste One-way ANOVA.....30
- Figura 2.** Correlações entre índice FIMC e **(A)** anticorpos neutralizantes e **(B)** IgG, determinadas na população geral do estudo. A linha horizontal tracejada indica o limiar de positividade para as variáveis. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$31
- Figura 3.** Correlações entre o índice FIMC e nAbs em indivíduos **(A)** sedentários e **(B)** ativos. A linha horizontal tracejada indica o limiar de positividade para nAbs. As correlações foram realizadas pelo teste de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$31
- Figura 4.** Comparação entre as médias da razão FIMC/IgG em indivíduos do sexo masculino e feminino. Análise entre os grupos realizadas por teste de Mann Whitney considerando significativos valores de $p < 0,05$32
- Figura 5.** Correlação na população geral do estudo entre o índice FIMC e **(A)** adiponectina; **(B)** resistina; **(C)** leptina. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$33
- Figura 6.** Correlação entre os níveis de leptina e FIMC na **(A)** Indivíduos sedentários; **(B)** Indivíduos ativos Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$34
- Figura 7.** Comparação da concentração de leptina entre indivíduos do sexo feminino e masculino. Análise entre os grupos realizadas por teste de Mann Whitney considerando significativos valores de $p < 0,05$34
- Figura 8.** Correlações entre a razão IL-10/FIMC e TNF- α /FIMC na população de indivíduos **(A)** sedentários e **(B)** ativos. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$35
- Figura 9.** Matriz de correlação entre as variáveis do estudo. A intensidade de coloração azul indica níveis de correlação positiva, enquanto a coloração vermelha indica correlação negativa. A coloração branca indica ausência de correlação. Os números centralizados nas células indicam o valor de r da correlação de Pearson para dados com distribuição normal, ou de Spearman para dados que não seguem

essa distribuição. As notações * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ indicam os níveis de significância estatística.....36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos e caracterização dos indivíduos selecionados para o estudo.....	29
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-2	Enzima conversora de angiotensina 2
AMP	Adenosina monofosfato
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FIMC	Índice de força muscular corporal
HC	Hospital de Clínicas
IFN	Interferon
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
LOD	Limite de detecção
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
mRNA	RNA mensageiro
MHC II	Complexo principal de histocompatibilidade de classe 2
nAbs	Anticorpos neutralizantes
NK	Células exterminadoras naturais
NO	Óxido nítrico
PBS Tween	Solução tampão fosfato salino com Tween
PBS-T-BSA	Solução tampão fosfato salino com Tween e albumina sérica bovina
pH	Potencial hidrogeniônico
PRNT	Teste de neutralização de redução em placa
RBD	Domínio de ligação ao receptor
RNA	Ácido ribonucleico
TMPRSS2	Enzima serinoprotease transmembrana 2
TMB	Tetrametilbenzidina
Th1	Célula T auxiliar 1
Th2	Célula T auxiliar 2
Th17	Célula T auxiliar 17

Treg	Célula T auxiliar regulatória
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. COVID-19.....	15
1.2. SARS-CoV-2	15
1.3. Resposta imune e COVID-19.....	17
1.4. Vacinas contra SARS-CoV-2	18
1.5. Exercício físico e resposta imune.....	19
1.6. Papel imunológico das adipocinas	20
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo geral	23
3.2. Objetivos específicos	23
4. MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1. Ética da pesquisa.....	24
4.2. População do estudo e critérios de inclusão e exclusão	24
4.3. Local do estudo.....	24
4.4. Questionários	24
4.5. Avaliação antropométrica.....	25
4.6. Avaliação da força de preensão manual (<i>Hand grip</i>)	25
4.7. Coleta de amostras	26
4.8. Quantificação de IgG específica para proteína S de SARS-CoV-2.....	26
4.9. Anticorpos neutralizantes (nAbs) contra SARS-CoV-2	27
4.10. ELISA para quantificação de citocinas e adipocinas.....	27
4.11. Análise estatística	28
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Características gerais dos indivíduos.....	29

5.2. Teste de força e IPAQ.....	30
5. 3. Correlação entre nAbs e IgG com índice FIMC.....	30
5.4. Quantificação de citocinas e adipocinas	32
5.5 Correlação entre força, citocinas e anticorpos	35
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	50
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	51

1. INTRODUÇÃO

1.1. COVID-19

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave do tipo 2), cuja pandemia teve início nos primeiros meses de 2020. Identificado em 2019 pela primeira vez, na cidade de Wuhan, província Hubei, na China, que devido sua rápida disseminação, atingiu níveis catastróficos em diversos outros países, levando a dimensões globais (Tavakol *et al.*, 2023).

Os primeiros casos da doença foram caracterizados por sintomas clínicos semelhantes aos de outras doenças causadas por dois vírus respiratórios também da família Coronaviridae, o SARS-CoV (Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (Coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio), ambos conhecidos por causarem doenças graves em humanos (Mehandru *et al.*, 2022).

Ao longo do período da pandemia, os sistemas de saúde em diversos países do mundo ficaram profundamente prejudicados devido às elevadas taxas de infecção pela doença e à gravidade dos casos. Em termos mundiais, o número de óbitos atingiu aproximadamente 15 milhões até final do ano de 2021 (Rabaan *et al.* 2022; World Health Organization, 2023). Deste modo, durante o período crítico da pandemia, se tornou necessário a adoção de medidas de prevenção da doença, principalmente devido à falta de tratamentos eficientes e específicos para os indivíduos infectados e a rápida disseminação da doença. Medidas básicas de contenção foram reconsideradas visando a minimização dos riscos inerentes, dentre elas destacam-se a higienização das mãos, uso de álcool gel, uso de máscaras e o isolamento social (Santos, *et al.*, 2022; Rebouças *et al.*, 2021). O isolamento social se tornou uma prática recomendada por autoridades de saúde para ajudar no controle da propagação do vírus. Essa foi uma medida adotada principalmente para evitar o colapso dos sistemas de saúde e desacelerar a progressão da pandemia, permitindo assim um tratamento adequado aos pacientes infectados e desacelerar o avanço da pandemia (Gilbert *et al.*, 2023).

1.2. SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado cujo material genético é formado por uma única fita de ácido ribonucleico (RNA) positivo, que induz a produção de proteínas

virais, sendo pertencente à família Coronaviridae. A estrutura desse vírus é composta por quatro proteínas principais: Spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), importantes na entrada e consequente replicação do vírus nas células hospedeiras (Gusev *et al.*, 2022).

O vírus depende de um receptor específico, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), para adentrar à célula hospedeira por meio da proteína S. Esta proteína é composta por duas subunidades estruturais, S1 e S2, que sofre uma mudança conformacional ao se ligar ao receptor, mediado pela enzima serinoprotease transmembrana 2 (TMPRSS2). Isso permite sua fixação e subsequente fusão de membrana, o que resulta na infecção da célula. Assim, o vírus migra do epitélio nasal para o trato respiratório superior e alcança seu alvo, que são as células epiteliais alveolares do tipo 2 (Jackson *et al.*, 2022; Mohaddeseh *et al.*, 2022).

Após a entrada e subsequente replicação do vírus nas células-alvo, ocorre a produção de várias citocinas e marcadores inflamatórios, incluindo interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interferons (IFN- λ e IFN- β). Essas moléculas promovem a atração de células inflamatórias, como neutrófilos, linfócitos $TC4^+$ auxiliares e $TC8^+$ citotóxicos, para o local em resposta à "tempestade de citocinas". Essas células atuam no combate ao vírus, induzindo a apoptose da célula hospedeira, o que, como consequência, leva à liberação de novos vírus após a morte celular, contribuindo para a infecção das células vizinhas (Mohaddeseh *et al.*, 2022).

Uma preocupação global de destaque reside nas variantes e subvariantes do vírus, que surgem devido a mutações genéticas que impactam a interação entre a proteína Spike e seu receptor na célula hospedeira. Essas alterações, predominantemente, afetam a resposta imunológica, a gravidade da doença e a transmissibilidade do vírus. O SARS-CoV-2 apresenta uma taxa de mutação estimada em cerca de 10^{-6} a 10^{-4} por ciclo replicativo, originando mutações que podem ser silenciosas, envolver mudanças na codificação de aminoácidos ou, ainda, resultar em deleções genéticas. Essas mudanças culminaram no abrupto surgimento de diversas variantes de preocupação, incluindo as denominações Alfa, Beta, Gama, Delta, Épsilon, Zeta, Eta, Theta e Ômicron (Pérez-Abeledo *et al.*, 2022).

Dentre as várias variantes, estudos têm demonstrado que a variante Alfa possui considerável transmissibilidade, enquanto a variante Delta é capaz de desencadear maior gravidade da doença (Arabi *et al.*, 2023). No entanto, a maior preocupação atual

remete à variante Ômicron, que, apesar de resultar em quadro clínico de menor gravidade, apresenta taxa de transmissão substancialmente maior em comparação às outras variantes, além de possuir mais de 90 subvariantes, incluindo BA.1, BA.2, BA.2.12.1 e BA.4, o que é uma questão preocupante devido ao fato de favorecer a evasão dos mecanismos imunológicos de controle (Hachmann *et al.*, 2022).

1.3. Resposta imune e COVID-19

Durante uma infecção viral, a primeira linha de defesa imunológica é constituída pelo sistema imune inato, que atua recrutando células imunes para o local de infecção, promovendo inflamação, fagocitose e ativando o sistema imune adaptativo (Young, 2022). Em sequência, a resposta imune celular entra em ação, com as células $TC8^{+}$ (citotóxicas) reconhecendo e destruindo células infectadas por meio da liberação de perforinas e/ou granzimas. Paralelamente, as células $TC4^{+}$ auxiliares diferenciam-se em subclasses com funções distintas, como as células T helper 1 (Th1), células T helper 2 (Th2), células T helper 17 (Th17) e células T reguladoras (Treg) (Young *et al.*, 2022).

A resposta imune humoral subsequente é mediada por anticorpos específicos, os quais, ao se ligarem ao vírus, impedem a progressão da infecção, fenômeno conhecido como neutralização (Young *et al.*, 2022). Os anticorpos neutralizantes (nAbs) têm a capacidade de inibir a infecção celular interferindo nos processos de entrada, fusão ou liberação viral. Esse efeito é possível devido ao reconhecimento de regiões específicas do vírus, principalmente no domínio de ligação ao receptor (RBD), desencadeando uma resposta imunológica que envolve células Natural Killer (NK), fagócitos e outros componentes que aprimoram a depuração do patógeno (Iwasaki, 2020). Estudos demonstraram que esses anticorpos desempenham um papel crucial na proteção contra a reinfeção viral, além de contribuírem para a avaliação da eficácia das vacinas (Young *et al.*, 2022).

