
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO
MOVIMENTO – INTERUNIDADES**

IVETE VERA MEDEIROS DOS SANTOS

**Impacto do nível de Atividade Física sobre o perfil de adipocinas,
BDNF e aspectos psicobiológicos em indivíduos jovens pós-
COVID-19: Subanálise do estudo fit-covid**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO – INTERUNIDADES

IVETE VERA MEDEIROS DOS SANTOS

Impacto do nível de Atividade Física sobre o perfil de adipocinas, BDNF e aspectos psicobiológicos em indivíduos jovens pós- COVID-19: Subanálise do estudo fit-covid

Dissertação de mestrado apresentada a Unidade do campus da Faculdade de Presidente prudente, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em ciência do movimento.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Santos de Lira

Coorientador: Prof. Dr. Victor Spiandor Beretta

Presidente Prudente - SP

2025

D724i

Dos Santos, Ivete Vera Medeiros

Impacto do nível de Atividade Física sobre o perfil de adipocinas, BDNF e aspectos psicobiológicos em indivíduos jovens pós-COVID-19: : Subanálise do estudo fit-covid / Ivete Vera Medeiros Dos Santos. -- Presidente Prudente, 2025

87 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente

Orientador: Fábio Santos de Lira

Coorientador: Victor spiandor beretta

1. COVID-19 (Doença). 2. Cognição. 3. Exercícios físicos. 4. Adipocinas. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE IVETE VERA MEDEIROS DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA - CÂMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE.

Aos 06 de novembro de 2025, às 15h, no(a) Anfiteatro III da FCT-UNESP e por videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de IVETE VERA MEDEIROS DOS SANTOS, intitulada **Impacto do nível de Atividade Física sobre o perfil de adipocinas, BDNF e aspectos psicobiológicos em indivíduos jovens pós-COVID-19: Subanálise do estudo fit-covid**, sob orientação do Prof. Dr. Fábio Santos de Lira. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. JAMILE SANCHES CODOGNO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Educação Física / UNESP / Câmpus de Presidente Prudente - FCT, Prof. Dr. VALDIR DE AQUINO LEMOS (Participação Virtual) do(a) Departamento de Estudos da Atividade Física Adaptada / Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Prof. Dr. BRUNO RODRIGUES (Participação Virtual) do(a) Departamento de estudos da atividade física adaptada / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - SP, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Jamile Sanches
Codogno

Assinado de forma digital
por Jamile Sanches
Codogno
Dados: 2025.11.13 10:16:10
+03'00'

Profa. Dra. JAMILE SANCHES CODOGNO

Impacto potencial desta pesquisa

A presente dissertação contribui de forma significativa para o alcance do **ODS 3 (Saúde e Bem-Estar)**, ao investigar os efeitos da infecção prévia pela COVID-19 sobre parâmetros psicobiológicos, metabólicos e cognitivos em adultos jovens, bem como o papel modulador da atividade física nesses desfechos. Os resultados reforçam a relevância da prática regular de atividade física como intervenção não farmacológica fundamental na prevenção de disfunções metabólicas e inflamatórias, além de favorecer a preservação da saúde mental e cognitiva. Além disso, o trabalho reforça a necessidade de políticas públicas e ações de promoção da saúde que priorizem a prática regular de atividade física.

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, minhas irmãs e aos meus amigos.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais Adilson e Mônica que me proporcionaram a viver a possibilidade.

As minhas irmãs Débora e Clara que muito me incentivaram e me apoiaram em todas as minhas jornadas acadêmicas.

Agradeço imensamente a minha amiga do peito e da alma, Amanda Cristina Mariano, que faz parte de todas as minhas conquistas. Aproveito também para agradecer a sua família, Irene, Virginia e Adriana que me deram suporte e me apoiaram quando eu mais precisava e estiveram ao meu lado.

Agradeço aos que me cuidam e me acompanham nessa passagem. Aos amigos que fiz durante esse caminho.

Agradeço e dedico a psicóloga Vanessa Jardim, por todo suporte, clareza e discernimento.

Por fim, agradeço a luta estudantil por possibilitar a minha entrada e permanência na universidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 impactou negativamente os níveis de atividade física (AF), aumentando a inatividade física e o comportamento sedentário, ambos associados a disfunções metabólicas, alterações imunológicas e nas funções cognitivas. Estudos têm demonstrado que a AF pode modular concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), associado a humor e função cognitiva.

Objetivo: Avaliar a relação entre níveis de atividade física, composição corporal e parâmetros psicobiológicos (BDNF, adipocinas, função cognitiva e em sintomas de ansiedade e depressão) em adultos jovens previamente infectados pelo SARS-CoV-2.

Métodos: Foram recrutados homens e mulheres (20–40 anos), previamente infectados por COVID-19 leve a moderado, sem diagnóstico de doenças crônicas, bem como um grupo controle sem infecção aparentemente saudável. O nível de AF foi monitorado por acelerometria, a composição corporal avaliada por exame de absorciometria de raio-x de dupla energia (DXA-Dual-energy X-ray absorptiometry) e ultrassonografia; parâmetros cognitivos e de humor foram mensurados por instrumentos validados. Amostras sanguíneas foram analisadas para BDNF, leptina e adiponectina. A análise estatística incluiu GLM e regressão múltipla.

Resultados: Não houve diferenças significativas em parâmetros antropométricos entre os grupos. Entretanto, o grupo COVID-19 apresentou menores níveis de AF vigorosa ($p=0,034$) e AF Moderada a vigorosa (MVPA; $p=0,025$). As concentrações séricas de BDNF não diferiram entre os grupos, mas a razão adiponectina/leptina foi significativamente menor no grupo COVID-19 ($p=0,010$), sugerindo perfil inflamatório desfavorável. A MVPA apresentou associação positiva com o desempenho cognitivo ($R^2=0,202$; $p=0,017$), enquanto a infecção por COVID-19 isoladamente não foi significativa.

Conclusão: A infecção por COVID-19, mesmo em casos leves e moderados, pode induzir alterações metabólicas e inflamatórias. Nossos achados reforçam o papel da atividade física como intervenção não farmacológica essencial para preservação da função cognitiva e regulação de biomarcadores, independentemente do histórico de infecção. Estudos futuros são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos e ampliar a compreensão dos impactos da COVID-19 em jovens adultos.

Palavras-chave: COVID-19, atividade física, BDNF, função cognitiva, adipocinas, inflamação.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic negatively impacted physical activity (PA) levels, increasing physical inactivity and sedentary behavior, both of which are associated with metabolic dysfunctions, immunological alterations, and cognitive impairment. Previous studies have shown that PA can modulate brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations, which are related to mood and cognitive function. **Objective:** To evaluate the relationship between physical activity levels, body composition, and psychobiological parameters (BDNF, adipokines, cognitive function, and symptoms of anxiety and depression) in young adults previously infected with SARS-CoV-2. **Methods:** Men and women aged 20–40 years, previously infected with mild to moderate COVID-19 and without diagnosed chronic diseases, were recruited, along with an apparently healthy, non-infected control group. Physical activity levels were monitored using accelerometry. Body composition was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and ultrasonography. Cognitive performance and mood were evaluated using validated instruments. Blood samples were analyzed for BDNF, leptin, and adiponectin. Statistical analyses included generalized linear models (GLM) and multiple regression. **Results:** No significant differences were observed in anthropometric parameters between groups. However, the COVID-19 group exhibited lower levels of vigorous PA ($p = 0.034$) and moderate-to-vigorous physical activity (MVPA; $p = 0.025$). Serum BDNF concentrations did not differ between groups, whereas the adiponectin-to-leptin ratio was significantly lower in the COVID-19 group ($p = 0.010$), suggesting a less favorable inflammatory profile. MVPA was positively associated with cognitive performance ($R^2 = 0.202$; $p = 0.017$), while COVID-19 infection alone was not a significant predictor. **Conclusion:** COVID-19 infection, even in mild to moderate cases, may induce metabolic and inflammatory alterations. Our findings reinforce the role of physical activity as an essential non-pharmacological intervention for preserving cognitive function and regulating biomarkers, regardless of infection history. Further studies are needed to elucidate the underlying mechanisms and expand the understanding of COVID-19 impacts in young adults.

Keywords: COVID-19, physical activity, BDNF, cognitive function, adipokines, inflammation.

LISTA DE SIGLAS

AF - Atividade Física

AFM - Atividade física moderada

AFV - Atividade física vigorosa

BDNF - Fator Neurotrófico derivado do cérebro (do inglês - *brain-derived neurotrophic factor*)

CoV-2 - Coronavírus-2

CS - Comportamento sedentário

EF - Exercício Físico

METs - Equivalentes metabólicos

IL - Interleucina

IF - Inatividade Física

IPAQ - Questionário internacional de atividade física

mBDNF - Fator Neurotrófico derivado do cérebro maduro (do inglês- *Mature brain-derived neurotrophic factor*)

NT - Neurotrofina

SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave 2 (do inglês - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*)

SNC - Sistema nervoso central

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hipótese do estudo.....	31
Figura 2: Delineamento do estudo.....	37
Figura 3: Associação entre NAF e <i>score</i> de span de dígitos total e <i>score</i> de span de dígitos direto avaliada por regressão linear múltipla (a-h)	43
Figura 4: Regressão linear múltipla entre a espessura de gordura subcutânea e o <i>escore</i> de ansiedade em (a) amostra total, (b) grupo controle e (c) grupo COVID-19	47
Figura 5: Regressão linear múltipla entre a Adiponectina (ug/ml) e leptina(ng/ml) em (a) amostra total, (b) grupo controle e (c) grupo COVID-19.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais da amostra	41
Tabela 2: Parâmetros psicobiológicos	42

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Atividade física e Doenças Crônicas não transmissíveis.....	14
2.1.2 Atividades sedentárias, inatividade física e Inflamação crônica de baixo grau	14
2.1.3 Atividade física e seus desfechos na saúde metabólica	16
2.2 Efeitos da Atividade Física sobre a Cognição e a Neurobiologia da Ansiedade e Depressão	17
2.2.1 Cognição: Memória de Trabalho e Atenção.....	18
2.2.2 Aspectos de humor: Transtorno de Ansiedade e Depressão	20
2.2.3 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e Atividade física	24
2.3 COVID-19: Alterações Neurobiológicas, BDNF e o Papel da Atividade Física	26
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. HIPÓTESE E OBJETIVOS	33
4.1 Objetivos geral	33
4.2 Objetivos específicos	33
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
5.1 Participantes e delineamento	34
5.2 Anamnese de caracterização.....	34
5.3 Nível de Atividade física	35
5.4 Composição corporal	35
5.5 Memória e atenção	36
5.6 Transtorno de ansiedade e Depressão	36
5.7 Coleta e análises bioquímicas.....	37
5.8 Análise estatística	37
6. RESULTADOS	39
7. DISCUSSÃO	49
8. CONCLUSÃO	56
9. REFERÊNCIAS	57
ANEXO I.....	64

1. INTRODUÇÃO

Durante o período da pandemia da COVID-19 níveis insuficientes de atividade física (AF) e o tempo em comportamentos sedentários (CS) aumentaram significativamente (1,2,3). Em estudo realizado em países europeus observou-se a diminuição em 38% da atividade física moderada (AFM) e vigorosa (AFV) (3), enquanto no Brasil, estudos com mais de 800 participantes reportaram a diminuição de 59% nos níveis de AF total durante o período pandêmico (2,3). Nível insuficiente de AF é caracterizado pelo não cumprimento das recomendações diárias de AF pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (período da pandemia – 150 a 300 minutos de AFM/AFV por semana), já os CS são atividades as quais o gasto energético se estabelece em ≤ 1.5 equivalentes metabólicos (METs) (4).

Esses comportamentos estão associados à doenças crônicas não transmissíveis e disfunções metabólicas como resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau, os quais impactam diretamente na qualidade de vida (5,6). Em paralelo a este cenário, a infecção pelo vírus Sars-cov-2 impactou cerca de 450 milhões de pessoas no mundo. Essa infecção promove um cenário sistêmico de alterações metabólicas e altas concentrações de marcadores pró-inflamatórios (1). Em relação ao sistema imunológico, a infecção pelo SARS-CoV-2 promoveu aumento quantitativo de células imunológicas circulantes, especialmente de células T, CD8 +, e monócitos CD14 + e CD16 +. Essas alterações são marcadas por significativas perturbações imunometabólicas que conduziu diversas investigações sob os efeitos do SARS-CoV-2 em diferentes condições metabólicas (7,8). No âmbito molecular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), foi identificada como a principal responsável pela entrada do SARS-CoV-2 nas células, essa enzima também é expressa em células neurais em regiões do tálamo e tronco cerebral (9). Neste sentido, estudos sugerem uma neuro invasão que reflete em condições neuropsiquiátricas, alterações cognitivas e metabólicas, mesmo em indivíduos que não apresentavam doenças neurológicas anteriores à infecção (10,11,12).