Além disso, observa-se a presença de anticorpos específicos, como a imunoglobulina G (IgG), direcionados à região RBD e à proteína S, no soro de uma considerável proporção dos indivíduos após a infecção (Isho *et al.*, 2020). Pesquisas evidenciam que essa classe de anticorpos desempenha funções de neutralização, conferindo proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2 em modelos *in vivo* (Planchais *et al.*, 2022).

1.4. Vacinas contra SARS-CoV-2

A vacina é capaz de induzir no organismo uma resposta imune denominada de imunidade adquirida. Esse tipo de resposta se caracteriza, prioritariamente, pela prevalência de células chamadas de linfócitos B e T, que após a estimulação do antígeno, participam da produção de anticorpos específicos, gerando células de memória contra o patógeno e protegendo o organismo de posteriores invasões do mesmo agente. Quando ativadas as células B, são diferenciadas em plasmócitos e passam a produzir anticorpos específicos a antígenos do patógeno, processo denominado de resposta imune humoral. Quando ativadas as células T, ocorre a ativação de outras células de mesma linhagem, que liberam mediadores inflamatórios, como citocinas, cujo processo se caracteriza como uma resposta imune celular (Li *et al.*, 2022).

A implementação de uma vacina segura e eficaz permaneceu sendo a melhor opção para controle da incidência da doença mundialmente. Em geral, mais de 100 vacinas já foram desenvolvidas, cada qual com características diferentes, sendo que algumas utilizam um vetor adenoviral humano, o vírus inativado, o RNA mensageiro ou uma subunidade proteica (Fiolet *et al.*, 2022; Hadj, 2022).

Entre as principais vacinas utilizadas, duas delas são baseadas em RNA mensageiro (mRNA): BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna). Suas vantagens em relação às vacinas tradicionais, residem principalmente na potencialidade de regulação do sistema imune adaptativo, indução de respostas imunes celulares e humorais, além de sua versatilidade e facilidade a múltiplos alvos que tornam sua resposta mais rápida e eficiente. Além disso, de acordo com ensaios clínicos realizados em estudos anteriores, ambas as vacinas demonstraram uma eficácia de aproximadamente 95% (Jamous *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023).

Outra vacina também utilizada em larga escala é a ChAdOx1-S, produzida pela fabricante AstraZeneca e desenvolvida em conjunto com cientistas da Unidade de Oxford, no Reino Unido. Baseada no mecanismo de vetor viral, a vacina é produzida utilizando um adenovírus com potencial de infecção de chimpanzé, que contém um fragmento do genoma do SARS-CoV-2 em seu interior, replicado em culturas celulares. Esse vetor permite a internalização na célula do organismo e posterior ativação dos mecanismos imunológicos específicos (Kalbhenn *et al.*, 2021).

Aliado a isso, a vacina Ad26.COV2. S (Janssen), que também utiliza o mecanismo do vetor viral a partir do adenovírus humano 26 e que contém em seu

interior a proteína S do SARS-CoV-2, demonstrou eficácia de aproximadamente 85% em estudos clínicos realizados (Sadoff *et al.*, 2021).

Por outro lado, a vacina produzida pela empresa SinoVac, a CoronaVac, utiliza o vírus SARS-CoV-2 inativado e conferiu uma eficácia de aproximadamente 79% nos indivíduos vacinados, durante os estudos clínicos. Essa eficácia foi atribuída principalmente à sua capacidade de induzir a produção de anticorpos neutralizantes contra o vírus (Wang *et al.*, 2022).

1.5. Exercício físico e resposta imune

A prática de exercício físico regular oferece diversos benefícios para a saúde do indivíduo, dentre eles a redução do risco do desenvolvimento de doenças como diabetes mellitus do tipo 2, doenças infecciosas, cânceres e doenças cardiovasculares. Além disso, a regularidade da realização de atividades físicas implica na melhora do condicionamento físico, fortalecimento ósseo e muscular, redução de processos inflamatórios crônicos e, conseqüentemente, na melhora da qualidade de vida (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Atualmente, sabe-se que esta prática é capaz de ativar o sistema imunológico em suas diversas frentes. Isso porque, logo após o treinamento, o sistema imune sofre uma supressão transitória, tornando-o mais suscetível a infecções. Porém, durante o treinamento continuado, o organismo é capaz de se adaptar a esses estímulos, promovendo maior ativação de componentes imunes contra patógenos (Improta-Caria *et al.*, 2021).

Estudos demonstraram que durante a prática de exercício físico, com a contração da fibra muscular e liberação de cálcio, citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-12, IL-18) são sintetizadas e atuam no recrutamento de leucócitos, principalmente neutrófilos, circulantes, sendo que essa concentração volta a níveis normais novamente após cerca de 24 a 48 horas. Além disso, a concentração de linfócitos aumenta no leito vascular durante a realização do exercício, com subsequente redução. Esse declínio é atribuído, em grande parte, ao aumento no número de células NK, que ocorre devido ao aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício, induzindo um estresse celular que facilita o recrutamento dessas células (Silveira *et al.*, 2021).

Durante o período da pandemia, vários estudos demonstraram uma relação entre o desenvolvimento de casos graves da doença em indivíduos sedentários. Além

disso, outras evidências sugeriram que indivíduos que praticam atividade física regularmente, possuem um fator de regulação negativa da tempestade de citocinas e redução das sequelas causadas pela COVID-19, possuindo dessa forma uma maior proteção contra a doença e menor risco de evolução para a forma grave (Jimeno-Almazán *et al.*, 2021; Alves *et al.*, 2022).

Ademais, relacionado ao potencial das vacinas e sua relação com a atividade física, estudos clínicos apontaram uma associação entre o aumento da eficácia da vacina contra Influenza em indivíduos que realizam exercício físico aeróbio crônico em comparação a indivíduos que realizam apenas exercício físico agudo (Dinas *et al.*, 2022).

1.6. Papel imunológico das adipocinas

As adipocinas, um conjunto de citocinas secretadas por adipócitos e células imunes infiltradas, desempenham um papel crucial como fatores parácrinos e endócrinos na regulação da homeostase energética e metabólica do organismo. Entre a vasta gama de adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, evidências indicam sua capacidade de atuar localmente e em outras regiões por meio da circulação sanguínea (Pham *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023).

Os adipócitos têm a capacidade de secretar citocinas com propriedades tanto anti-inflamatórias quanto pró-inflamatórias, dependendo das células imunes presentes no tecido e da influência de seus estímulos. Em situações normais, as células imunes Th2 promovem a homeostase da glicose e contribuem para a sensibilização à insulina nos adipócitos, ativando assim o tecido adiposo marrom, conhecido por armazenar energia em pequenas gotículas lipídicas. Por outro lado, em casos de inflamação patogênica, ocorre a ativação do tecido adiposo branco, desencadeando vias pró-inflamatórias e inibindo a liberação de citocinas anti-inflamatórias. Esses adipócitos, por sua vez, são reconhecidos por armazenar energia na forma de triglicerídeos (Recinella *et al.*, 2020; Suarez *et al.*, 2023).

A leptina, uma adipocina, desempenha papel pró-inflamatório, visto seu aumento no soro e no tecido adiposo durante estímulos inflamatórios. Além disso, foi observado um aumento na produção de TNF- α e IL-6 pelos monócitos na sua presença (Ouchi *et al.*, 2011).

A resistina é outra adipocina associada diretamente à ativação de processos inflamatórios, promovendo a expressão de TNF- α e IL-6 pelas células mononucleares.

Além disso, demonstrou capacidade de neutralizar os efeitos anti-inflamatórios da adiponectina sobre as células endoteliais vasculares, favorecendo a adesão leucocitária (Ouchi *et al.*, 2011).

A adiponectina, também secretada pelos adipócitos, desempenha um papel na regulação da homeostase energética, metabolismo de lipídeos e possui propriedades de redução do processo inflamatório. Além disso, exerce um papel protetor sobre vários tipos celulares, sensibilizando a insulina e apresentando efeitos moduladores, observando-se níveis reduzidos em indivíduos em diversos estados patológicos (Nguyen, 2020).

As citocinas desempenham um papel crucial na progressão de doenças, mas uma ativação imunológica excessiva pode levar a complicações graves. É fundamental alcançar um equilíbrio entre a produção de citocinas moduladoras (Rojas *et al.*, 2017). A interleucina-10 (IL-10) possui uma função imunorreguladora complexa, agindo sobre as células T para inibir a apresentação de antígenos pelos monócitos e macrófagos, por meio da supressão do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC II) e das moléculas coestimuladoras. Isso resulta na redução da expressão de citocinas inflamatórias, como o TNF- α . Em relação às células B, a IL-10 promove a proliferação celular, previne a apoptose e influencia a mudança de classes de imunoglobulinas (Trifunovic *et al.*, 2015).

O fator de necrose tumoral α (TNF- α) é uma citocina inflamatória liberada principalmente por monócitos e macrófagos ativados. Ela estabelece um ciclo de feedback autócrino que amplifica os efeitos inflamatórios dos monócitos, levando a uma possível progressão do quadro inflamatório devido à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e à liberação de citocinas e quimiocinas desse perfil (Khemis *et al.*, 2023).

2. JUSTIFICATIVA

O distanciamento social provocou uma significativa transformação no estilo de vida da população, resultando em um aumento acentuado do comportamento sedentário. Este aumento do sedentarismo, combinado com hábitos alimentares inadequados, também exacerbados por este processo, tem contribuído para o aumento da incidência de diversas doenças crônicas. Essas condições, por sua vez, aumentam o risco de manifestações graves da COVID-19.

Além disso, é necessário conduzir estudos mais aprofundados para compreender a fisiopatologia do vírus, a fim de orientar o desenvolvimento de tratamentos individualizados. Isso se deve ao fato de que o papel dos medicamentos utilizados no combate às múltiplas variantes em circulação ainda não está completamente esclarecido.

Há, ainda, uma crescente apreensão, particularmente em relação às subvariantes da variante Ômicron, que têm se disseminado amplamente em todo o mundo. Pesquisas têm mostrado que essas subvariantes podem reduzir a eficácia das vacinas e dos medicamentos previamente utilizados no tratamento da doença.

É relevante ressaltar que a prática regular de exercícios físicos pode desempenhar um papel coadjuvante na melhoria da resposta vacinal, devido à adaptação fisiológica do organismo aos estímulos, o que auxilia na ativação dos componentes celulares e moleculares envolvidos na resposta imune.

Conseqüentemente, é de extrema importância a avaliação da influência da atividade física em indivíduos vacinados para COVID-19, a fim de elucidar essa relação entre a prática regular e a eficácia da vacina utilizada para prevenção à esta doença, bem como a potencial resposta imunorreguladora que o exercício físico pode exercer no organismo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a resposta imune humoral entre grupos de indivíduos ativos e sedentários vacinados contra a COVID-19.