Mediante a esse cenário, surgiu a necessidade de estudos com objetivo de analisar o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina

que se relaciona com parâmetros de sintomas de ansiedade e depressão e da função cognitiva (12). Por se tratar de uma proteína importante em diferentes aspectos metabólicos e condições de saúde, diversos estudos buscam compreender os mecanismos modulatórios de sua concentração, como o nível de AF (12,13,14,15).

A AF, em especial, o exercício físico está associado como um fator influente para modular as concentrações de BDNF de modo que, maiores níveis de EF estão relacionados com maiores concentração de BDNF, juntamente com a otimização de fatores que medeiam a síntese da neurotrofina (14). Além disso, idade, sexo, poliformismo e etnia podem influenciar os efeitos da AF sobre o BDNF (12,14,15).

Tendo em vista o impacto da infecção do SARS-CoV-2 nos parâmetros de saúde mental (ansiedade e depressão), Função cognitiva e marcadores sanguíneos (BDNF e adipocinas), os quais influenciam na qualidade de vida dos infectados, nosso estudo teve como intuito analisar a relação entre níveis de atividade física, composição corporal e parâmetros psicobiológicos (BDNF, adipocinas, função cognitiva e nos sintomas de ansiedade e depressão) em adultos jovens previamente infectados pelo SARS-CoV-2.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Atividade física e Doenças Crônicas não transmissíveis

Alguns dos maiores desafios de saúde pública do século XXI são o tempo em comportamento sedentário e a inatividade física. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declara esse contexto como uma pandemia global de modo que mundialmente cerca de 27,5% da população adulta não atinge os níveis mínimos recomendados de AF. No Brasil, o cenário é semelhante, com aproximadamente 47% dos adultos insuficientemente ativos (VIGITEL) (16). Esses comportamentos são associados à morte por todas as causas (7,2% da população mundial de 2018 a 2020), morte por doenças crônicas não transmissíveis (43 milhões de pessoas no mundo em 2021), morte por hipertensão (7,6% da população mundial de 2018 a 2020). Além disso, câncer, diabetes tipo 2, demência e diversas disfunções metabólicas (6).

2.1.2 Comportamento sedentário, inatividade física e Inflamação crônica de baixo grau.

O comportamento sedentário é caracterizado por atividades que envolvem longos períodos em atividades de baixo gasto energético (<1,5 METs), em posição sentada ou reclinada, como tempo de tela e leitura. Já a inatividade física diz respeito a ausência de AF regular, para obter benefícios à saúde. A OMS recomenda entre 150 a 300 minutos de AF de intensidade moderada, 75 à 150 de AF vigorosa ou uma combinação equivalente de ambas (*moderate-to-vigorous physical activity* – MVPA) para obtenção dos benefícios associados à prática de AF. Tanto o comportamento sedentário quanto a inatividade física estão associadas a resistência à insulina, doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), demência, depressão e declínio cognitivo (5,17). Esses comportamentos favorecem a obesidade e inflamação crônica de baixo grau (17,18).

A *low-grade chronic inflammation* (inflamação crônica de baixo grau, LGCI) é caracterizada pelo aumento sutil sérico de citocinas pró-inflamatórias. Esse aumento leva a um desbalanço entre citocinas pró e anti-inflamatória que por sua vez pode ser induzida por múltiplos estímulos metabólicos. Entre os quais se destaca o acúmulo excessivo de lipídios nos diferentes depósitos de

tecido adiposo (visceral e subcutâneo), sobretudo na obesidade, ou ainda em dietas ricas em ultraprocessados, inatividade física e estresse psicológico crônico (17,19).

Além disso, altos níveis de tempo em comportamento sedentário estão associados com altas concentrações de insulina, leptina e citocinas pró-inflamatórias como *Tumor Necrosis Factor alpha* (Fator de Necrose Tumoral alfa, TNF- α), Interleucina-6 (IL-6) e *C-reactive protein* (proteína C reativa), bem como baixas concentrações de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e adiponectina (20). O PCR, por exemplo, além de ser um marcador clássico de inflamação aguda, participa da mediação da resposta de fase aguda e na ativação de vias imunológicas e metabólicas associadas a doenças cardiovasculares e resistência à insulina. A IL-6 exerce tanto efeitos pró-inflamatórios, atuando na sinalização de fase aguda e na indução da PCR, quanto efeitos anti-inflamatórios influenciando a homeostase glicêmica e a utilização de substratos energéticos especialmente em tecidos como o músculo esquelético e o tecido adiposo durante a atividade contrátil. Já a Interleucina 10 (IL-10), especialmente durante o exercício físico, desempenha papel central na regulação da inflamação ao inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias e ao modular vias metabólicas em macrófagos. Entretanto, iremos nos deter a discussão nas adipocinas leptina e adiponectina, considerando seu papel central no metabolismo energético e na inflamação. (20).

A leptina é um hormônio secretado principalmente pelo tecido adiposo, no entanto, também é produzido por outros tecidos como, músculo esquelético, rim e cérebro (21). A Leptina desempenha importantes funções no Sistema Nervoso Central (SNC) como regulação das vias orexígenas, plasticidade sináptica no hipocampo, angiogênese, lipólise, bem como participa da resposta imune pró-inflamatória como a diferenciação e proliferação de células monócitos, linfócitos T CD4+ e natural *killers*, migração de neutrófilos e aumento de secreção de múltiplas citocinas inflamatórias, como IL-6, interleucina 12 (IL-12) e TNF- α (21,22,23,24). No entanto, altas concentrações de leptina está relacionado a hiperleptinemia a qual induz a resistência à leptina no SNC, núcleo arqueado e hipocampo, perturbando os efeitos neuroprotetores do hormônio (24) (25, 26,27). Por outro lado, a adiponectina, de caráter anti-inflamatório está inversamente associada à adiposidade corporal. Participa do metabolismo da insulina

contribuindo para a regulação da homeostase glicêmica e lipídica, bem como modula negativamente a secreção de IL-6 e TNF- α (28). Frequentemente estas adipocinas são utilizadas como importante biomarcador de risco metabólico e disfunção do tecido adiposo a partir da relação leptina/adiponectina (29,30).

Além disso, em sintomas de transtorno de ansiedade e depressão, diversos autores argumentam que a neuroinflamação tem influência da inflamação sistêmica, uma vez que altas concentrações de citocinas foram observadas em indivíduos depressivos, levando a hipótese que citocinas pró-inflamatória contribuem para a fisiopatologia da doença (31,32,33,34).

2.1.3 Atividade física e seus desfechos na saúde metabólica.

Em 2003 Pedersen e colaboradores sugeriram o termo miocinas (*myokines*, em inglês) para designar um conjunto de citocinas e outras proteínas que são produzidas e secretadas pelos músculos esqueléticos em resposta à contração muscular. Etimologicamente, o termo deriva do grego “*mio*”, que significa “músculo”, e “*cina*”, de “citocina” – ou seja, proteínas sinalizadoras. Desde a descoberta da musculatura esquelética como um órgão endócrino, foram identificadas mais de 300 miocinas as quais participam de diversos processos metabólicos como de controle da cascata inflamatória, proliferação e migração de células satélites, angiogênese, redução do crescimento de células cancerígenas e secreção de insulina. Além dos seus efeitos metabólicos e anti-inflamatórios periféricos, algumas miocinas também apresentam potencial de atuação no sistema nervoso central (35,36,37). Nesse sentido, diversos estudos avaliam diferentes protocolos de atividade física e exercício físico para induzir o aumento das concentrações dessas miocinas para fins de tratamento de doenças, performance e prevenção da saúde (37).

A AF é definida como todo e qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético superior ao gasto em repouso. O gasto energético corresponde à quantidade de energia utilizada pelo organismo para realizar as diversas atividades do cotidiano, geralmente expressa em calorias. Uma das medidas utilizadas para quantificá-lo são os equivalentes metabólicos (METs, do inglês *Metabolic Equivalent of Task*), que indicam a razão entre a taxa de gasto energético da atividade realizada e o gasto energético em repouso, sendo 1 MET aproximadamente igual ao consumo de

3,5 ml de oxigênio por kg de peso corporal por minuto em uma pessoa adulta em repouso (17).

A atividade física ocorre em diferentes contextos e são denominados “domínios” categorizados como lazer, ocupacional, deslocamento e doméstico. Já o exercício físico (EF) constitui uma subcategoria da AF, caracterizada por ser estruturada, planejada e com objetivo específico, geralmente relacionado à melhoria ou manutenção da aptidão física e da saúde. Cumprir as recomendações de atividade física habitual, bem como evitar elevados níveis de tempo em CS, é fundamental para a promoção da saúde (38).

A literatura documenta benefícios tanto da AF quanto do EF, no que tange ao EF, estudos demonstram efeitos benéficos tanto em sessões agudas quanto na prática regular, enquanto os benefícios da atividade física concentram-se predominantemente no cumprimento das diretrizes, ou seja, na prática regular. Dessa forma, altos níveis de AF combinados com menor tempo dedicado a comportamentos sedentários, estão associados à redução do risco de mortalidade prematura e doenças cardiovasculares, melhorias na saúde em parâmetros lipídicos, glicêmicos, de pressão arterial e medidas corporais (39), bem como em parâmetros de cognitivos e de sintomas de transtorno de ansiedade e depressão como menor risco de desenvolver demência e declínio cognitivo. Além disso, proporciona melhor memória de trabalho e inibição cognitiva (40,41).

2.2 Efeitos da Atividade Física sobre a Cognição e a Neurobiologia da Ansiedade e Depressão.

As evidências atuais demonstram que a AF pode promover benefícios em diferentes aspectos na função cognitiva, sintomas de transtorno de ansiedade e depressão e biomarcadores neurotróficos. Boraxbekk e colaboradores (2016) demonstraram que níveis mais altos de AF foram associados a melhora na conectividade funcional, desempenho cognitivo e resiliência ao envelhecimento cerebral, a partir de maior massa cinzenta e volume do córtex cingulado (35,42,43,44).

Corroborando com esses achados Voss, Michelle et al. (2019) em meta-análise, mostraram que o treinamento físico influencia as funções executivas em adultos jovens com depressão e promove fator de proteção para a função

cognitiva, ou seja, indivíduos fisicamente ativos têm menor risco de desenvolver declínio cognitivo e demência (35,36). Em adição, a AF também tem impacto positivo sobre os distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade a partir da plasticidade neural, aumento da eficiência e a estabilidade das conexões entre os neurônios, aumento do volume do hipocampo e neurogênese. Essas alterações ocorrem em função da alteração do aumento do fluxo sanguíneo cerebral, do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), os quais contribuem de forma significativa para a modulação das respostas angiogênica, sinápticas e neurogênicas induzidas pela AF (40,41,42,43).

2.2.1 Memória de Trabalho e Atenção.

A memória de trabalho e atenção são conceitos complexos e amplamente estudados como comportamentos unitários distintos em mecanismos fisiológicos. Embora sejam distintos em parâmetros desde fisiológicos a anatómicos podem ser analisados tanto individualmente quanto complementares (44).

O conceito de memória de trabalho (MT), bem como da atenção, é estudado com base na teoria que o conceito se insere. Cowan N. (2017) discorre sobre as diferentes caracterizações da MT chegando a um amplo conceito utilizado na literatura: “O conjunto de processos que mantém a informação em um estado temporariamente elevado de disponibilidade para uso em processos de informação em andamento” (COWAN, 2017, p. 1979). Nesse sentido, a MT são mecanismos cognitivos que retêm informações a curto prazo com objetivo de auxiliar a realização de tarefas em andamento (45).

Diversos autores discutem que a atenção, nesse contexto, está intimamente ligada a MT, sendo um recurso essencial para manter as representações e informações em estado ativo (45). Nesse sentido, portanto, a atenção, segundo JAMES (1890, p. 403) diz respeito a “Atenção é a tomada de posse, por parte da mente, de um dentre vários objetos ou linhas de pensamento que parecem ser simultaneamente possíveis”. Nesse contexto pode ser entendida a partir de dois eixos complementares (1) recurso controlado, operando através da atenção seletiva (processo voluntário de direcionamento do foco) e (2) recurso não controlado, operando por meio da atenção captada

(redirecionamento automático do foco a estímulos inesperados). Essas distinções são divididas em dois sistemas neuroanatômicos, frontoparietal dorsal e frontoparietal ventral. A rede frontal parietal dorsal é proposta como mediadora da atenção voluntária e seletiva, e a rede frontoparietal ventral é responsável pela detecção de estímulos e/ou atenção captada (46,47).

Pesquisadores argumentam que bem como a MT, a atenção também é um recurso limitado, o que implica na competição dos processos por essa capacidade, sobretudo quando as tarefas são distintas e simultâneas. Nesse sentido, destaca-se que a MT está intimamente ligada ao processo de atenção seletiva, uma vez que esta atua como mecanismo fundamental para a manutenção do foco voluntário direcionado a informações relevantes em estado ativo de forma eficiente diante das constantes demandas cognitivas e estímulos concorrentes diários (46,47). Essa relação evidencia o que é chamado de “atenção executiva”, sendo utilizado frequentemente para se referir a relação entre a MT e a atenção, evidenciando a importância da capacidade da atenção seletiva para atribuir os recursos para os objetivos e as ações referentes (48).

A capacidade da MT e atenção, é essencial para a função executiva que envolve processos cognitivos como planejamento, organização e execução de atividades diárias. Disfunções nessas capacidades estão associadas a dificuldade de manipulação eficaz de informações necessárias como, seguir instruções, manter-se em uma tarefa única, organizar atividades sequenciais ou complexas, capacidade alterada em inibição de respostas e alternar entre tarefas de forma organizada (49). Além disso, disfunções nessas capacidades são intimamente ligadas a características centrais de diversos distúrbios humanos como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), doença de Alzheimer, esquizofrenia e doença de Parkinson (50).

A AF e o EF são ferramentas estratégicas e não farmacológicas que podem auxiliar em tratamentos e prevenção para populações clínicas, bem como para populações saudáveis (51,52). Nesse sentido, Wang e colaboradores (2015) identificaram que maior aptidão aeróbia estava relacionada a ritmos de ondas neurais relacionadas a operações cognitivas nas regiões fronto parietais, de modo que os indivíduos com maior aptidão demonstraram melhores tempos de reação e maior potência de modulação oscilatória em nas faixas beta (ligada a atenção) e theta (ligada a operações na MT) em comparação aos seus pares

controles, refletindo melhor controle cognitivo, atencional, processamento visuoespacial e desempenho em tarefas de tempo de reação (51, 52). Uma única sessão de EF foi capaz de melhorar a fluência verbal (53), memória de sequência motora (54,55), processamento funcional e conectividade entre redes cerebrais (56,57). Já no que tange a AF, Kimura e colaboradores (2013) identificaram que AF diária poderia neutralizar as degradações cognitivas, enquanto níveis mais altos de AF pode preservar a integridade das funções executivas a partir da manutenção da substância cinzenta no córtex frontal (58,59,60).

Por outro lado, evidências sobre os desfechos do comportamento sedentário e inatividade física na memória e atenção demonstram que o tempo sentado por mais de 3 horas foi associado a um controle inibitório e uma MT mais fraca em adultos jovens, bem como uma menor velocidade de processamento (61). Além disso, quando avaliado atividades de eletroencefalograma (EEG) no comportamento sedentário, foi observado uma menor conectividade funcional na rede fronto parietal dorsal, esse resultado sugere que o comportamento sedentário está ligado a dificuldade na atenção seletiva em jovens adultos (62). Além disso, evidências recentes apontam o comportamento sedentário como um fator de risco para demência, ou seja, o comportamento sedentário está associado a uma diminuição da capacidade cognitiva no que tange a memória e a atenção. (63,64,65).

2.2.2 Transtorno de Ansiedade e Depressão.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5) os transtornos de ansiedade compreendem um grupo de condições psiquiátrica e, por essa razão, são reconhecidos no plural, apresentam alterações afetivas, especialmente relacionadas ao medo e ansiedade excessiva. Dentre os transtornos de ansiedade são citados transtorno de fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada (66). Assim como diversos fatores podem contribuir para o surgimento dos transtornos de ansiedade como, epigenética, fatores ambientais, comportamentais, estresse e genética, participa também diversos circuitos neurais da fisiopatologia desta condição.

Na ansiedade estão envolvidas hiperativação, diminuição de volume e

densidade das regiões de processamento de emoções como amígdala, ínsula, estriado, córtex cingulado anterior dorsal e hipocampo. As disfunções citadas podem causar déficit na resposta da emoção, hiperativação, supercompensação e diminuição da conectividade entre essas regiões causando déficit na comunicação neural e disfunções nessas regiões (67,68). Além disso, desequilíbrios bioquímicos no ácido gama-aminobutírico (GABA), na serotonina, noradrenalina e glutamato, associado a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) também são características presentes nos transtornos de ansiedade (69).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, ele atua em grande parte dos neurônios, especialmente interneurônios GABAérgicos que regulam a excitabilidade local e os ritmos cerebrais. O GABA age, principalmente, em dois tipos de receptores ligados a resposta rápida referente a inibição tônica, um estado contínuo que regula o limiar de disparo e modula o ganho da resposta neural, e inibição lenta (69,70). Na condição da ansiedade é observado diminuição na função dos receptores GABAérgicos gerando aumento na excitabilidade neural e, portanto, em regiões que ativam a resposta de medo e ansiedade as respostas são prolongadas e aumentadas a estímulos ameaçadores (70).

Já a serotonina é um neurotransmissor com múltiplas funções no SNC e SNP conhecida por seu papel como modulador emocional. A serotonina age em regiões como a amígdala e córtex pré-frontal, atenuando respostas a estímulos associados ao medo excessivo. Desequilíbrios na sinalização serotoninérgica estão ligados a hiperatividade em áreas de regulação emocional ambiente esse presente na condição da ansiedade (71).

A noradrenalina, por sua vez, é um neurotransmissor e hormônio, associado a atenção sustentada, estado de alerta e hipervigilância. Ela atua junto a serotonina na regulação dos sintomas de transtorno de ansiedade e depressão, no entanto seu papel está direcionado a excitação emocional (72). Na ansiedade há hiperatividade do sistema noradrenérgico levando a sintomas como taquicardia, hipervigilância e sudorese (73, 74). O glutamato, que também é um neurotransmissor em distúrbio nos transtornos de ansiedade, é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, seus receptores, de canais iônicos dependentes de ligantes (ionotrópicos) e receptores metabotrópicos acoplados

à proteína G, são dispostos nas regiões do sistema de regulação emocional, o sistema límbico (75), além disso o glutamato exerce função na modulação como a dopamina, serotonina e GABA. A excitabilidade do sistema glutamatérgico está associada a panicogenicidade e aos transtornos de ansiedade (76).

Por fim, em resposta ao estresse os hormônios glicocorticóides (GC) que ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), uma vez ativado o HPA algumas reações em são desencadeadas, isto é, o hipotálamo secreta hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que por sua vez possibilita a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), uma vez na corrente sanguínea o ACTH sinaliza a glândula adrenal para produzir cortisol e GC (77). A liberação excessiva de cortisol está associada a morte neural no hipocampo (78) e neurotoxicidade mediada por glutamato (79).

Além disso, estudos comparativos entre indivíduos fisicamente ativos e sedentários demonstram que maiores níveis de atividade física estão associados a menores escores de sintomas ansiosos e depressivos, sugerindo que a prática regular de exercício físico pode atenuar a gravidade dos transtornos de ansiedade e depressão (81,82). Frequentemente, a AF é recomendada como intervenção não farmacológica com efeito ansiolítico, sendo também utilizada como recurso complementar ao tratamento medicamentoso (83). Nesse contexto, os efeitos da atividade física ocorrem por meio de diversos mecanismos neurobiológicos e psicossociais, incluindo a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), a modulação da síntese e disponibilidade de serotonina e outros neurotransmissores como dopamina e noradrenalina (83,84), aumenta a resistência psicológica, melhorias na autoimagem e autoconfiança (85) e reduz sintomas somáticos atrelados a ansiedade excessiva (86). Embora os efeitos possam variar conforme a modalidade e intensidade da atividade física ou exercício físico prescritos, a literatura sugere que os benefícios psicológicos são consistentes independentemente dessas variáveis (87)

A depressão é uma condição de transtorno de humor no qual é caracterizado pela presença de diversos sintomas psicológicos, comportamentais e fisiológicos. É a principal causa de incapacidade do mundo com sintomas como, culpa excessiva, deficiência cognitiva, perda de prazer em

atividades diárias, alterações nos comportamentos alimentares e no ritmo sono-vigília e Ideação suicida (88). A depressão tem diversos fatores de risco os quais incluem genética, ambiente, CS, abuso de substâncias psicoativas como bebida alcoólica e tabaco. Além disso, tratamentos farmacológicos que são capazes de interferir na neurotransmissão e equilíbrio neuroquímico (89). A compreensão da fisiopatologia da depressão ainda não está totalmente elucidada, dessa forma têm sido propostas diversas hipóteses para seus mecanismos subjacentes. A hipótese monoaminérgica sustenta que a disfunção nos sistemas de neurotransmissores como o 5HT, dopamina e noradrenalina (90). A hipótese neurotrófica, que por sua vez, sugere redução na expressão de neurotrofinas, como o BDNF. Por fim, a hipótese da inflamação é caracterizada principalmente por uma LGC. A LGC pode interferir na regulação de neurotransmissores pela ativação da via quinurenina (KP) que afeta o 5TH. Junto a essa, a via da tetrahydrobiopterina (BH4) – cofator para precursores de neurotransmissores como 5TH, dopamina e noradrenalina – pode ser interrompida a partir das citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (91,92).

Em revisão sistemática Noetel M. e colaboradores (2024) encontraram efeitos significativos na redução da depressão em diversas modalidades quando comparado aos grupos controle, a dança, caminhada e corrida, treinamento de força, lutas e exercícios aeróbios mistos foram as modalidades que mais surtiram efeito de acordo com os autores. Além disso, o estudo conclui e reforça a importância da inclusão do exercício como parte das diretrizes de prática clínica para a depressão (93). Kandola e colaboradores (2019), detalha que o EF atua contribuindo no volume do córtex pré-frontal e cíngulo anterior, melhora a integridade da substância branca, reduz indicadores de estresse oxidativo, aumenta a circulação de fatores Neurotrófico e a neuroplasticidade. Além disso o EF é capaz de diminuir a LGC, aumentando concentração de mioquinas e citocinas anti-inflamatória como Interleucina 1 (IL-1ra), IL-10 e IL-6. No que tange a fatores sociais, os indivíduos apresentam melhora na autoestima, autoconfiança, autoeficácia, resiliência psicológica, fortalece rede de apoio e favorece interações sociais. (94,95).

2.2.3 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e Atividade física.

O Fator Neurotrófico derivado do cérebro (do inglês: *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) é uma importante proteína da família das neurotrofinas (NT) do crescimento. É sintetizado inicialmente em pró-Bdnf no retículo endoplasmático e posteriormente, quando seu terminal é clivado pela enzima convertase de proteína, se torna em BDNF maduro (mBDNF) e biologicamente ativo (15). O pró-BDNF tem afinidade majoritariamente pelo receptor p75 NT, ligado à cascata de morte celular, inibição de crescimento axonal e depressão sináptica (15, 96). Enquanto o mBDNF se liga preferencialmente ao receptor de proteína-tirosina quinase (do inglês: *protein-tyrosine kinase receptor* – trkB) onde desempenha funções de neurogênese adulta, plasticidade sináptica e potenciação de longo prazo (97).

O BDNF é expresso por astrócitos localizados no córtex e hipocampo no SNC onde está associado ao funcionamento das funções cognitivas e, nos tecidos periféricos, atua na captação de glicose e desenvolvimento de sinapse neuromuscular (98). A nível sérico, em repouso, o BDNF é secretado a partir de citocinas pró-inflamatórias (IFN γ , IL-6, IL-1 β , e IL-2) (99). As concentrações baixas de BDNF estão associadas a doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, doença de Parkinson, Doença de Huntington e transtornos de ansiedade, depressão e disfunção cognitiva (100).

As concentrações diminutas de BDNF, independente da condição, ocasiona maior predisposição para lesão, morte de neurônio e neurodegeneração dopaminérgica (101). Além disso receptores de BDNF também estão expressos em células miócitos cardíacos e musculares lisas vasculares atuando no controle e desenvolvimento cardiovascular (102), em concentrações reduzidas o BDNF circulante está associado a hospitalização e morte em pacientes com insuficiência cardíaca, ou seja, as concentrações de BDNF é um importante marcador de saúde cerebral, bem como cardíaco tanto para população saudável quanto à naquelas com condições clínicas (103,104). Desta forma, por se tratar de uma proteína importante em diferentes aspectos metabólicos e de condições de saúde, diversos estudos buscam compreender os fatores que modulam a sua concentração, incluindo a prática de AF (105,106).