3.2 Objetivos específicos

- A) Classificar indivíduos ativos e sedentários por meio do teste de força (*Hand grip*), índice de massa corpórea (IMC) e Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire- IPAQ*);
- B) Avaliar os níveis de IgG específica para proteína S de SARS-CoV-2 e anticorpos neutralizantes em indivíduos ativos e sedentários, considerando diferenças entre sexos;
- C) Avaliar os níveis de leptina, adiponectina, resistina, TNF- α e IL-10 em indivíduos ativos e sedentários.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Ética da pesquisa

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU), sob CAAE 50001421.7.0000.5152, parecer número 4.959.436 (ANEXO A). A participação de cada voluntário ocorreu apenas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

4.2. População do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Foram recrutados um total de 135 indivíduos com o esquema completo de vacinação para COVID-19, de ambos os sexos (masculino e feminino), com idade entre 18 e 60 anos, com ou sem histórico prévio de COVID-19.

O estudo foi de caráter qualitativo e investigativo e envolveu indivíduos com pelo menos o primeiro esquema de imunização completo contra a COVID-19 (primeira e segunda doses), imunizados com as vacinas CoronaVac, ChAdOx1 e BNT32, conforme disponibilidade do Ministério da Saúde. Foram excluídos indivíduos que não completaram o esquema vacinal ou que completaram o esquema há mais de seis meses antes do início do estudo, além daqueles que não assinaram o Termo de Consentimento e que se encontravam em tratamento com anti-inflamatórios esteroidais e/ou fármacos imunossupressores no momento da vacinação.

4.3. Local do estudo

O recrutamento dos voluntários foi conduzido em sala apropriada no Ambulatório Amélio Marques do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), com horário marcado, onde foram realizadas a coleta de sangue, aplicação de questionários e teste de força. As amostras de sangue obtidas foram conduzidas ao Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica (LALIC) do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM) para realização dos ensaios laboratoriais.

4.4. Questionários

Foi aplicado um questionário online na plataforma Microsoft Teams pós-vacinação com o intuito de avaliar o cartão de vacina dos participantes, incluindo o período de aplicação das doses e a marca da vacina.

Os participantes responderam ao Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), em sua forma longa, de maneira online para avaliação quanto à regularidade da atividade física. Dessa forma, o questionário buscou traçar o nível de aptidão física de cada indivíduo, por meio do questionamento de 31 perguntas separadas em 6 domínios (ocupacional, transporte, tarefas domésticas, lazer e sentado), como descrito anteriormente (Oliveira *et al.*, 2023).

4.5. Avaliação antropométrica

Os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica, realizada por pessoal qualificado, mediante obtenção da massa corpórea (kg), altura (m) e Índice de Massa Corporal (IMC), pela fórmula:

$$IMC = \frac{Massa\ corpórea\ (kg)}{Altura\ x\ altura\ (m)}$$

4.6. Avaliação da força de preensão manual (*Hand grip*)

Posteriormente, os participantes foram submetidos ao teste para avaliação da força manual dos braços por meio do dinamômetro de preensão manual (*Hand Grip*) sob acompanhamento de profissional de educação física, conforme descrito (Fernandes *et al.*, 2011).

O indivíduo foi orientado a realizar o teste na posição adequada, ou seja, sentado confortavelmente com o cotovelo flexionado em um ângulo de 90° e antebraço em posição neutra. As falanges da alça do dinamômetro foram ajustadas confortavelmente para realização do teste, sendo para mulheres a regulagem 2 e para homens de 2-3.

O teste foi realizado três vezes para cada braço (dominante e não dominante), sendo que a execução da força foi estimulada durante 5 segundos, com pelo menos um minuto de intervalo (descanso) entre cada repetição. A medida foi realizada primeiramente no braço dominante e após o intervalo de 3 minutos de descanso no braço não dominante. Foi considerada a média dos três valores obtidos em cada membro.

Adicionalmente, foi proposto o cálculo do Índice de Força Muscular Corporal (FIMC), que representa a razão entre a força do braço dominante e o índice de massa corporal (IMC). Essa medida proporciona uma avaliação mais abrangente da força

global de cada indivíduo, considerando diferenças no biotipo que possam representar um viés ao estudo. Para isso, determina-se que quanto maior o FIMC, mais ativo se classifica o indivíduo. A fórmula empregada para o cálculo do índice FIMC foi:

$$FIMC = \frac{\text{Força braço dominante (kg/F)}}{IMC}$$

4.7. Coleta de amostras

As coletas de sangue dos voluntários foram realizadas e devidamente identificadas com um código alfanumérico, seguido da data e hora da coleta. Um volume de 10 mL foi coletado por profissionais experientes, sendo posteriormente transportado até o Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica (LALIC/UFU) para centrifugação a 3.000 x g/5 min. O soro obtido foi armazenado a -20°C até a realização dos procedimentos experimentais, obedecendo às normas de biossegurança vigentes.

4.8. Quantificação de IgG específica para proteína S de SARS-CoV-2

A avaliação da resposta imune humoral para SARS-CoV-2 foi determinada por ELISA para detecção de anticorpos IgG específicos às proteínas S nas amostras de soro. As placas foram sensibilizadas com 0,2 µg/poço de proteína S de SARS-CoV-2 em 50µl/poço de solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7, 16hs à 4°C. Em seguida, as placas foram lavadas 5 vezes com PBS e bloqueadas com 2 % de leite desnatado por 1h30 à temperatura ambiente (TA). As placas foram lavadas novamente e as amostras de soro dos indivíduos diluídas a 1:40 em tampão de bloqueio 1% (PBS+leite desnatado), foram adicionadas e incubadas por 2 horas em TA. As placas foram lavadas novamente e o anticorpo secundário conjugado com HRP anti-IgG humano foi diluído com PBS e logo adicionado (1:60.000). A reação foi revelada por 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) por 10 min e interrompida com a adição de 1N H₂SO₄. A densidade óptica (OD) foi determinada em espectrofotômetro Multiskan FC (Thermo Fisher) e lida no comprimento de onda de 450nm.

4.9. Anticorpos neutralizantes (nAbs) contra SARS-CoV-2

Os anticorpos neutralizantes foram quantificados no soro utilizando o kit comercial ECO F COVID nAb (ECO Diagnóstica), conforme as diretrizes do fabricante. Em resumo, as amostras de soro foram colocadas com uma solução tampão em um micro tubo e as esferas liofilizadas contendo proteína RBD e ACE-2 foram dissolvidas e incubadas a 37°C por 20 minutos. Após a incubação, 100 µL da mistura foram adicionados ao cassete de teste, seguido por uma incubação adicional de 15 minutos à temperatura ambiente. Os anticorpos neutralizantes foram detectados utilizando o leitor de imunofluorescência ECO Diagnóstica F200. Os dados foram coletados de acordo com a porcentagem de anticorpos neutralizantes >20 considerado reagente.

4.10. ELISA para quantificação de citocinas e adipocinas

As adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) foram quantificadas utilizando kits específicos (R&D Systems, San Diego, EUA) por meio de ensaio imunoenzimático ELISA do tipo "sanduíche", seguindo o protocolo fornecido pelo fabricante. Resumidamente, placas de ELISA de alta afinidade para proteínas foram revestidas com anticorpo monoclonal específico de captura (100 µL) para os alvos desejados, e incubadas durante 12-16 horas a 4°C. Após essa etapa, as placas foram lavadas três vezes com PBS/Tween 0,05% em um lavador automático de placas e bloqueadas por 4 horas à temperatura ambiente com 200 µL de PBS BSA 1%.

Posteriormente, as placas foram novamente lavadas e 100 µL das amostras nas diluições correspondentes (adiponectina: 1/2000; leptina: 1/50 e resistina: 1/25) foram adicionadas para incubação por 18 horas à 4°C. Após nova lavagem, foram adicionados 100 µL do anticorpo secundário biotilado de detecção e incubados por mais 3 horas à temperatura ambiente. As placas foram lavadas novamente e incubadas com uma peroxidase conjugada à streptavidina (1,25 ng/mL), diluída em em solução do kit denominada de "assay diluent", por 60 minutos a 37°C. Após três lavagens com PBS Tween, foram adicionados 100 µL de reagente tetrametilbenzidina (TMB) para a revelação da reação.

A reação foi interrompida com H₂SO₄ a 2%, e a absorbância foi medida em um comprimento de onda de 450 nm utilizando um leitor de ELISA (EnSpire Multimode Plate Reader, Waltham, EUA). A concentração das amostras foi estimada comparando-as com uma curva-padrão feita com as proteínas recombinantes correspondentes, empregadas em diluição seriada específica para cada uma delas.

As citocinas (IL-10 e TNF- α) foram quantificadas usando kits específicos da BD através do método ELISA tipo "sanduíche", seguindo o protocolo do fabricante. Em resumo, placas de ELISA de alta afinidade a proteínas foram revestidas com anticorpos monoclonais de captura específicos para os alvos de interesse, diluídos conforme recomendação do fabricante, e incubadas durante 12-16 horas à 4°C.

Após lavagem das placas com PBS/Tween 0,05%, estas foram bloqueadas com PBS BSA 1% à temperatura ambiente por 4 horas. As amostras ou curva padrão dos alvos foram então adicionadas em duplicata e incubadas por 18 horas à 4°C. Após lavagem, foi adicionado anticorpo secundário biotilado e incubado por 3 horas à temperatura ambiente, seguido pela adição de peroxidase conjugada à streptoavidina e incubação por 20 minutos à 37°C.

Após nova lavagem, o reagente TMB foi adicionado para revelar a reação, que foi interrompida com ácido sulfúrico 2%. A absorbância foi medida em 450 nm em um leitor de ELISA. A concentração das amostras foi estimada por comparação com uma curva padrão feita com proteínas recombinantes diluídas seriamente. Os resultados foram analisados por regressão linear, expressando os níveis séricos em picogramas por mililitro de soro.

4.11. Análise estatística

Todos os dados foram analisados estatisticamente por meio do software GraphPad Prism versão 9.4.0 (GraphPad, San Diego, EUA). Os dados foram analisados em relação à quantidade de variáveis (*T test* para duas variáveis; *One-way ANOVA* para mais de duas variáveis) a partir da determinação do padrão de distribuição ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

Para analisar a relação entre variáveis, foram utilizados métodos específicos de acordo com a distribuição dos dados. A correlação de Pearson foi empregada para dados que seguem uma distribuição normal, enquanto a correlação de Spearman foi utilizada para dados que não seguem essa distribuição. Para comparar dois grupos diferentes, foi realizado o teste de Mann-Whitney. Para avaliação de resultados significativos, foi considerado o valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Características gerais dos indivíduos

O estudo contou inicialmente com o recrutamento de 140 participantes conforme os critérios de inclusão estabelecidos. Entretanto, durante o processo de coleta de dados, devido a perda de informações, este n amostral foi reduzido para 135 indivíduos. As informações referentes aos dados demográficos, antropométricos e à média de força encontram-se detalhadas na **Tabela 1**.

	n (%)	Média geométrica	Mínimo	Máximo	Valor de p
Sexo					
Masculino	51 (38%)				
Feminino	84 (62%)				
Idade (anos)					
Masculino		25,6	18	59	0,872
Feminino		25,8	19	56	
Geral		25,7	18	59	
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2)					
Masculino		23,9	14,8	41,7	0,941
Feminino		24,0	16,9	40,0	
Geral		24	14,8	41,7	
Força manual do braço dominante (Hand grip) (kg/F)					
Masculino		40,7	22,7	62	<0,0001
Feminino		26,1	12	47	
Geral		30,9	12	62	
Força manual do braço não dominante (Hand grip) (kg/F)					
Masculino		38,1	20	59	<0,0001
Feminino		24,1	12	48,3	
Geral		28,7	12	59	

Tabela 1. Dados demográficos e caracterização dos indivíduos selecionados para o estudo.

Os participantes do estudo foram predominantemente do sexo feminino, representando 62% (n = 84), enquanto os do sexo masculino compuseram 38% (n = 51) do total. A média de idade geral dos participantes foi de 25 anos. Além disso, a média do IMC foi de 24 kg/m^2 .

Quanto à força manual no braço dominante, a média na população geral foi de 30,9 kg/F. No entanto, esses valores apresentaram variações de acordo com o sexo dos indivíduos, sendo 40,7 kg/F para o sexo masculino e 26,1 kg/F para o sexo feminino. Em relação à força manual no braço não dominante, a média na população geral foi de 28,7 kg/F. Para o sexo masculino, a média foi de 38,1 kg/F, e para o sexo feminino, foi de 24,1 kg/F. Esses dados ressaltam a importância de uma análise estratificada considerando o sexo e a dominância do braço para avaliação da força.

5.2. Teste de força e IPAQ

Todos os participantes foram submetidos ao questionário IPAQ, classificando-os como ativos em níveis alto e moderado, e como sedentários em nível baixo.

Dessa forma, através da média do braço dominante e braço não dominante, foi realizada uma comparação da quantidade de força (kg/F) que cada indivíduo foi capaz de atingir de acordo com sua classificação pelo IPAQ (Figura 1). Com base nos resultados obtidos, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos analisados (Figura 1A e 1B).

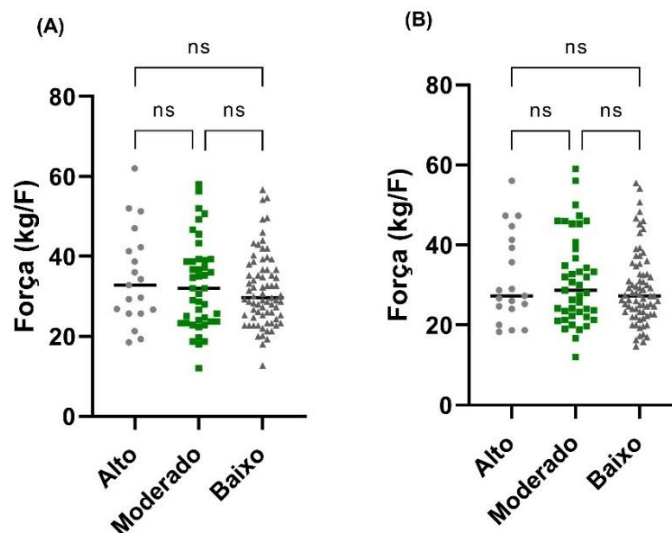


Figura 1. Média de força (Kg/F) dos indivíduos classificados pelo questionário IPAQ. **(A)** Média de força do braço dominante. **(B)** Média de força do braço não dominante. Análise entre os grupos realizadas pelo teste One-way ANOVA.

5.3. Correlação entre nAbs e IgG com índice FIMC

A correlação entre anticorpos neutralizantes foi avaliada em relação ao índice FIMC e IgG anti S com FIMC, para avaliar se a força global do indivíduo influencia ativamente na produção de anticorpos (Figura 2). Não houve correlações significativas

entre as variáveis nAbs e FIMC ($r = 0,1540$; $p = 0,075$) e IgG anti S e FIMC ($r = 0,1478$; $p = 0,087$) (Figura 2A e 2B).

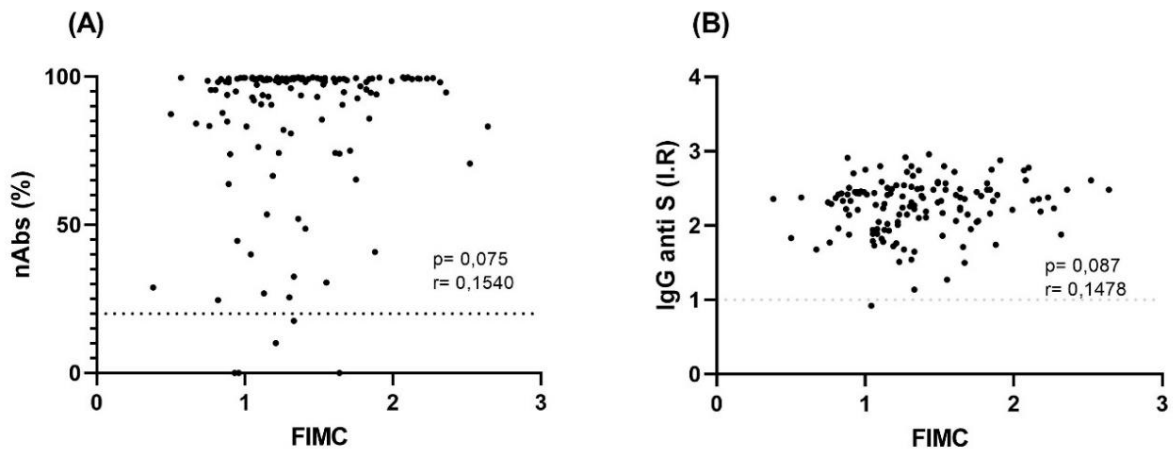


Figura 2. Correlações entre índice FIMC e (A) anticorpos neutralizantes e (B) IgG, determinadas na população geral do estudo. A linha horizontal tracejada indica o limiar de positividade para as variáveis. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Além disso, estratificando a população entre indivíduos ativos e sedentários através do IPAQ, a mesma correlação foi realizada (Figura 3). Entre os indivíduos sedentários, foi possível observar uma fraca correlação positiva ($r = 0,2645$; $p = 0,0238$) (Figura 3A), entretanto, não houve correlação no grupo de indivíduos ativos ($r = 0,0840$; $p = 0,5160$) (Figura 3B).

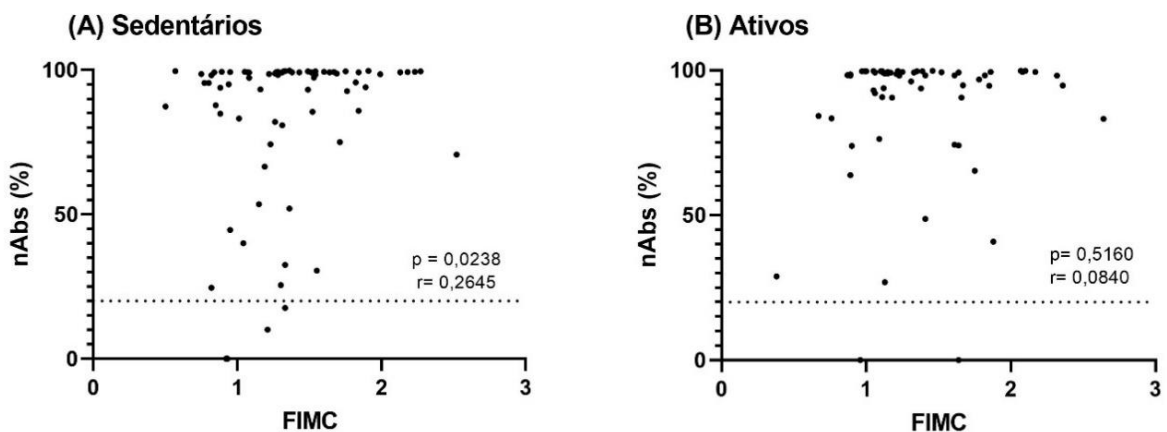


Figura 3. Correlações entre o índice FIMC e nAbs em indivíduos (A) sedentários e (B) ativos. A linha horizontal tracejada indica o limiar de positividade para nAbs. As correlações foram realizadas pelo teste de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Em relação aos níveis de anticorpos IgG anti S, foi realizada uma comparação entre as médias da razão entre índice FIMC sobre IgG em indivíduos do sexo feminino

e masculino, com o objetivo de avaliar a influência da força global na produção de anticorpos específicos para proteína S do vírus (Figura 4). Foi observada uma diferença significativa ($p < 0,0001$) entre ambos os sexos, onde índices de razão FIMC/IgG elevados representam uma menor produção de IgG em resposta à vacinação. Neste sentido, mulheres representaram uma maior produção de anticorpos vacinais.

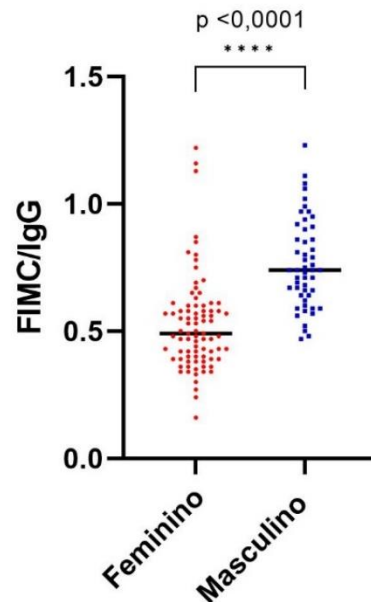


Figura 4. Comparação entre as médias da razão FIMC/IgG em indivíduos do sexo masculino e feminino. Análise entre os grupos realizadas por teste de Mann Whitney considerando significativos valores de $p < 0,05$.

5.4. Quantificação de citocinas e adipocinas

A fim de estabelecer uma correlação entre esses níveis de citocinas e o índice FIMC, foi conduzido o teste de correlação (Figura 5).

Os resultados indicaram a ausência de correlação entre os níveis de adiponectina ($r = -0,1537$; $p = 0,0752$) e resistina ($r = -0,0872$; $p = 0,3142$) em comparação ao índice FIMC (Figura 5A e 5B). No entanto, ao analisar a relação entre leptina e FIMC, observou-se uma correlação negativa, sugerindo que quanto maior o índice FIMC, menores são os níveis de leptina ($r = -0,4167$; $p < 0,0001$) (Figura 5C).