A regulação da expressão do BDNF pela AF tem sido explicada por diferentes mecanismos fisiológicos e moleculares propostos na literatura. Um deles sugere que, durante exercícios físicos intensos, ocorre o acúmulo de corpos cetônicos, especialmente o β -hidroxibutirato, que atua como inibidor das histonas desacetilases de classe I (HDACs). Essa inibição favorece a acetilação da cromatina, promovendo a transcrição do gene BDNF em culturas de células neurais (107).

Outro mecanismo proposto relaciona-se ao aumento da expressão do co-ativador do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma 1-alfa (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) induzido por exercícios crônicos (> 4 meses). O aumento de PGC-1 α leva à elevação da expressão do gene *Fndc5*, responsável pela produção da mioquina irisina, que por sua vez promove a expressão do BDNF no cérebro, especialmente na sua forma madura (mBDNF), com destaque para regiões como o hipocampo (108).

Além disso, no nível periférico, a atividade física induz o aumento da expressão da mioquina catepsina B (CTSB), a qual é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e estimular a expressão de mBDNF no hipocampo, contribuindo para processos relacionados à neurogênese e neuroplasticidade (109,110). Diante disso, diferentes formas de AF podem modular a expressão de BDNF.

A influência da AF sobre a produção de BDNF depende de fatores como a intensidade, a duração e o tipo de atividade realizada (111,112). Dessa forma, evidências sugerem que atividades como caminhada por mais de 3h aumentam as concentrações de BDNF (113,114), bem como atividades de jardinagem, por outro lado, nem toda prática de AF demonstra esse efeito de forma consistente. Por exemplo, ao avaliar uma partida de golfe com caminhada regular de 6 km KETTINE e colaboradores (2023) não encontraram diferenças significativas nas concentrações de BDNF (115), ou seja, tais achados evidenciam a complexidade dos processos metabólicos e fisiológicos referente às concentrações de BDNF e AF que ainda não estão totalmente elucidadas e requer cuidado ao analisados individualmente, uma vez que fatores como idade, gênero, condições clínicas e metabólicas podem alterar a secreção e influenciar seu papel na saúde cerebral

e metabólico (115). Já no EF as concentrações de BDNF mediada pelo treinamento são bem documentadas, isto é, em estudo De la Rosa e colaboradores (2019) identificaram que indivíduos treinados apresentam menor concentração de BDNF, melhor memória e atenção quando comparados a sedentários, indicando melhor sensibilidade a NT nesses indivíduos (112). Outro estudo identificou que uma única sessão de EF é capaz de aumentar as concentrações de BDNF em indivíduos sedentários e inativos fisicamente (116). No que tange a modalidade, o treinamento resistido foi a modalidade que mais influenciou no aumento de BDNF sérico, quando comparado a exercícios aeróbios de intensidade moderada e HIIT (99).

2.3 COVID-19: Alterações Neurobiológicas, BDNF e o Papel da Atividade Física.

O vírus Coronavírus-2 (CoV-2) que ocasionou a síndrome respiratória aguda grave, recebeu pela *International Committee on Taxonomy of Viruses*, seu nome de SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) no ano de 2020. Os vírus da família COV são de ácido ribonucleico (RNA - ribonucleic acid) fita simples positivos envelopados conhecidos por possuírem os maiores genomas de RNA, composto de terminal 5', responsável pela codificação de proteínas de replicação viral e o terminal 3' onde se encontra as proteínas, [S] Proteína Spike, [M] Proteína de Membrana, [N] Proteína do Nucleocapsídeo, [E] proteína de envelope e [HE] proteína Hemaglutinina-esterase. Cada proteína desempenha uma função na célula hospedeira, isto é, fusão, formação de complexos de RNA e replicação (117).

A infecção pelo SARS-CoV-2 se dá por meio de gotículas respiratórias e contato com superfícies infectadas (118). A principal via utilizada pelo vírus para adentrar as células hospedeiras se dá através da glicoproteína S e a ECA2, a glicoproteína sofre clivagem pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), e passa a apresentar subunidade 1 e 2 (S1 e S2) (14). A S1 se liga ao ECA2 e a S2 âncora para fusão da membrana e disseminação do RNA no citoplasma. Embora seja a principal via utilizada, diversos estudos se destinam a investigar co-receptores ou poliformismo na ECA2 que servissem como entrada alternativa para o vírus (120). Dessa forma, variações no domínio

de ligação ao receptor (RBD) trazem a hipótese de maior afinidade do ECA2 ao vírus, bem como as mutações da proteína spike, que trazem outras formas de invasão do vírus SARS-CoV-2. Além disso, a entrada do vírus por parte não proteica, pelos receptores de lectina, também é proposto como formas alternativas para hospedagem do vírus (120). Nesse sentido, mesmo que a expressão do ECA2 se dê em diversos tecidos, como pulmão, intestino delgado, testículo, rim, músculo cardíaco, cólon e glândula tireoide, o vírus tem uma gama de possibilidades independente do ECA2 para infecção (121,122,123). De forma geral, os infectados apresentam febre, tosse, anosmia, disgeusia e dispnéia; e em casos extremos, insuficiência respiratória e renal podendo levar à morte (124). A anosmia e disgeusia induziram as investigações acerca da capacidade neuro invasiva do vírus, uma vez que diversos estudos identificaram em pacientes pós-infecção, a presença do comprometimento cognitivo (122,123). A fim de melhor compreender os meios pelos quais o SARS-CoV-2 teve acesso ao sistema nervoso central (SNC), alguns estudos levantaram algumas hipóteses (124,125,126,127).

Kremer e colaboradores. (2020) identificaram micro lesão cerebral, micro hemorragias e presença de RNA do SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR) em 38 pacientes infectados com a doença de forma grave a partir de ressonância magnética (48). Espindola e colaboradores. (2020) identificou a presença do RNA SARS-CoV-2 no LCR em pacientes com doenças neurológicas associadas a COVID-19 (126), no entanto, embora todos os pacientes apresentassem complicações neurológicas, em apenas dois indivíduos foi encontrado o RNA viral, sugerindo a possibilidade de diferentes formas de entrada do vírus ao SNC, bem como a nível periférico.

Em revisão, Johid R. e colaboradores. (2021), observou que em pacientes que apresentaram doenças neurológicas associadas ao COVID-19, foi observado que 58% da amostra apresentava rompimento da barreira hemato encefálica (BHE) (123). Esses achados demonstram a possibilidade de entrada direta do vírus, ou seja, a partir de receptores ECA2, presentes na BHE e nervos óptico, vago e trigêmeo e/ou indireta por meio do comprometimento da BHE que pode ser apresentado em função da hipóxia, extravasamento de citocinas pró-inflamatória e comprometimento da junção estreita das células endoteliais

(125,128). A população infectada apresenta o que é chamado de “tempestade de citocinas” que se caracteriza na exacerbação de citocinas pró-inflamatórias como IL 1, IL 6, IL-1 β e TNF- α , que compromete o funcionamento saudável sistêmico e central ao induzir vias pró inflamatórias de neurodegeneração, morte celular, lesão isquêmica global e micro-hemorragias (126,127,128,129,130).

Além disso, diversos achados comparando infectados e saudáveis identificaram diminuição no giro frontal inferior, gânglio basal, redução no volume de substância cinzenta e alterações estruturais neurais, os quais resultaram em redução no tamanho global do cérebro, diminuição nas concentrações de BDNF, somado a disfunções na memória e atenção, e distúrbio de ansiedade e depressão, essas sequelas nem sempre estavam associados a gravidade da doença, isto é, os autores sugeriram que os sintomas físicos não estavam associados à severidade das sequelas pós-infecção aguda da pelo vírus. (10,11,12, 13, 131,132).

Diante desse cenário, o BDNF como um marcador importante para a saúde neural passa a ser investigado em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Embora não esteja bem esclarecido os mecanismos os quais regulam a concentração de BDNF sérica e seu papel na COVID-19, o BDNF esteve associado a gravidade da doença, de modo que em estudo conduzido pelo nosso grupo foi identificado que a necessidade de tratamento intensivo em decorrência da COVID-19 estava relacionada com a idade e menores concentrações de BDNF, ou seja, os indivíduos que eram idosos e tinham menores concentrações da NT sobreviveram a unidade de terapia intensiva (UTI), enquanto os seus controles não compartilharam da mesma necessidade (131). Por outro lado, em revisão sistemática, Shafiee A. e colaboradores. (2023) identificaram aumento das concentrações de BDNF em pacientes na fase aguda pós-COVID-19. Os autores sugeriram um possível papel do BDNF no auxílio as funções celulares do sistema imune justificando aumento nas suas concentrações séricas, no entanto, esses estudos pouco exploraram as isoformas do BDNF, o sexo e a gravidade das sequelas nos pacientes (56). No entanto, não está totalmente esclarecida a relação entre as concentrações de BDNF e a COVID-19. (133,134)

Entretanto faz-se necessário ressaltar que uma das estratégias adotada para a diminuição da transmissão do vírus foi o isolamento social, que agravou outros problemas já presente na sociedade, tais como a pandemia da inatividade física; dessa forma, diversos estudos elucidaram o impacto da atividade física tanto para prevenção quanto para tratamento na população infectada (135, 136).

A aptidão cardiorrespiratória (ACR) é a capacidade do coração, pulmões e músculos de sustentar esforço físico prolongado e associada a melhores desfechos de saúde, no contexto da COVID-19 a ACR demonstrou associação negativa com a probabilidade de hospitalização, sugerindo relação com o prognóstico da doença (137). Além disso, o nível de AF e o hábito da prática anterior a COVID-19 estava associado a hospitalização e gravidade da doença (134,138). No que tange às manifestações neurológicas, a AF também apresentou um papel mediador nos impactos, isto é, maior AFM por dia foi um preditor de menor sintomas ansiosos e depressivos, bem como melhor memória subjetiva quando comparado a não infectados (140,141). Por fim, em artigo de coorte prospectiva de base populacional Wang e colaboradores (2024) investigaram fatores modificáveis do estilo de vida na infecção e sequelas da COVID-19 e concluíram que a adesão a uma vida mais saudável como prática de atividade física e alimentação saudável diminui o risco de morte e hospitalização, sequelas nos sistemas metabólico, endócrino, renal, neurológico, respiratório, gastrointestinal e cardiovascular (142)

Portanto, se por um lado a infecção pelo SARS-CoV-2 impactou os mecanismos de síntese e ação do BDNF e causou distúrbios metabólicos associados a disfunções cognitivas, por outro lado a prática de EF e AF é mostrado como um fator atenuante para essas variáveis tendo seu papel pouco explorado, tendo em vista características da infecção (gravidade dos sintomas) e da população clínica (Idade, sexo, comportamento e histórico clínico) (18, 145).

3. Justificativa

A pandemia da COVID-19 trouxe muitas implicações para a saúde em diversos âmbitos, tanto por meio do contexto histórico, quanto da infecção pelo

vírus (6,7,8). O vírus SARS-CoV-2 atuou de forma periférica, com os sintomas de dispnéia, febre, tosse e fadiga periférica, enquanto de forma central, no SNC, na perda de memória, confusão mental, sintomas ansiosos e depressivos e perturbações nos padrões de sono-vigília (7,12). Por se tratar de um vírus com alto grau de infecção e mortalidade, diversos estudos se dedicaram a compreender melhor as perturbações metabólicas provocadas pelo vírus (14,15,16).