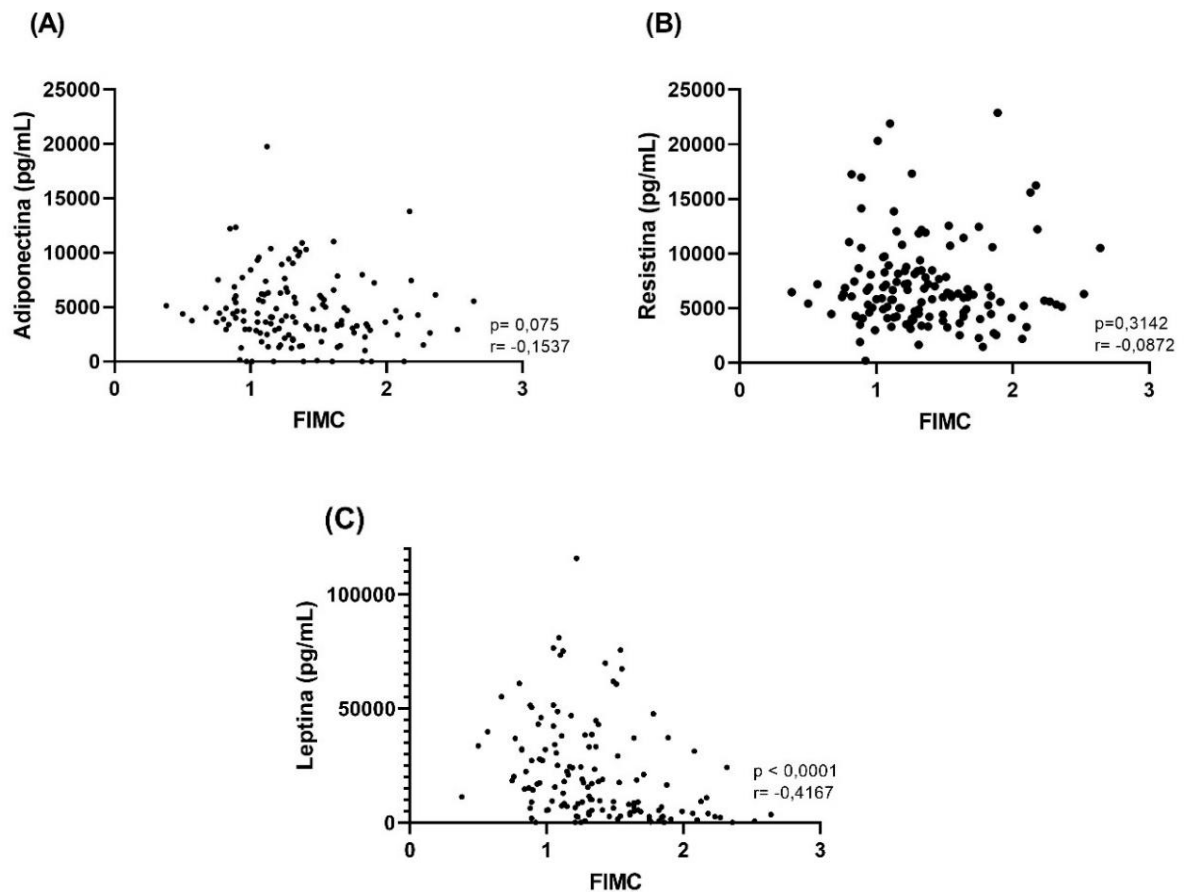


Figura 5. Correlação na população geral do estudo entre o índice FIMC e (A) adiponectina; (B) resistina; (C) leptina. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Para analisar o comportamento dos níveis de citocinas, a amostra foi estratificada em grupos de indivíduos ativos e sedentários, conforme a classificação do IPAQ (Figura 6). Os resultados revelaram uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre os níveis de leptina e o FIMC dos participantes sedentários ($r = -0,3744$; $p = 0,0011$) (Figura 6A) e dos participantes ativos ($r = -0,4778$; $p < 0,0001$) (Figura 6B). Esses achados sugerem que quanto mais ativo for o indivíduo, menores serão seus níveis séricos de leptina.

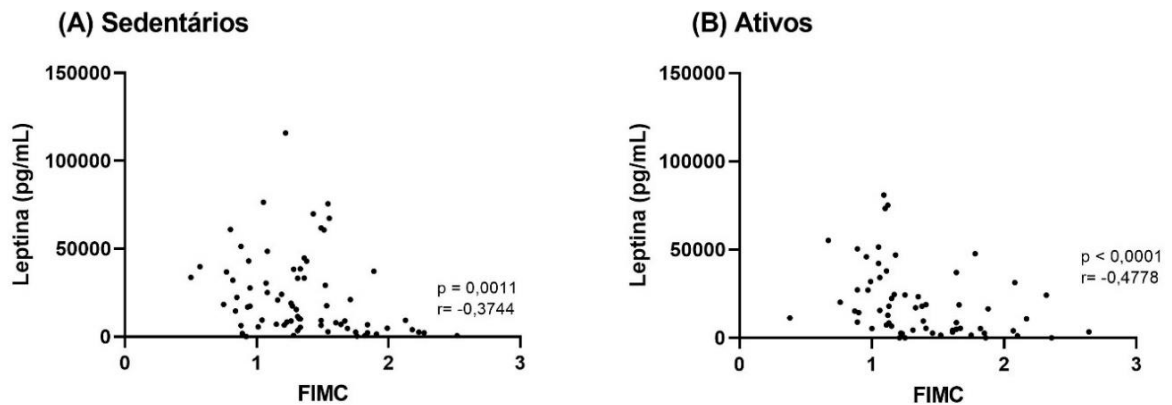


Figura 6. Correlação entre os níveis de leptina e FIMC na (A) Indivíduos sedentários; (B) Indivíduos ativos. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Ainda, os níveis de leptina foram comparados por estratificação da amostra em relação aos sexos masculino e feminino a partir da população geral, evidenciando uma maior concentração em mulheres em comparação aos homens ($p < 0,0001$) (Figura 7).

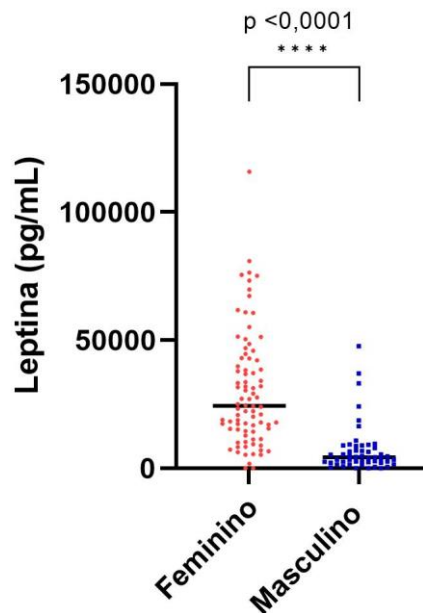


Figura 7. Comparação da concentração de leptina entre indivíduos do sexo feminino e masculino. Análise entre os grupos realizadas por teste de Mann Whitney considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Além disso, objetivou-se avaliar produção de citocina pró-inflamatória dos participantes em relação ao índice FIMC. Para isso, calculou-se a razão entre os níveis do índice FIMC e TNF- α (FIMC/TNF- α), e correlacionou-se com a razão entre o índice FIMC e níveis de IL-10 (FIMC/IL-10). A população do estudo foi dividida em grupos de

participantes ativos e sedentários, onde não foram encontradas correlações entre os níveis de inflamação e o índice FIMC nos indivíduos ativos (Figura 8). Entretanto, nos indivíduos sedentários, foi observada uma moderada correlação positiva ($r= 0,3023$; $p= 0,0093$).

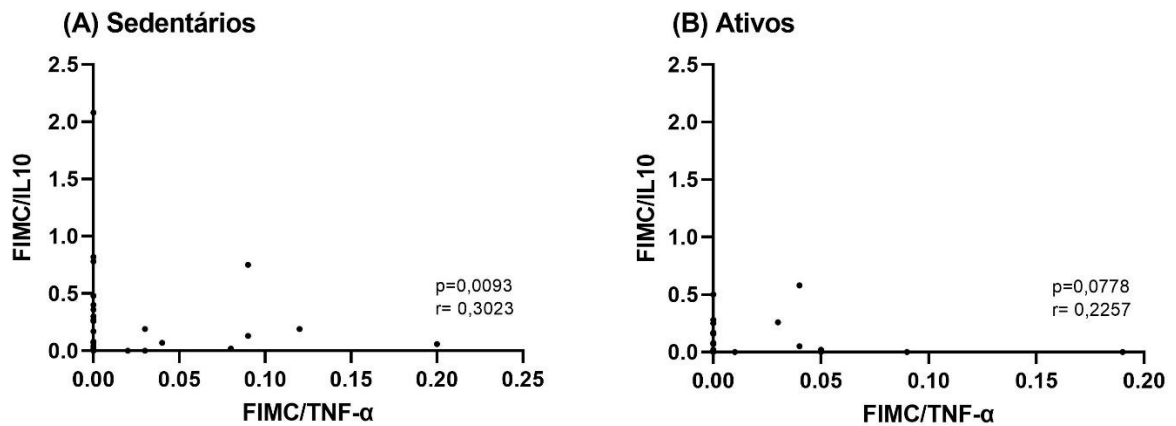


Figura 8. Correlações entre a razão FIMC/IL-10 e FIMC/TNF- α na população de indivíduos (A) sedentários e (B) ativos. Correlação de Spearman considerando significativos valores de $p < 0,05$.

5.5 Correlação entre força, citocinas e anticorpos

Para avaliar a correlação entre a força, determinada pelo índice FIMC, e os níveis de anticorpos, citocinas e adipocinas, foi conduzido o teste de correlação de Spearman, e os resultados foram apresentados por meio de uma matriz de correlação (Figura 9).

Os resultados indicaram uma correlação negativa entre os níveis de leptina e o FIMC ($r= -0,417$; $p= 0,000000049$), assim como um comportamento inverso entre os níveis de resistina e IgG anti S ($r= -0,200$; $p= 0,02$). Além disso, observou-se uma correlação fracamente positiva entre TNF- α e FIMC ($r= 0,178$; $p= 0,039$), e entre leptina e resistina ($r= 0,168$; $p= 0,051$).

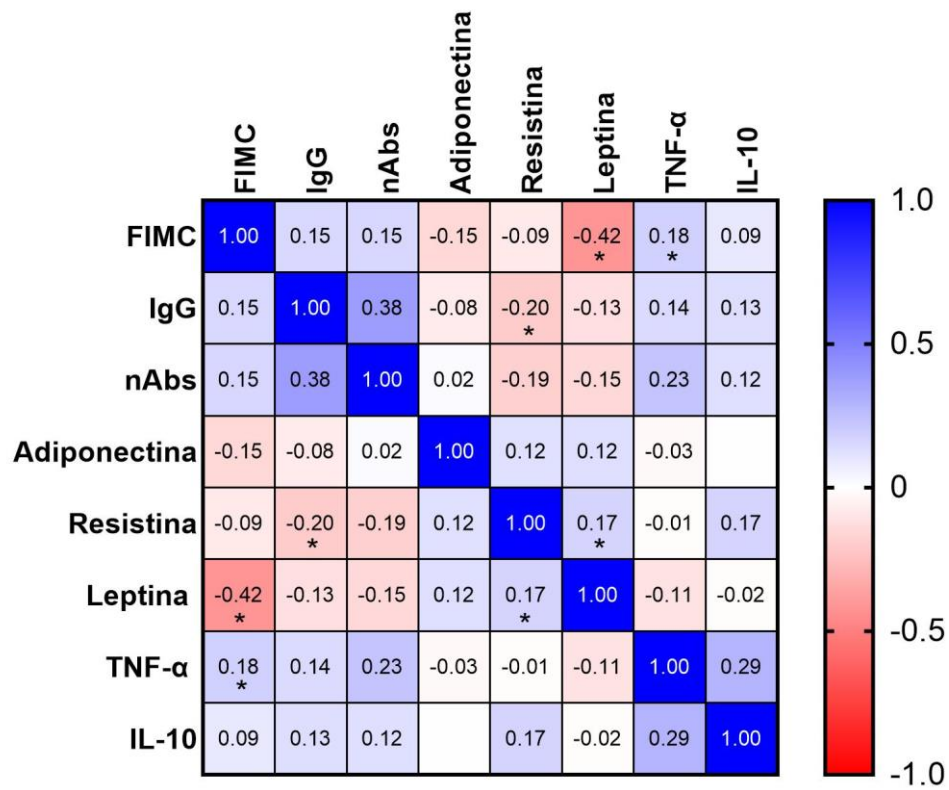


Figura 9. Matriz de correlação entre as variáveis do estudo. A intensidade de coloração azul indica níveis de correlação positiva, enquanto a coloração vermelha indica correlação negativa. A coloração branca indica ausência de correlação. Os números centralizados nas células indicam o valor de r da correlação de Pearson para dados com distribuição normal, ou de Spearman para dados que não seguem essa distribuição. As notações * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ indicam os níveis de significância estatística.

6. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo a investigação da relação entre o padrão de atividade física e seu potencial de modulação da resposta imune mediante a vacina de COVID-19. As análises foram realizadas com a população geral do estudo e seguidas pela estratificação do número total de participantes, de acordo com os parâmetros de interesse. Os indivíduos foram vacinados conforme o calendário oficial brasileiro, determinado pelo Programa Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde, compreendendo doses intervaladas das vacinas CoronaVac, ChAdOx1 e BNT32, incluindo doses de reforço. Como o estudo não foi realizado em seguimento (*follow up*), a distância temporal entre a aplicação das doses e a coleta de amostras de sangue no recrutamento dos participantes foi variada individualmente, o que representa uma importante limitação do estudo. No entanto, a presença de anticorpos neutralizantes em grande parte dos indivíduos sugere uma considerável proteção, que pode ser atribuída, em grande parte, pela vacinação, visto que todos os indivíduos do estudo foram vacinados. Pesquisas têm evidenciado que os níveis de nAbs mantêm-se elevados, proporcionando uma proteção substancial aos indivíduos por até seis meses após a infecção. No entanto, no contexto de três meses após a vacinação, esses resultados se associam de maneira significativa, corroborando a eficácia protetora da vacina, dados estes que reforçam o encontrado no presente estudo (Wang *et al.*, 2023).

O espaço amostral selecionado neste estudo representou indivíduos com média de idade de 25 anos. Esse valor representa a idade daqueles que apresentaram maior interesse em participar do estudo, compreendido entre o público estudantil que frequenta o campus universitário onde o estudo foi realizado. Neste sentido, uma quantidade menor de indivíduos com idade acima de 40 anos foi atendida e, por esse motivo, não foi possível estratificar o grupo em faixas etárias, o que forneceria informações que poderiam fomentar estudos de imunossenescência e detrimento das atividades físicas. Adicionalmente, a média do IMC foi de 24 kg/m^2 , indicando uma população classificada no peso adequado, o que também impôs limitações na avaliação entre as variáveis e as diferentes classificações corporais.

Em relação ao teste de prensão manual, evidenciou-se uma diferença na força entre o braço dominante e não dominante, com o braço dominante apresentando aproximadamente 10% a mais de força em comparação ao não dominante, além de indivíduos do sexo masculino demonstrarem maior força manual que indivíduos do

sexo feminino. Os resultados, portanto, corroboram com pesquisas anteriores, destacando as disparidades existentes (Fernandes *et al.*, 2011).

O IPAQ foi a ferramenta utilizada para categorizar os participantes em indivíduos ativos e sedentários de acordo com a quantidade de minutos de atividade física em vários âmbitos cumpridas semanalmente pelo indivíduo. Embora seja uma ferramenta útil, evidências apontam a presença de um viés em sua validade, devido ao fato do questionário refletir de forma moderada o comportamento sedentário (Oliveira *et al.*, 2023). Além disso, o IPAQ tende a superestimar a quantidade de atividade física relatada em comparação com a realizada efetivamente, conforme demonstrado previamente (Lee *et al.*, 2011; Ryan *et al.*, 2018). Assim, neste estudo, o IPAQ não se mostrou uma ferramenta de alta sensibilidade na distinção entre indivíduos ativos e sedentários e, com isso, o teste de força realizado com o dinamômetro foi utilizado como ferramenta complementar ao IMC para avaliar a performance e classificar os indivíduos. Essa associação culminou na adoção do FIMC, cuja base pode ser encontrada em pesquisas anteriores. A exemplo, o teste de repetição máxima é amplamente utilizado para mensurar a força muscular, permitindo determinar o Índice de Força Máxima Relativa (IFMR) ao se dividir pelo valor de massa corporal do indivíduo, o que possibilita classificar o nível de força máxima individual (Silva *et al.*, 2014; Teixeira *et al.*, 2019). Assim, o FIMC neste estudo mostrou-se um indicador robusto, considerando o peso alcançado no teste de preensão manual dividido pelo IMC, que leva em consideração a altura e massa do indivíduo, normalizando possíveis diferenças encontradas nos diferentes biotipos dos voluntários deste estudo e permitindo a avaliação da força global do indivíduo.

A impedância bioelétrica é crucial para avaliar a composição corporal, permitindo determinar a massa de gordura corporal, massa magra, massa de água intracelular, extracelular e total (Silva *et al.*, 2018). O IMC é um indicador antropométrico acessível para estimar o excesso de peso e obesidade. Sendo assim, permite uma avaliação indireta da gordura corporal, quando comparado por exemplo, com a impedância bioelétrica (Nigro *et al.*, 2023). Estudos futuros que incorporem a avaliação do percentual de gordura serão necessários para compreender a influência da obesidade e do excesso de gordura na resposta imune à vacinação contra a COVID-19.

Sabe-se que o exercício físico é capaz de aumentar os níveis de adenosina monofosfato (AMP) que ativa a via de sinalização da proteína quinase (MAPK), que

consequentemente, aumenta os níveis de óxido nítrico (NO). Foi demonstrado que esse aumento pode gerar uma diminuição na replicação do vírus SARS-CoV-2, oferecendo um efeito imunoprotetor durante a infecção (Papadopoulos *et al.*, 2022). Alinhado a isso, outro estudo revelou uma associação entre indivíduos que praticavam exercício físico crônico com maior nível de desenvolvimento de anticorpos para a vacina contra influenza, bem como uma possível relação entre essa resposta imune vacinal com idade e sexo dos indivíduos (Dinas *et al.*, 2022).

Durante a pandemia, foi demonstrada uma redução no nível de atividade física na população em geral, que compreendia no período pré-pandêmico ao deslocamento, que triplicou em comparação ao período anterior. Isso devido principalmente às restrições de acesso ocasionadas pelo sistema proposto para contenção da doença (Viero *et al.*, 2022). Dessa maneira, o comportamento sedentário se instaurou na população, conforme relatado anteriormente, questão que pode representar um importante impacto na resposta imune frente a vacinação (Mulasso *et al.*, 2023). Nesse sentido, os níveis de IgG não apresentaram uma correlação significativa com o índice FIMC, resultados que estão em concordância com pesquisas anteriores que indicaram que o exercício físico crônico não influencia os níveis basais de IgG (Drummond *et al.*, 2022). No entanto, em estudos distintos, foi observado que o exercício físico pode melhorar a resposta imunológica à vacina Pneumovax-23 em indivíduos fisicamente ativos, atuando como um coadjuvante nesse processo (Campbell *et al.*, 2018). Portanto, é perceptível que o exercício físico pode tanto potencializar quanto não suprimir essa resposta imunológica, sendo necessárias investigações adicionais para esclarecer o papel do exercício físico na proteção conferida pela vacina contra a COVID-19.

Os anticorpos neutralizantes desempenham um papel crucial na infecção, pois impedem a ligação do vírus ao seu receptor, mediando assim a proteção viral. Pesquisas anteriores indicaram que o exercício físico pode aumentar os níveis circulantes desses anticorpos, provavelmente devido ao aumento do fluxo linfático associado à atividade física, o que resulta em uma redistribuição desses anticorpos, relacionando ainda com uma resposta vacinal mais eficiente (Baker *et al.*, 2023; Smith *et al.*, 2024).

Neste estudo, não foi encontrada uma correlação significativa entre os níveis de anticorpos neutralizantes e o índice FIMC na população em geral. No entanto, ao analisar especificamente os indivíduos sedentários, observa-se uma correlação

significativa, sugerindo que a sensibilidade do teste utilizado pode influenciar esses resultados. Atualmente, o teste de neutralização por redução em placas (PRNT) é considerado o padrão de referência para avaliação dos anticorpos neutralizantes, devido à sua natureza quantitativa e alta sensibilidade na detecção desses anticorpos, no entanto, requer o uso de normas de biossegurança compatíveis com o cultivo do vírus e/ou partículas semelhantes a estes (Valcourt *et al.*, 2021; Vaidya, 2023). Neste estudo, empregou-se uma abordagem baseada em um teste *point-of-care* para quantificar os níveis de anticorpos neutralizantes, devido ao acesso restrito e às limitações do método PRNT. Entretanto, torna-se imprescindível conduzir novas investigações visando a validação da eficácia de outras metodologias na aferição precisa desses anticorpos.

Em relação ao nível sérico de IgG específico para a proteína S do vírus, notou-se uma diferença estatisticamente significativa, com os indivíduos do sexo feminino apresentando títulos mais elevados desse anticorpo em comparação com os do sexo masculino. Esses resultados estão em concordância com estudos anteriores, que também evidenciaram uma maior capacidade das mulheres de produzir mais anticorpos em resposta à vacinação em comparação aos homens (Papaioannidou *et al.*, 2023). Essa relação pode ser atribuída a fatores hormonais. Pesquisas evidenciaram que o hormônio estrogênio desempenha um papel protetor contra a infecção pelo SARS-CoV-2, por meio da modulação da inflamação associada à rede de sinalização do sistema imunológico do indivíduo (Li *et al.*, 2022). Adicionalmente, o estrogênio pode fortalecer a resistência antiviral das células, promover a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimular a geração de anticorpos pelas células B, aspectos que corroboram com as descobertas deste estudo (Averyanova *et al.*, 2022).