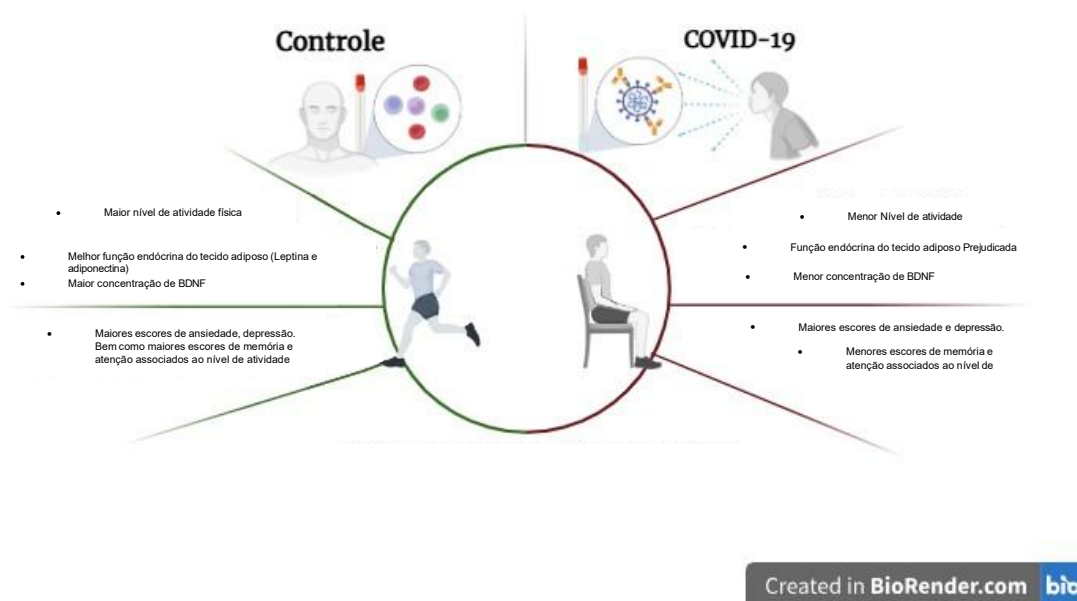
O SARS-CoV-2 impactou as concentrações de BDNF em indivíduos infectados e demonstrou ter papel na gravidade da doença. Além disso, altas concentrações séricas de BDNF foram associadas a dispensa de cuidados intensivos (100). No entanto, os estudos que investigam BDNF na condição da COVID-19 não apresentam resultado comum nas concentrações, isto é, as concentrações da NT em alguns estudos são encontradas em altas concentrações enquanto em outros estudos baixas concentrações.

Além disso, a gravidade da doença não se faz importante quando os estudos investigaram os impactos nas áreas cerebrais e nas sequelas da doença, ou seja, a infecção pelo vírus se mostrou prejudicial independente da gravidade dos sintomas (124,134). Por outro lado, indivíduos fisicamente ativos não obtiveram grandes impactos cognitivos e em sintomas de transtorno de ansiedade e depressão quando comparados aos infectados fisicamente inativos, apontando a AF como um meio protetivo contra as perturbações, bem como a gravidade da infecção (139,140,141). Por se tratar de um evento relativamente recente, há diversas lacunas a serem preenchidas, as quais visam melhor compreender o mecanismo de vulnerabilidade e proteção em relação ao vírus, a considerar as constantes mutações e novas infecções de suas cepas (147).

Dessa forma, este estudo teve como analisar a relação entre níveis de atividade física, composição corporal e parâmetros psicobiológico (BDNF, adipocinas, função cognitiva e nos sintomas de ansiedade e depressão) em adultos jovens previamente infectados pelo SARS-CoV-2.

4. Hipótese e objetivos

Figura 1. Representação gráfica da hipótese do estudo.



Fonte: Próprio autor.

4.1 Objetivos geral

Avaliar a associação entre o nível de atividade física sobre o perfil de adipocinas, BDNF, memória e atenção em indivíduos jovens previamente infectados e não infectados pelo vírus Sars-CoV-2.

4.1.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a associação do nível da AF nas concentrações de adipocinas, BDNF, memória, atenção e sintomas de ansiedade e depressão de indivíduos previamente infectados e não infectados pelo vírus Sars-CoV-2
2. Avaliar a associação da composição corporal nas concentrações de adipocinas, BDNF, memória e atenção em indivíduos previamente infectados e não infectados pelo vírus Sars-CoV-2 considerando nível de AF.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Participantes e Delineamento

Trata-se de um estudo observacional, de delineamento transversal o qual fez parte de um projeto de maior magnitude, realizado no ano de 2021, durante o período da pandemia, anterior à vacinação (148).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (número de aprovação: 38701820.0.0000.5402). Todos os participantes incluídos estavam cientes do desenho e dos protocolos do estudo e assinaram o termo de consentimento informado.

Para o presente estudo, foram selecionados um total de 39 indivíduos entre os quais se dividiam entre homens e mulheres de 20-40 anos de idade. 24 voluntários foram incluídos no grupo COVID-19 leve a moderado (antes da vacinação) e 15 voluntários foram incluídos no grupo controle saudável, que por sua vez testou negativo para SARS-CoV-2 (um teste para anticorpos IgM e IgG foi realizado) também foi recrutado.

O contato com os voluntários se deu por meio do aplicativo de comunicação whatsapp. Além disso, a divulgação para recrutamento ocorreu pelas redes sociais e de comunicação (Instagram, televisão e panfletos). Os critérios de exclusão foram: 1) fumantes e/ou aqueles que utilizam drogas de abuso, 2) que utilizam qualquer medicação que possa interferir nos resultados do estudo, como anti-inflamatórios e antibióticos, entre outros, 3) que consomem bebidas alcoólicas com frequência (mais de três vezes por semana) e 4) que foram hospitalizados por qualquer motivo não relacionado à COVID-19. Os materiais utilizados para avaliar a memória, atenção, depressão e transtorno de ansiedade foram escolhidos em função da viabilidade e custo.

5.2 Anamnese de caracterização

A caracterização da amostra foi feita por uma anamnese geral, criada e aplicada pelo nosso grupo de estudo/pesquisa (ANEXO 1), de forma presencial em forma de entrevista; a partir desta foi coletado dados básicos (nome, idade, sexo), o estado de saúde (Presença de doença na família e

comorbidades do indivíduo), medicação em uso e sintomas da infecção (durante a infecção aguda e sintomas persistentes pós-COVID-19).

5.3 Nível de atividade física

O nível de atividade física foi medido usando um acelerômetro triaxial (GT3X+; ActiGraph, LLC, Pensacola, FL, EUA), que produz estimativas de atividade física em ambientes controlados e de vida livre. Os participantes utilizaram o acelerômetro durante sete dias consecutivos, sendo considerados válidos para análise aqueles que apresentaram pelo menos quatro dias com um mínimo de 10 horas de uso diário. A definição de períodos de não utilização foi estabelecida como intervalos consecutivos de 60 minutos com zero counts por minuto, permitindo uma tolerância de até 100 counts por minuto durante dois minutos consecutivos. A intensidade da atividade física foi classificada com base nos counts por minuto (CPM) conforme os seguintes pontos de corte: atividade sedentária (<100 CPM), atividade leve (100–2020 CPM), atividade física moderada-vigorosa (MVPA) (>2020 CPM), sendo subdividida em atividade moderada (2021–4934 CPM) e atividade vigorosa (≥ 4935 CPM). Os dados foram processados e analisados utilizando o software ActiLife (versão 6.9.2, Pensacola, FL, EUA), com a contagem total de atividade dividida pelo número de dias válidos para calcular os valores de counts por minuto a partir de counts (149).

5.4 Composição corporal

O peso corporal e estatura dos participantes foram avaliados utilizando uma balança eletrônica (Filizola PL 50, Filizola Ltd., Brasil) e o estadiômetro fixo com precisão de 0,1 cm foi utilizado para avaliar a estatura. A circunferência da cintura foi mensurada por meio de uma fita métrica inelástica. Além disso, a composição corporal dos participantes foi realizada por meio do exame de absorciometria de raio-x de dupla energia (DXA; scanner Lunar DPXNT, General Electric Healthcare) em três compartimentos, massa magra, massa gorda e conteúdo mineral ósseo.

A massa de gordura visceral e subcutânea foi analisada por ultrassonografia por um médico especializado, usando uma sonda de 3,5 MHz localizada a 1 cm do umbigo. Duas medições de ultrassonografia do

tecido adiposo visceral foram definidas como a distância entre a face interna do mesmo músculo e a parede anterior da aorta. Todas as medições foram expressas em valores absolutos. Os participantes foram classificados com valores baixos de tecido adiposo visceral abaixo de 3 ± 1 cm e valores altos de tecido adiposo visceral acima de 5 ± 1 cm (150).

5.5 Memória e atenção

A memória e atenção foram avaliadas usando o questionário de *span* Dígitos (números). O teste é administrado em duas condições distintas para avaliar Memória de Trabalho e atenção: 1) Ordem Direta (*Forward*): O participante é instruído a repetir uma sequência de dígitos na mesma ordem em que é apresentada oralmente pelo examinador. Esta condição mede primariamente a Memória Verbal de Curto Prazo e a Atenção Sustentada; 2) Ordem Inversa (*Backward*): O participante deve repetir a sequência de dígitos na ordem inversa à apresentação. Esta condição é considerada uma medida mais robusta da Memória de Trabalho, pois exige, além do armazenamento, a manipulação e a reorganização mental da informação.

O teste inicia com sequências curtas, aumentando progressivamente até que o participante falhe em repetir duas tentativas no mesmo comprimento de sequência. O score final é o maior número de dígitos corretamente repetidos na ordem exigida com uma pontuação máxima de 14 pontos (151).

5.6 Sintomas de ansiedade e Depressão

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) teve como objetivo medir os sintomas de ansiedade e depressão e consistiu em 14 itens, sendo sete para a subescala de ansiedade (HADS Ansiedade) e sete para a subescala de depressão (HADS Depressão). Cada item foi avaliado em uma escala de resposta com quatro alternativas, variando de 0 a 3. Após ajustar para seis itens que são pontuados de forma inversa, todas as respostas foram somadas para obter as duas subescalas. Utilizamos os pontos de corte recomendados, que são < 7 para casos improváveis, 8–11 para casos duvidosos, e ≥ 12 para casos prováveis de ansiedade e/ou depressão (152). Além disso, foi utilizado a somatória total dos itens para análise estatística posterior.

5.7 Coleta e análises bioquímicas

Aproximadamente 10 mL de sangue de uma veia antecubital foram coletados, após jejum noturno de 8 horas. O sangue foi armazenado inicialmente em um tubo contendo gel anticoagulante para isolamento do soro. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos a 4 °C, e o plasma e o soro foram armazenados a -80 °C até a análise colorimétrica e de ensaio imunoenzimático (ELISA). As concentrações de BDNF, Leptina e adiponectina presentes no soro foram determinadas por ELISA com kits comerciais (Duoset R&D System, Minneapolis, EUA) com coeficiente de variação intraensaio de adiponectina = 4,1%, leptina e BDNF = 5,2%. Os ensaios foram realizados seguindo as instruções do fabricante.

5.8 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra (G*Power, versão 3.0; poder = 0,80; nível α = 0,05; efeito de tamanho médio) forneceu uma estimativa de 75 participantes para o estudo principal.

Todas as variáveis foram testadas pelo teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade dos dados. Para comparação entre os grupos COVID-19 e controle foram utilizados os testes *t* de *student*, MANCOVA (Análise Multivariada de Variância) e modelos lineares generalizados (GLMs) conforme a necessidade dos dados. Para controle de fatores de confusão foi utilizado GLMs com post-hoc *Bonferroni*. Para quantificar e avaliar os efeitos das variáveis foi utilizado análise de regressão linear múltipla. A significância foi fixada em $p < 0,05$ para todas as análises e o programa utilizado para os cálculos foi o SPSS, versão 29.0 (SPSS Inc. Chicago. IL) e para confecção dos gráficos o *GraphPad Prism* 10.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Além disso, o poder amostral observado para as análises de regressão linear múltipla foi calculado post-hoc utilizando a biblioteca stats models (versão 0.14.5). Para cada modelo, o tamanho do efeito foi determinado a partir do R^2 ajustado, tamanho da amostra (N), o número de preditores no modelo e o nível de significância (α = 0.05), foram inseridos para análise de poder. O poder amostral observado representa a probabilidade de detectar um

efeito do tamanho observado, dado o tamanho da amostra e o nível de significância utilizados no estudo. (154)

Figura 2. Delineamento do estudo.



Legenda. Representação do delineamento do estudo, incluindo os procedimentos metodológicos aplicados (anamnese, avaliação corporal, testes cognitivos, análise de atividade física, coleta de sangue) e a divisão entre os grupos COVID-19 e controle.

6. RESULTADOS

Foram recrutados indivíduos de ambos os sexos (Macho e fêmea), os quais apresentaram sintomas da COVID-19 de leve a moderado após 70.50 ± 43.10 dias da infecção. Além disso, um grupo saudável testado negativo para COVID-19 pelos testes IgM e IgG também foi incluído para fins de comparação.

As características gerais dos voluntários estão apresentadas na tabela 1. Não houve diferenças estatisticamente significativa entre os grupos para idade, sexo, altura (cm), peso (kg) e Índice de massa corporal (IMC). As variáveis antropométricas como gordura visceral e subcutânea (cm), massa livre de gordura (kg), circunferência de cintura (cm), porcentagem de gordura corporal e massa muscular (kg) não apresentaram diferença estatística significativa.

Em relação aos parâmetros de AF os níveis de AFL não foram estatisticamente significativos, já os valores os níveis de AF moderada apresentou uma tendência significativa indicando que o grupo não infectado apresentou 60% mais AF moderada que o grupo infectado. A AF vigorosa foi estatisticamente significativa, o grupo controle apresentou maior média comparado ao grupo COVID-19. Na MVPA (min/sem) também houve diferença estatística significativa ($p = 0,025$ $r=0,24$), o grupo COVID-19 apresentou menor média MVPA quando comparado ao grupo controle. O poder amostral foi de 91,9% para AFV e de 67,5% para MVPA, indicando maior robustez da análise para AFV. Por fim, a atividade sedentária (min/sem) não diferiu entre os grupos COVID-19 e controle (Tabela 1)

As concentrações de BDNF (ng/mL) (Controle= $21,8 \pm 8,9$; COVID-19 $19,3 \pm 7,8$), Leptina (Controle= $14,5 \pm 18,2$; COVID-19 $21,2 \pm 19,8$ ng/mL) e Adiponectina (Controle= $6,7 \pm 3,3$; COVID-19= $7,2 \pm 4,3$ $\mu\text{g/mL}$) também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, no entanto a razão Adiponectina/leptina foi diferente entre os grupos, com o grupo controle apresentando maior média em comparação ao grupo COVID-19. Esses dados indicam que o grupo previamente infectado pela COVID-19 apresentou uma razão adiponectina/leptina inferior, o que sugere um perfil inflamatório menos favorável em comparação ao grupo controle. No entanto, o poder amostral foi muito baixo (0,8%) devido ao pequeno tamanho da amostra e à elevada

variabilidade da variável. Estima-se que seriam necessários aproximadamente 55 participantes por grupo para alcançar um poder adequado de 80%.

Além disso, foram realizadas a comparação das razões (tabela 1). A fim de melhor compreender o perfil inflamatório dos indivíduos em relação aos tecidos adiposos, foram analisadas as razões entre leptina e adiponectina em relação aos TAV e TAS, com o intuito de explorar possíveis diferenças no perfil inflamatório. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas razões entre os grupos controle e COVID--19 (Tabela 1).

Em relação ao perfil psicobiológico, a função cognitiva, avaliada pelo teste *span* de dígitos, não mostrou diferença estatisticamente significativa para as medidas de *span* direto e inverso entre os grupos, no entanto o score total do teste demonstrou tendência significativa, entretanto as diferenças foram perdidas quando houve ajuste por MVPA (min/sem) e AFV (min/sem) (Tabela 2). Para os parâmetros de ansiedade e depressão (HADS).

As análises de regressão linear múltipla, considerando o tempo semanal de MVPA, AFV e tempo sedentário (em minutos), bem como a infecção pelo SARS-CoV-2, mostraram que a MVPA e o escore total da tarefa de Span de Dígitos resultaram em um modelo estatisticamente significativo, indicando que as variáveis independentes explicam aproximadamente 20,2% da variabilidade no desempenho de memória de trabalho e atenção. A variável MVPA apresentou associação significativa com o escore da tarefa (β não padronizado = 0,004; $p = 0,034$), enquanto a variável relacionada à infecção por COVID-19 não alcançou significância estatística ($p = 0,216$). O poder amostral do modelo foi estimado em 73,9%, indicando uma probabilidade moderada de detectar efeitos significativos com a amostra utilizada. Esses resultados sugerem que a MVPA exerce maior influência sobre o modelo, sendo o principal fator associado ao desempenho cognitivo. (Figura 3 (a)).

Além disso, a MVPA apresentou correlação significativa com o escore do Span de Dígitos direto, indicando que 16% da variabilidade no desempenho dessa tarefa é explicada pela MVPA (β não padronizado = 0,002; $p = 0,050$), enquanto a variável relacionada à infecção por SARS-CoV-2 novamente não se

mostrou estatisticamente significativa. Além disso, o poder amostral do modelo foi estimado em 60,7%. (Figura 1(b)). Por outro lado, o Span de Dígitos inverso e as concentrações de BDNF não apresentaram correlação significativa com a MVPA.

Já a AFV no modelo com o escore total da tarefa de Span de Dígitos, observou-se que aproximadamente 18,1% da variabilidade no desempenho cognitivo pode ser explicada pelas variáveis independentes (figura 3 (c)). A AFV isoladamente apresentou um p-valor limítrofe ($p = 0,058$ e β não padronizado = 0,009), enquanto a variável referente à infecção por COVID-19 não foi estatisticamente significativa. Quando analisado o Span de Dígitos direto, o modelo permaneceu significativo, com a AFV apresentando associação estatisticamente significativa ($p = 0,036$ e β não padronizado = 0,006) e a variável de COVID-19 permanecendo não significativa. o poder amostral dessa análise foi considerado moderada com valor de 67%. (figura 3 (d)). Por outro lado, a AFV não apresentou associação significativa com as concentrações de BDNF nem com o escore do Span de Dígitos inverso.

Ainda, quando analisada a AFM (min/sem) no modelo com o score de span de dígitos total a significância global foi explicada aproximadamente 11% da variabilidade do escore de span de dígitos (figura 3 (e)), além disso o poder amostral dessa análise foi de 47% considerado baixo.

Tabela 1 - Característica gerais da amostra

	Controle (n=24) <i>Média ± DP</i>	Pós-COVID-19 (n=15) <i>Média ± DP</i>	<i>P-valor</i>	<i>p-valor*</i>	<i>p-valor**</i>
Idade (Anos)	26,9 ± 5,8	30,1 ± 6,5	,141	--	--
Sexo (M/F)	24 (18/6)	15 (8/7)	,076	--	--
Altura (m)	1,74 ± 0,09	1,7 ± 0,08	,186	--	--
Peso (Kg)	77,8 ± 18,6	73,8 ± 10,6	,405	,734	,715
Índice de massa corporal (IMC)	25,1 ± 4,6	25,2 ± 3,3	,938	,795	,790
Gordura Visceral (cm)	3,38 ± 1,5	3,64 ± 1,7	,591	,607	,807
Gordura subcutânea (cm)	1,82 ± 1	2,16 ± 1,1	,337	,272	,223
Massa livre de gordura (Kg)	56,07 ± 12,72	50,39 ± 9,9	,238	,531	,954
Gordura corporal (Kg)	22,2 ± 10,3	23,99 ± 7,2	,170	,170	,670
Gordura corporal (%)	27,73 ± 9,5	32,73 ± 8,47	,137	,421	,327
Massa muscular (kg)	53,83 ± 12,7	47,67 ± 9,55	,116	,379	,879
Circunferência de Cintura (cm)	86,5 ± 14	85,6 ± 11,1	,821	,552	
Parâmetros de atividade física					
Atividade física leve (min/sem)	1826 ± 599	2048 ± 677	,284	--	--
Atividade física moderada (min/sem)	216 ± 157	134 ± 117	,066	---	--
Atividade física vigorosa (min/sem)	64,53 ± 94,97	10,46 ± 22,52	,034	--	--
Atividade Moderada a vigorosa (min/sem)	261,62 ± 222,72	134,86 ± 12	,025	--	--
Atividade sedentária (min/sem)	4359 ± 1559	3903 ± 1514	,100	--	--
Parâmetros Metabólicos					
BDNF (ng/ml)	21,8 ± 8,9	19,3 ± 7,8	,379	,246	,352
Leptina (ng/mL)	14,5 ± 18,2	21,2 ± 19,8	,323	,625	,521
Adiponectina (µg/mL)	6,7 ± 3,3	7,2 ± 4,3	,676	,656	,513
Razão Adiponectina/Leptina	3117,1 ± 564	924 ± 128	,010	,068	,025
Razão Leptina/TAV (ng/mL por cm³)	4,53 ± 6	7,71 ± 7,86	,145	,645	,372
Razão Adiponectina/TAV (ug/ml por cm³)	2,45 ± 1,7	2,52 ± 1,95	,911	,952	,702
Razão Leptina/TAS (ng/mL por cm³)	7,54 ± 8,38	9,61 ± 7,48	,461	,969	,904
Razão Adiponectina/TAS (ug/ml por cm³)	5,6 ± 5,6	3,98 ± 2,34	,162	,299	,417

Legenda tabela 1: Valores expressos em média ± desvio-padrão. Comparações entre grupos realizadas por teste t, ANOVA e GLMs conforme distribuição dos dados.

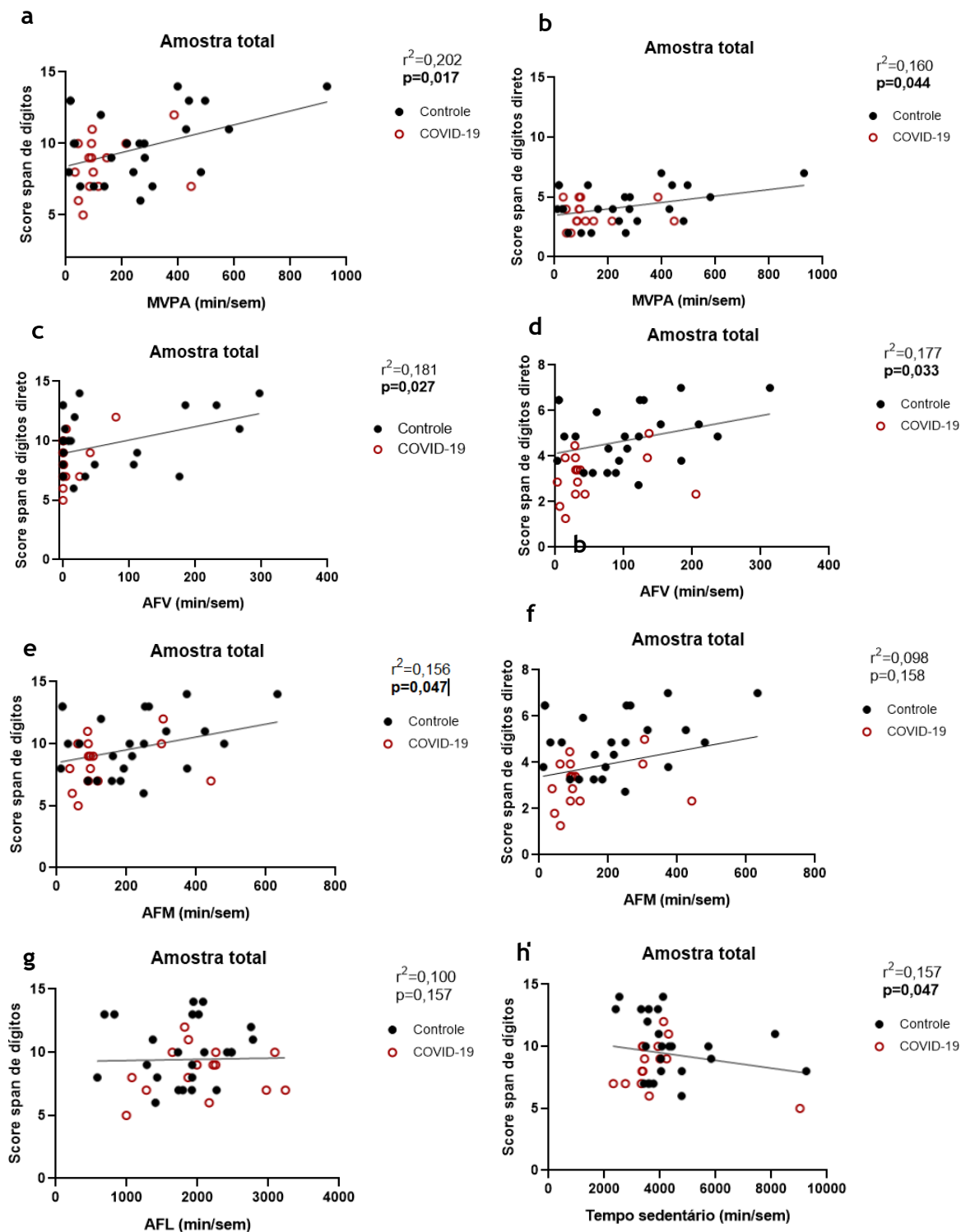
p* = Ajuste por AF Moderada a vigorosa (min/sem); p** = Ajuste por AF vigoroso (min/sem).