A testosterona, por sua vez, pode ser considerada um fator que suprime a resposta imunológica à vacina contra a COVID-19, resultados que estão em consonância com pesquisas anteriores que destacam o papel imunossupressor desse hormônio na produção de anticorpos em vacinas contra a Influenza, devido ao aumento na síntese de citocinas anti-inflamatórias. Em contrapartida, as mulheres tendem a apresentar uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como leptina e IL-6, por exemplo, achados que também foram observados no presente estudo (Furman *et al.*, 2014).

Nesta investigação, foi demonstrada uma associação direta entre a leptina e o sexo dos indivíduos, onde indivíduos do sexo feminino produzem maior quantidade

em relação aos indivíduos do sexo masculino. Isso se pode ser atribuído à sua expressão ser inibida pela testosterona e estimulada pelos esteroides sexuais ovarianos (La Cava *et al.*, 2004).

Além disso, foram identificados níveis elevados de leptina em indivíduos sedentários, um fenômeno já documentado em estudos anteriores, que ainda estabeleceram uma correlação direta entre a hiperleptinemia e a incidência de infecções pelo SARS-CoV-2 (Nigro *et al.*, 2023). A leptina também está relacionada à alimentação, com níveis plasmáticos reduzidos durante o jejum, uma condição não investigada neste estudo (La Cava *et al.*, 2004).

A adiponectina, uma citocina cuja expressão é inversamente proporcional ao IMC, exibe propriedades anti-inflamatórias. No entanto, pesquisas têm sugerido uma dualidade em suas funções, indicando que essa citocina pode contribuir para quadros inflamatórios, influenciando a patogênese de diversas doenças. Em relação à COVID-19, observou-se uma expressão reduzida dessa citocina em indivíduos com formas mais graves da doença (Nigro *et al.*, 2023). Estudos adicionais indicam que a prática regular de exercícios físicos combinada com uma dieta controlada podem modular os níveis dessas adipocinas, diminuindo a leptina e aumentando a adiponectina (Khalafi *et al.*, 2023).

Quanto à resistina, seu papel inflamatório foi evidenciado em pacientes infectados pelo vírus que apresentaram formas mais graves da doença. Isso se deve ao estímulo dessa adipocina na liberação de outras citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão (Nigro *et al.*, 2023). Estudos mostram que durante o exercício físico crônico, os níveis plasmáticos de resistina diminuem (Jones *et al.*, 2009). É importante ressaltar que tanto a adiponectina quanto a resistina estão associadas à sensibilidade à insulina diretamente relacionada com a alimentação, sendo a primeira relacionada ao aumento e a segunda à diminuição dessa sensibilidade, respectivamente (Jones *et al.*, 2009). Assim, esses parâmetros não foram controlados nem analisados neste estudo, sendo necessárias avaliações futuras para determinar possíveis influências sobre esses resultados.

Na avaliação do grau de inflamação dos indivíduos, observou-se uma correlação significativa entre as citocinas IL-10 e TNF- α . Estudos anteriores demonstraram reduções significativas nos níveis séricos de TNF- α após intervenções, mas não houve mudanças relacionadas à regularidade do exercício físico (Shobeiri *et al.*, 2022). No entanto, outras descobertas indicam que o TNF- α pode ser reduzido

durante o exercício agudo, especialmente quando mediado por altos níveis de catecolaminas, mas seus níveis circulantes retornam ao normal após a atividade física (Dimitrov *et al.*, 2017).

Adicionalmente, pesquisas mostraram que a IL-10 é uma citocina com alta capacidade pleiotrópica, podendo atuar como molécula pró-inflamatória e induzir a ativação do sistema imune, estimulando a produção de outras citocinas pró-inflamatórias e a proliferação de células T (Fard *et al.*, 2022; Carlini *et al.*, 2023). Essas relações entre as citocinas sugerem que indivíduos sedentários podem apresentar uma resposta mais pró-inflamatória em comparação aos indivíduos ativos. Isso se deve ao fato de que, apesar do equilíbrio aparente entre essas citocinas, a IL-10 pode ter um papel inflamatório nesse contexto, um parâmetro que não foi avaliado neste estudo.

Além disso, estudos têm demonstrado que o exercício físico agudo pode melhorar a resposta imune celular contra o vírus SARS-CoV-2. Um mecanismo proposto é que o exercício aumenta a resposta imune das células T contra antígenos virais que não são alvos das vacinas atuais, tornando essas células mais responsivas do que as células em repouso no sangue (Baker *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2024). No entanto, este parâmetro não foi avaliado neste estudo, destacando a necessidade de pesquisas adicionais para elucidar o papel do exercício físico na resposta imune celular induzida pela vacina contra a COVID-19.

7. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que o exercício físico pode exercer influência sobre a resposta imune induzida pela vacina contra a COVID-19. Além disso, o sexo dos indivíduos emergiu como um fator significativo na avaliação da força, níveis de citocinas e produção de anticorpos, uma vez que questões hormonais podem estar diretamente associadas a essas variáveis.

As análises realizadas com base no índice FIMC revelaram que os indivíduos ativos apresentaram níveis mais baixos de leptina em comparação com os sedentários. Contudo, no que tange ao grau de inflamação, observou-se o oposto. Esses achados evidenciam a relevância do exercício físico na modulação dessas citocinas pró-inflamatórias, que podem desempenhar um papel crucial em uma resposta imune menos eficaz frente à vacinação.

Portanto, estudos futuros baseados em abordagens comportamentais, moleculares e imunológicas serão necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes a essa relação e para a adoção de métodos mais sensíveis na detecção de marcadores, na avaliação do estado físico dos indivíduos e na heterogeneidade da amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves, H. R. *et al.* Irisin, Exercise, and COVID-19. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.

Arabi, M. *et al.* Severity of the Omicron SARS-CoV -2 variant compared with the previous lineages: A systematic review. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 27, p. 1443–1464, 2023.

Averyanova, M. *et al.* Sex hormones and immune system: Menopausal hormone therapy in the context of COVID-19 pandemic. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

Baker, F. L. *et al.* Acute exercise increases immune responses to SARS CoV-2 in a previously infected man. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 18, p. 100343, 2021.

Baker, F. L. *et al.* Exercise mobilizes diverse antigen specific T-cells and elevates neutralizing antibodies in humans with natural immunity to SARS CoV-2. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 28, p. 100600, 2023.

Campbell, J. P. *et al.* Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. 648, 2018.

Carlini, V. *et al.* The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023.

Centers for Disease Control and Prevention. **Benefits of Physical Activity**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/pa-health/index.htm>>. Acesso em: 29 out 2023.

Dimitrov, S. *et al.* Inflammation and exercise: Inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via β 2 -adrenergic activation. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 61, p. 60–68, 2017.

Dinas, P. C. *et al.* Effects of Exercise and Physical Activity Levels on Vaccination Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Vaccines**, v. 10, n. 5, p. 769, 2022.

Drummond, L. R. *et al.* Acute and chronic effects of physical exercise on IgA and IgG levels and susceptibility to upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 474, n. 12, p. 1221–1248, 2022.

Fard, S. N. *et al.* Evaluation of the immunomodulatory effects of interleukin-10 on peripheral blood immune cells of COVID-19 patients: Implication for COVID-19 therapy. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.

Fernandes, A. A. *et al.* Teste de força de preensão manual: análise metodológica e dados normativos em atletas. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 3, p. 567–578, 2011.

Fernandes, Q. *et al.* Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524–540, 2022.

Fiolet, T. *et al.* Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: A narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 2, 2021.

Furman, D. *et al.* Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 2, p. 869–874, 2013.

Gilbert, A. *et al.* Exploring University and Healthcare Workers' Physical Activity, Diet, and Well-Being During the COVID-19 Pandemic. **Workplace Health & Safety**, p. 216507992211478, 2023.

Gunes, M. *et al.* Physical activity levels respiratory and peripheral muscle strength and pulmonary function in young post-COVID-19 patients: A cross-sectional study. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 135, n. 9-10, p. 251–259, 2023.

Gusev, E. *et al.* SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1716, 2022.

Hachmann, N. P. *et al.* Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. **New England Journal of Medicine**, 2022.

Hadj, H. I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 4, 2021.

Improta-Caria, A. C. *et al.* Physical Exercise and Immune System: Perspectives on the COVID-19 pandemic. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 102–107, 2021.

Isho, B. *et al.* Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. **Science Immunology**, v. 5, n. 52, 2020.

Iwasaki, A. *et al.* The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, 2020.

Jackson, C. B. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 2021.

Jamous, Y. F. *et al.* The Safety and Effectiveness of mRNA Vaccines Against SARS-CoV-2. **Cureus**, 2023.

Jimeno-Almazán, A. *et al.* Post-COVID-19 Syndrome and the Potential- Benefits of Exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, 2021.

Kalbhenn, J. *et al.* Subjektives Befinden und Arbeitsfähigkeit nach SARS-CoV-2-Immunisierung mit dem Vektor-Impfstoff ChAdOx1-S (AstraZeneca COVID-19–Vakzin). **Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie**, v. 72, n. 2, p. 51–57, 2021.

Khalafi, M. *et al.* The impact of exercise and dietary interventions on circulating leptin and adiponectin in individuals who are overweight and those with obesity: A systematic review and meta-analysis. **Advances in Nutrition**, v. 14, n. 1, p. 128–146, 2023.

Khemis, M. B. *et al.* TNF- α counteracts interleukin-10 anti-inflammatory pathway through the NOX2-Lyn-SHP-1 axis in human monocytes. **Redox biology**, v. 67, p. 102898–102898, 2023.

Kim, Y. *et al.* Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Korean Patients Who Have Recovered from COVID-19. **Yonsei Medical Journal**, v. 62, n. 7, p. 584–584, 2021.

La Cava, A. *et al.* Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. **Journal of Molecular Medicine**, v. 82, n. 1, p. 4–11, 2004.

Lee, P. H. *et al.* Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 8, n. 1, p. 115, 2011.

Li, F. *et al.* Estrogen hormone is an essential sex factor inhibiting inflammation and immune response in COVID-19. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 9462, 2022.

Li, M. *et al.* COVID-19 Vaccine development: milestones, Lessons and Prospects. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, 2022.

Mehandru, S. *et al.* Pathological sequelae of long-haul COVID. **Nature Immunology**, v. 23, n. 2, p. 194–202, 2022.

Mohaddeseh, B. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: Role of interleukin-6 and the inflammatory cascade. **World Journal of Virology**, v. 11, n. 3, p. 113–128, 2022.

Mulasso, A. *et al.* “Stay at Home” during the COVID-19 Pandemic: Effects on Physical Activity and Sedentary Behavior in an Italian Academic Community. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 1168, 2023.

Nigro, E. *et al.* Exploring the Network between Adipocytokines and Inflammatory Response in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. **Nutrients**, v. 15, n. 17, p. 3806, 2023.