Tabela 2 - Escalas subjetivas de ansiedade e depressão e desempenho em memória de trabalho

	Controle	Pós-COVID-19	P-valor	P-valor*	P-valor**
	Média ± DP	Média ± DP			
HADS ansiedade	24	15	,639	,556	,521
Improvável	14	11	--	--	
Possível	6	4	--	--	
Provável	0	4	--	--	
HADS Depressão	24	15	,446	,418	,571
Improvável	19	14	--	--	
Possível	5	0	--	--	
Provável	0	1	--	--	
Span de dígitos	--	--	--	--	--
<i>Span</i> direto	4,3±1,5	3,6±1,05	,099	,096	,216
<i>Span</i> inverso	5,6±1	5±1,4	,178	,416	,339
Score <i>Span</i> de dígitos	10±2,4	8,53±1,9	,058	,216	,358

Legenda tabela 2: Valores expressos em média ± desvio-padrão. As variáveis psicobiológicas incluem desempenho cognitivo (Span de dígitos), sintomas de ansiedade e depressão (HADS). Comparações entre grupos realizadas por teste t, ANOVA e regressão multiordinal conforme distribuição dos dados. p*= ajuste por AFMV; p**= AF vigorosa (min/sem).

Figura 3 – Associação entre NAF e score de span de dígitos total e score de span de dígitos direto avaliada por regressão linear múltipla (a-h).



Nota:(a) MVPA e score de span de dígitos total; (b) MVPA e score de span de dígitos direto; (c) AF Vigorosa e score de span de dígitos total; (d) AF vigorosa e escore de span de dígitos direto; (e) AF Moderada escore de span de dígitos total; (f) AF Moderada escore de span de dígitos direto; (g) AFL e escore de span de dígitos total ;(h) Tempo sedentário e escore de span de dígitos total; r^2 = coeficiente de determinação; p = valor de significância.

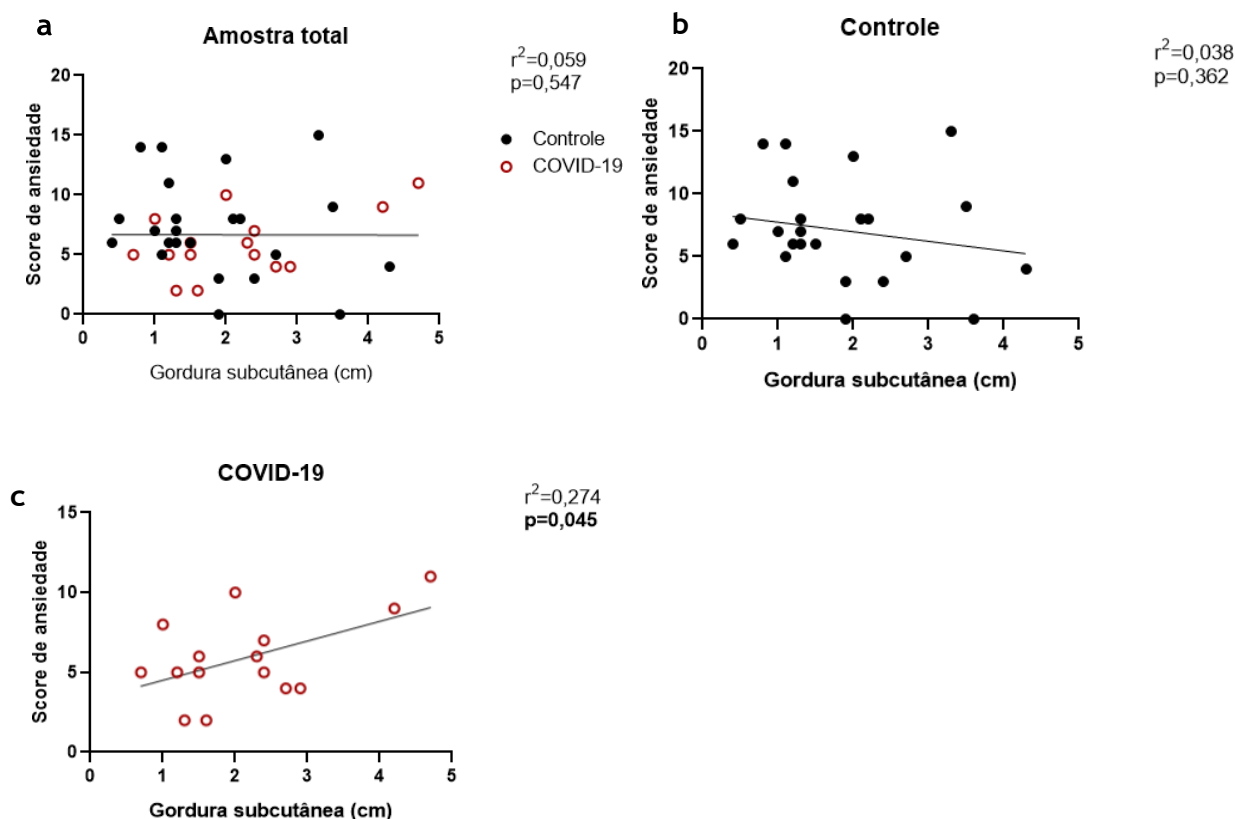
No entanto, ao analisar individualmente a variável, nem a aceleração moderada ($p = 0,112$) nem o estado de infecção por COVID-19 ($p = 0,148$) mostraram-se estatisticamente significativos. Esses resultados indicam que a associação detectada pelo modelo se dá a partir da contribuição conjunta das variáveis, sem que nenhuma delas, isoladamente, exerça influência suficiente para atingir significância estatística.

Além disso, a AFM (min/sem) não foi estatisticamente significativa ($p=0,158$) e o poder amostral observado nessa análise é de 0.0508 (5.08%), (figura 3(f)). Portanto, quando analisados separadamente, tanto a MVPA quanto a AFV apresentaram associação significativa com o score do span de dígitos, sugerindo que a AFV seja a componente mais influente dentro do escopo da MVPA, onde por sua vez pode explicar a perda de significância individual no modelo combinado da variável isoladamente AFM (min/sem).

Na análise do tempo sedentário com o escore total do Span de Dígitos, o modelo foi significativo ($R^2=0.157$; $p=0.047$) (figura 3(h)), porém o tempo sedentário isoladamente não mostrou associação significativa ($p=0.110$). Já a variável de infecção por COVID-19 foi significativa ($p=0.033$; $\beta=-1.644$), indicando que indivíduos previamente infectados tiveram, em média, escores 1.64 pontos menores que os não infectados. O poder amostral foi moderado com valor de 57%. Essa diferença no escore do span de dígitos total parece estar associada mais à presença de comportamento ativo do que à ausência do comportamento sedentário. Em adição, o tempo sedentário também parece não influenciar as concentrações séricas de BDNF (ng/ml) ($p= 0,838$).

Além disso, não foram encontradas correlações estatísticas significativas nos parâmetros cognitivos e de humor considerando a AFL (figura 3 (g)), o sexo, composição corporal, nível de AF e estado de infecção dos indivíduos. No entanto, análises isoladas intragrupo identificaram correlação ($R^2 = 0,274$; $p=0,045$, $1 - \beta =0,53$) da gordura subcutânea com o score de ansiedade somente no grupo COVID-19 (Figura 4 (a-c)).

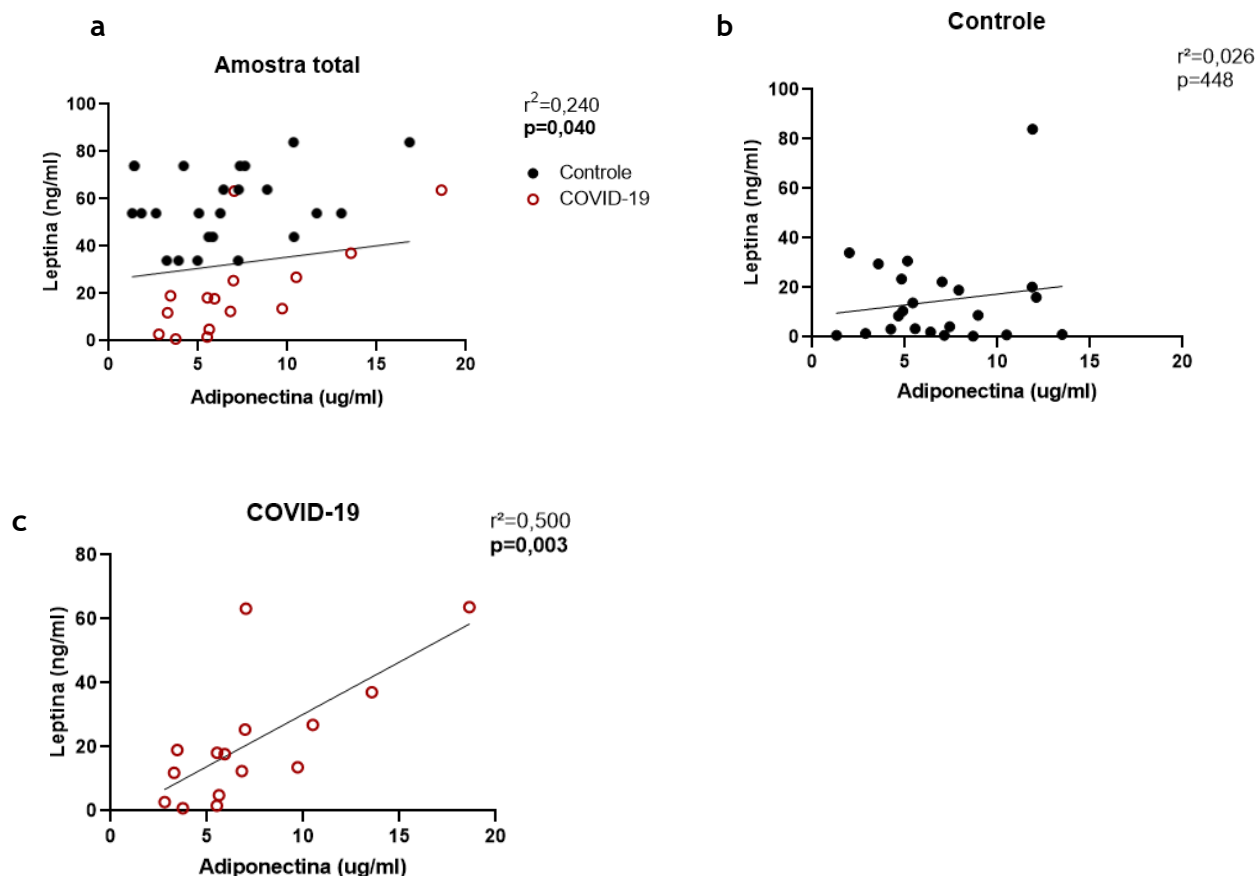
Figura 4 – Regressão linear múltipla entre a espessura de gordura subcutânea e o escore de ansiedade em (a) amostra total, (b) grupo controle e (c) grupo COVID-19.



Nota: r^2 = coeficiente de determinação; p = valor de significância.

A fim de melhor investigar o comportamento em diferentes contextos metabólicos da adiponectina e leptina foi realizada associação entre essas variáveis em cada grupo (amostra total, grupo controle e grupo COVID-19) (figura 4 (a-c)). A amostra total teve um modelo ($R^2 = 0,209$; R^2 ajustado = $0,141$; $R = 0,475$; $p = 0,040$). Apesar da significância global do modelo, apenas a leptina apresentou associação estatisticamente significativa com a adiponectina, enquanto MVPA e COVID-19 não se mostraram significativas de forma isolada. Esses achados sugerem que, na amostra total, a variação da adiponectina é principalmente influenciada pelos níveis de leptina. Esse modelo não se repete quando avaliado somente o grupo controle (figura 5 (b)) e somente o grupo COVID-19 ($R^2 = 0,500$, $p=0,003,1 - \beta = 0.914$) (figura 5 (c)).

Figura 5 – Regressão linear múltipla entre a Adiponectina (ug/ml) e leptina(ng/ml) em (a) amostra total, (b) grupo controle e (c) grupo COVID-19.



Nota: r^2 =coeficiente de determinação; p =valor de significância.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou comparar parâmetros de composição corporal - Massa corporal (kg), massa magra (kg), massa de gordura (kg), percentual de gordura (%), massa livre de gordura (kg) e gordura visceral (cm) -, parâmetros psicobiológico - memória, atenção, ansiedade, depressão e fator Neurotrófico derivado do cérebro - e nível de atividade física - atividade física de moderada a vigorosa (min/sem) e CS (min/sem) - entre indivíduos que foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) e não infectados pelo vírus (controle), ambos os grupos eram jovens com idade ($M=28,1 \pm 6,9$), sem comorbidades e com status de infecção leve a moderado.

Os principais achados deste estudo indicam que, em adultos jovens previamente infectados pelo SARS-CoV-2, o nível de atividade física, especialmente a atividade física moderada a vigorosa, apresentou maior relevância para os desfechos cognitivos e metabólicos do que a própria infecção.