Nguyen, T. M. D. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 11, 2020.

Oliveira, J. M. *et al.* Validity of the International Physical Activity Questionnaire (short form) in adults with asthma. **Plos one**, v. 18, n. 2, p. e0282137, 2023.

Ouchi, N. *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, 2011.

Papaioannidou, P. *et al.* Age, Sex and BMI Relations with Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG Antibodies after BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Health Care Workers in Northern Greece. **Microorganisms**, v. 11, n. 5, p. 1279–1279, 2023.

Papadopoulos, K. I. *et al.* Too hard to die: Exercise training mediates specific and immediate SARS-CoV-2 protection. **World Journal of Virology**, v. 11, n. 2, p. 98–103, 2022.

Pérez-Abeledo, M. *et al.* Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. **Vacunas**, 2021.

Pham, D. *et al.* Adipokines at the crossroads of obesity and mesenchymal stem cell therapy. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 55, n. 2, p. 313–324, 2023.

Planchais, C. *et al.* Potent human broadly SARS-CoV-2–neutralizing IgA and IgG antibodies effective against Omicron BA.1 and BA.2. **Journal of Experimental Medicine**, v. 219, n. 7, 2022.

Rabaan, A. A. *et al.* Systematic Review on Pathophysiological Complications in Severe COVID-19 among the Non-Vaccinated and Vaccinated Population. **Vaccines**, v. 10, n. 7, p. 985, 2022.

Rebouças, T. *et al.* Medidas de biossegurança para enfrentamento ao COVID: Um relato de experiência de um hemocentro de Fortaleza. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S544, 2021.

Recinella, L. *et al.* Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 2020.

Rojas, J. M. *et al.* IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. **Journal of Immunology Research**, v. 2017, p. 1–14, 2017.

Ryan, D. J. *et al.* Reliability and validity of the international physical activity questionnaire compared to calibrated accelerometer cut-off points in the quantification of sedentary behaviour and physical activity in older adults. **Plos One**, v. 13, n. 4, p. e0195712, 2018.

Sadoff, J. *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 23, 2021.

- Santos, G. *et al.* Medidas de prevenção contra a COVID-19 adotadas entre profissionais de saúde no contexto da pandemia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102547–102547, 2022.
- Silva, M. M. D.A. *et al.* Bioimpedância para avaliação da composição corporal: uma proposta didático-experimental para estudantes da área da saúde. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 41, n. 2, 2018.
- Silva, N. S. *et al.* Predição do índice de força máxima relativa no exercício supino reto a partir do exercício de flexão de braços. **Educación Física y Deportes**. 2019.
- Silveira, M. P. *et al.* Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 1, 2020.
- Shobeiri, P. *et al.* IL-6 and TNF- α responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 27, n. 1, 2022.
- Smith, K. A. *et al.* COVID-19 vaccination produces exercise-responsive SARS-CoV-2-specific T-cells regardless of infection history. **Journal of Sport and Health Science**, 2023.
- Suárez, V. J. *et al.* The Role of Adipokines in Health and Disease. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, p. 1290, 2023.
- Tavakol, Z. *et al.* Relationship between physical activity, healthy lifestyle and COVID-19 disease severity; a cross-sectional study. **Journal of Public Health**, 2021.
- Teixeira, J. A. A. *et al.* Determinação dos níveis de aptidão física para indivíduos treinados e destreinados a partir do Índice de Força Máxima Relativa (IFMR). **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, 2019.
- Trifunovic, J. *et al.* Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review. **Biochemia Medica**, p. 36–48, 2015.
- Vaidya, S. R. Immuno-Colorimetric Neutralization Test: A Surrogate for Widely Used Plaque Reduction Neutralization Tests in Public Health Virology. **Viruses**, v. 15, n. 4, p. 939–939, 2023.
- Valcourt, E. J. *et al.* Evaluating Humoral Immunity against SARS-CoV-2: Validation of a Plaque-Reduction Neutralization Test and a Multilaboratory Comparison of Conventional and Surrogate Neutralization Assays. **Microbiology spectrum**, v. 9, n. 3, 2021.
- Viero, V. S. F. *et al.* Physical activity pattern before and during the COVID-19 pandemic and association with contextual variables of the pandemic in adults and older adults in southern Brazil. **Journal of Public Health**, 2022.

Wang, C. *et al.* Adaptive immune responses and cytokine immune profiles in humans following prime and boost vaccination with the SARS-CoV-2 CoronaVac vaccine. **Virology Journal**, v. 19, n. 1, p. 223, 2022.

Wang, J. *et al.* Dynamics of SARS-CoV-2 Antibody Responses up to 9 Months Post-Vaccination in Individuals with Previous SARS-CoV-2 Infection Receiving Inactivated Vaccines. **Viruses**, v. 15, n. 4, p. 917, 2023.

Wang, X. *et al.* Adipokines in glucose and lipid metabolism. **Adipocyte**, v. 12, n. 1, p. 2202976, 2023.

World Health Organization. **Who COVID-19 dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 29 out 2023.

Xu, A. *et al.* Sub-lineages of the SARS-CoV-2 Omicron variants: Characteristics and prevention. **Med Comm**, v. 3, n. 3, 2022.

Young, A. *et al.* T cells in SARS-CoV-2 infection and vaccination. **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, v. 10, p. 251513552211150, 2022.

Zhang, H. *et al.* Recent developments in the immunopathology of COVID-19. **Allergy**, v. 78, n. 2, p. 369–388, 5 dez 2022.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da alergia e do exercício físico na resposta vacinal contra SARS-CoV-2 em indivíduos vacinados para COVID-19.

Pesquisador: Ernesto Akio Taketomi

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50001421.7.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.959.436

Apresentação do Projeto:

Trata-se de atendimento a pendência apontadas no parecer nº 4.944.831 de 31 de agosto de 2021. As informações deste parecer foram retiradas do arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791027.pdf, datada 03/09/2021.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a influência da alergia e do exercício físico resposta imune humoral e celular após a vacinação contra COVID-19.

Objetivo Secundário:

- Determinar a presença ou ausência de doença alérgica que realizam ou não atividade física regularmente entre os indivíduos vacinados contra COVID-19;
- Determinar o nível de atividade física entre os indivíduos vacinados contra COVID-19 por meio de questionários validados e avaliações antropométricas e de força;
- Detecção de anticorpos IgM e IgG específicos dirigidos contra as proteínas S e N de SARS-CoV-2 previamente à vacinação e em cinco tempos variáveis após a primeira e segunda dose vacinal;
- Determinar a resposta imune celular a SARS-CoV-2 por meio da detecção de citocinas produzidas por células mononucleares do sangue periférico após estimulação com antígeno de

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 08 de Setembro de 2021

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1- TCLE PROJETO COVID-19

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada: “**Influência da alergia e do exercício físico na resposta vacinal contra SARS-CoV-2 em indivíduos vacinados para COVID-19**”, sob responsabilidade dos pesquisadores **Ernesto Akio Taketomi, Rafael de Oliveira Resende, Alessandro Sousa Corrêa, Juliana Silva Miranda, Hellen Dayane Silva Borges, Vinícius José de Oliveira e Laura Alves Ribeiro Oliveira**, do Instituto de Ciências Biomédicas/UFU. Nesta pesquisa, nós estamos buscando compreender a imunidade do nosso corpo depois de realizada a vacinação contra o coronavírus, tanto em pessoas alérgicas quanto não-alérgicas. O Termo/registro de Consentimento Livre e Esclarecido está sendo obtido pelo pesquisador Ernesto Taketomi. Você terá todo o tempo necessário para decidir se participará da pesquisa. Se você quiser participar desse estudo, solicitamos que **autorize** a medição do peso, altura e a coleta de 10 mL de seu **sangue** para realizarmos exames no Laboratório de Alergia/UFU. O tempo para realização destes procedimentos será de **10 minutos**. Pedimos ainda que responda aos questionários para avaliação da presença de **rinite, asma, se você pratica atividades físicas regulares, se já teve COVID-19, toma algum medicamento ou suplemento e sabermos a vacina que você tomou para COVID-19**. O tempo total para responder aos questionários será de **15 minutos** e será realizado somente uma vez. Avaliaremos também a sua força máxima em dois aparelhos: o dinamômetro manual e o dorsal. O tempo para realização deste teste será de **15 minutos** e será realizado 3 vezes. Quanto à coleta de sangue, poderá ocorrer um pequeno hematoma (roxo) e leve dor no local. Todos os procedimentos acima serão realizados no Laboratório de Alergia/UFU. O **material coletado** ficará guardado na UFU para uso **exclusivo** neste estudo, sendo **descartado** após seu término. **O Laboratório garantirá o seu o cuidado e confidencialidade**. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados desta pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será totalmente preservada. **Havendo algum dano decorrente da pesquisa, você terá direito a solicitar indenização por meio das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406/2002, Artigos 927 a 954 e Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 19)**. Sua participação é **voluntária** e caso você não queira participar, não sofrerá nenhum prejuízo. Você pode desistir da participação em qualquer momento da pesquisa, caso assim resolva. Você não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação. Caso o seu tempo de permanência no estudo ultrapasse 90 minutos, você será ressarcido com lanche e transporte. Os riscos do estudo consistem em constrangimento por parte do participante, pela invasão de privacidade e relação com estranhos; medo pela discriminação individual e coletiva perante a divulgação dos resultados; interferência na rotina de trabalho; possibilidade de uso dos dados para pesquisas futuras; desmaio pela coleta de sangue. Além disso, em função das limitações das tecnologias inerentes ao ambiente virtual, há o risco de violação dos dados eletrônicos, com potencial acesso aos dados confidenciais dos voluntários.

1. Para **minimizar os riscos**, os pesquisadores garantirão sua liberdade para não responder questões julgadas como constrangedoras, além de garantirem um local reservado para realização dos procedimentos e a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias e rasuras), com a preservação de sua integridade física e moral. Ainda, se necessário, você será acolhido pelo médico responsável participante do estudo. Nenhum **benefício** individual é esperado deste estudo. Os dados obtidos farão parte de uma plataforma informatizada do próprio laboratório. Os arquivos referentes ao TCLE serão armazenados em um computador localizado na sede do laboratório, com acesso restrito aos pesquisadores do estudo, por meio de senha. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa. Uma via do TCLE poderá ser solicitada aos pesquisadores, a qualquer momento, por meio do endereço eletrônico: lalic@icbim.ufu.br. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pelo telefone (34) 3225-8672, Av. Pará, 1720 Bloco 4C, Campus Umuarama, Uberlândia-MG. Para obter orientações quanto aos direitos dos participantes de pesquisa acesse a cartilha no link:

https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/Cartilha_Direitos_Eticos_2020.pdf.

Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224; telefone: 34-3239-4131 ou pelo e-mail cep@propp.ufu.br. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Li e aceito e concordo participar da pesquisa

2. Código do voluntário