Em termos de comparação entre as médias dos grupos não foram encontradas diferenças estatísticas significativa nas variáveis dos parâmetros antropométricos e metabólicos (Tabela 1), corroborando com pesquisas que não observaram diferença nesses parâmetros quando comparavam infectados e não infectados pelo SARS-CoV-2. (155,156). Além disso, análises conduzidas em diferentes amostras de indivíduos com e sem histórico da COVID-19, considerando a idade, não constataram diferenças estatísticas significativas na composição corporal, ou seja, as variáveis de composição corporal parecem não diferir mesmo em diferentes idades (155,156,157).

Já o NAF foi diferente entre os grupos COVID-19 e controle. Nos parâmetros de MVPA (min/sem) e AFV (min/sem) o grupo COVID-19 exibiu valores inferiores de MVPA e AFV em minutos por semana. Nossos resultados se somam aos achados na literatura onde os infectados pelo vírus SARS-CoV-2 apresentavam menores níveis de AF (135). Em revisão de literatura, os autores observaram que indivíduos ativos fisicamente, ou seja, praticavam 150-300 (min/sem), apresentavam menor risco de hospitalização, óbito e um risco de 11% menor de desenvolver a COVID-19 (158). Além disso, na população considerada de risco, a prática de AF foi associada a menor risco de infecção e redução em desfechos graves da doença (159).

Em estudo conduzido por nosso grupo de pesquisa, foi identificado que a prática de AF no grupo COVID-19 estava associado a modulação de células *T-reg*s periférica, expressão de PD-1 em células T CD8⁺, bem como a inflamação mediada por TNF- α e IL-6. (160). Por outro lado, a AF é constantemente associada na literatura a um funcionamento mais eficiente de células do sistema imunológico, a partir da mobilização de linfócitos T e células *natural killers*, equilíbrio da resposta pró e anti-inflamatória, bem como maior liberação de citocinas reguladoras como a citocina de caráter anti-inflamatória a IL-10 (161). Nossos resultados reforçam o papel potencial de proteção da AF na modulação

do sistema imunológico e disfunções dos metabolismos, o que pode contribuir para mitigar os desfechos de gravidade da COVID-19 (5,18,19)

Nosso estudo não identificou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas concentrações séricas de BDNF. Esses achados podem apontar para um mecanismo de resposta compensatória ativa para preservação das funções periféricas da neurotrofina compatível com a idade da amostra (162). no entanto, essa relação ainda é complexa, e demonstra necessidade de mais investigações acerca da dinâmica da neurotrofina em indivíduos com histórico da COVID-19, uma vez que suas concentrações parecem variar conforme idade, sexo, sintomas e composição corporal (97, 155,156,157).

Nossos achados se somam aos de Petrella et al. (2022) e Savić et al. (2022), que também não observaram alterações significativas nas concentrações séricas de BDNF em indivíduos previamente infectados pelo SARS-CoV-2, sugerindo que eventuais efeitos da infecção sobre essa neurotrofina podem ser sutis ou dependentes de condições específicas da amostra (163,164). Por outro lado, alguns autores observaram aumento das concentrações de BDNF em resposta à tempestade de citocinas, quadro conhecido na infecção pelo SARS-CoV-2, especialmente em pacientes com doenças neurológicas e hospitalizados pela doença (165,166). Essas diferenças entre estudos podem refletir a influência combinada do estágio da doença, da intensidade da resposta inflamatória e das condições fisiológicas individuais sobre a expressão do BDNF, reforçando sua função multifatorial na regulação neuro-imune associada à COVID-19.

Embora tenha bem discutido seu papel no SNC, o BDNF circulante atua desempenhando funções cruciais na regulação do metabolismo energético, influenciando o apetite, a homeostase da glicose, o metabolismo lipídico e a saúde cardiovascular, nesse sentido Sean, O. et al, 2021 (167) observaram aumento nas concentrações de BDNF, bem como *Macrophage Inflammatory Protein-1* beta (Proteína Inflamatória de Macrófagos 1 beta, MIP-1 β) e Vascular *Endothelial Growth Factor A* (Fator de Crescimento Endotelial Vascular A, VEGF-A), mesmo em indivíduos sem sintomatologia aparente. Os autores sugerem função nos processos ativos na COVID-19, de reparo endotelial e

angiogênese, em resposta a uma possível inflamação vascular crônica subclínica silenciosa ou em fase de reparo tecidual (168).

As adipocinas leptina e adiponectina não exibiram diferenças entre os grupos em nossa amostra. Em revisão com meta-análise envolvendo aproximadamente 473 participantes, foi observado resultados semelhantes aos nossos achados no qual não houve diferenças estatisticamente significativas nas concentrações circulantes dessas adipocinas entre os grupos controle vs COVID-19. Além disso, os autores destacaram que as concentrações de leptina e adiponectina se associaram à gravidade da doença, de modo que menores concentrações de adiponectina (anti-inflamatória) e maiores concentrações de leptina (pró-inflamatória) correlacionaram-se com desfechos clínicos mais adversos em pacientes com COVID-19 (169,170). Esses resultados ressaltam a importância de um tecido adiposo metabolicamente funcional na manutenção de respostas imunológicas adequadas e para melhores desfechos clínicos.

Embora não tenha sido encontrado diferenças nas concentrações brutas das adipocinas, a razão adiponectina/leptina (Adiponectina/Leptina ratio), um marcador sensível de funcionamento metabólico e inflamatório do tecido adiposo (171), apresentou diferença significativa entre os grupos. O grupo controle apresentou média de $3,11 \pm 5,6$ (ng/mL), enquanto o grupo COVID-19 apresentou $0,92 \pm 1,2$ ($p = 0,010$). Essa diferença permaneceu significativa após ajuste para MVPA e AFV, indicando que indivíduos infectados apresentaram menor proporção de adiponectina em relação à leptina, sugerindo possível alteração no perfil metabólico e inflamatório do tecido adiposo no grupo COVID-19. Embora as adipocinas, quando analisadas isoladamente, desempenhem papéis importantes na resposta inflamatória sistêmica e pulmonar frente à infecção, a razão adiponectina/leptina representa um indicador mais integrado do estado metabólico do tecido adiposo. Estudos prévios demonstram que essa razão está fortemente associada à massa adiposa, ao peso corporal, ao IMC e às vias de sinalização da insulina (170). Em conjunto, estudos conduzidos em populações com histórico de COVID-19 identificaram que valores mais elevados da razão A/L se relacionam com a menor gravidade da doença e a menor prevalência de obesidade, hipertensão e diabetes. Assim, embora sejam necessárias investigações adicionais para esclarecer os mecanismos envolvidos

nessa relação, os resultados sugerem que as adipocinas exercem influência sobre desfechos clínicos da COVID-19, inclusive em nível SNC, possivelmente por meio de sua ação na regulação neuro inflamatória e metabólica. (172,173)

Além disso, as relações adiponectina e leptina com a espessura (em cm) do tecido adiposo visceral e subcutâneo (Leptina/TAV e Leptina/TAS; Adiponectina/TAV e Adiponectina/TAS), não foram diferentes entre os grupos, indicando que a quantidade de gordura corporal pode não explicar por si só as alterações observadas na razão Adiponectina/Leptina. Ou seja, nos indivíduos infectados, a disfunção metabólica do tecido adiposo parece estar mais relacionada à sinalização hormonal das adipocinas do que ao volume de gordura.

Em relação aos parâmetros psicobiológicos, nosso estudo foi de encontro com a literatura pois não foram encontradas diferenças significativas para os escore de ansiedade e depressão avaliado pelo HADS (174,175). A memória e atenção, avaliada pelo *span* de dígitos mostrou tendência significativa no escore total da ferramenta com $p\text{-valor}=0,058$, no entanto o modelo estatístico perdeu significância quando ajustado por MVPA e AFV, indicando que o NAF pode ser mais explicativo nessa tendência significativa que a infecção pelo SARS-CoV-2. Portanto para testar essa hipótese, foi realizado uma regressão linear múltipla e identificamos que a MVPA e AFV foram as variáveis que realmente influenciam o desfecho do *score* total no *span* de dígitos (Figura 3 (a-f)), e não a infecção por SARS-CoV-2, indicando que a atividade física habitual se relaciona de forma mais determinante com memória e atenção do que o status de infecção.

Um ponto relevante dos nossos achados é que o tempo sedentário não se associou ao desempenho cognitivo, enquanto a AFMV, AFV e AFM se mostraram relacionadas à memória e atenção. Esse resultado sugere que o comportamento ativo se relaciona mais com a memória e atenção que o tempo sedentário no contexto da COVID-19 (figura 3 (h)), ou seja, embora amplamente reconhecidos os malefícios do comportamento sedentário sobre a saúde cerebral, incluindo redução de fluxo sanguíneo cortical, menor estimulação neurotrófica e prejuízos cognitivos, nossos resultados indicam que, nesta amostra, a presença de atividade física exerce papel mais relevante para o

desempenho cognitivo do que a simples ausência de comportamentos sedentários.

Ao conduzirmos as regressões considerando os parâmetros cognitivos, ansiedade e depressão com composição corporal e AF entre os grupos não foram significativos os modelos testados.

Para aprofundar as análises, foram conduzidos modelos de regressão intragrupos, visando avaliar o comportamento das variáveis de sintomas de ansiedade e depressão, memória e atenção entre indivíduos previamente infectados e não infectados. Foi observado correlações positivas entre a espessura do tecido adiposo subcutâneo (TAS) e os escores de ansiedade especificamente no grupo COVID-19, em contraste, a gordura visceral não apresentou associação significativa. Embora o tecido adiposo visceral (TAV) seja amplamente descrito na literatura como metabolicamente mais ativo e mais fortemente associado a alterações inflamatórias e psicológicas, nossos resultados sugerem que o TAS também pode exercer influência sobre sintomas de ansiedade (176,177,178).

Embora estudos anteriores relatem diferentes associações da espessura da gordura subcutânea com a gravidade e mortalidade pela doença, análises referentes ao seu papel em sequelas neuropsiquiátricas como a ansiedade, são escassas (179,180). Um estudo experimental analisou a infecção pelo SARS-CoV-2 leve no TAV e TAS e identificaram que no contexto da infecção leve há uma seletividade do vírus ao TAS, de modo que as análises subjacentes a infecção observou carga viral significativa no TAS enquanto o TAV não apresentou o mesmo padrão, dessa forma os autores sugerem uma possível eliminação do vírus anterior a infecção ao TAV. Além disso, o estudo evidencia alterações teciduais mediadas por disfunção na migração de células T no TAS o que comprometeria a fisiologia do tecido (181).

Dado que, até o presente momento, não há estudos que tenham avaliado diretamente a associação entre TAS e ansiedade em indivíduos pós-COVID-19, os presentes resultados indicam papel potencialmente importante da infecção do TAS na modulação do perfil imunometabólico, com possíveis reflexos no SNC. Dessa forma, mais estudos precisam ser conduzidos investigando o papel

do TAS como também um possível influenciador não só para desfechos agudos, mas de sequelas neuropsiquiátricas relacionadas a COVID-19.

A presença do vírus SARS-CoV-2 nos diferentes depósitos de tecido adiposo é amplamente documentada na literatura (182,183,184). O surgimento de uma forte correlação positiva entre leptina e adiponectina exclusivamente no grupo COVID-19 (Figura 5, h), sugere que a infecção viral pode ter induzido uma alteração na regulação endócrina do tecido adiposo, diferenciando-se de um estado inflamatório clássico, onde tipicamente observa-se aumento da leptina concomitante à uma redução das concentrações de adiponectina. A literatura é inconsistente sobre a correlação dessas adipocinas ao passo que, em estudo de Perrotta et al. (2023), ambas as adipocinas apresentaram-se desreguladas em pacientes com a doença. Enquanto em estudo conduzido por Flikweert et al. (2022), as concentrações circulantes mostraram-se associadas a comportamentos divergentes dependentes da gravidade da COVID-19, sugerindo respostas distintas dessas adipocinas ao processo inflamatório da COVID-19. Nossos achados são relevantes para as implicações clínicas referentes a estas adipocinas, sobretudo na população COVID-19, visto que tanto a leptina quanto a adiponectina estão intimamente ligadas à resistência insulínica, ao risco cardiovascular e ao balanço de citocinas pró e anti-inflamatórias (185,186).

Em conclusão, nosso estudo mostrou que em indivíduos adultos jovens sem comorbidades infectados pela COVID-19 mesmo que leve, apresentaram menor NAF. Menores níveis de NAF, e não a infecção pelo SARS-CoV-2, esteve associado com escores cognitivos menores nessa amostra. Além disso, esses indivíduos podem apresentar alterações metabólicas e disfunções no tecido adiposo subcutâneo associado à ansiedade.

8. CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir que a infecção por COVID-19, mesmo em casos leves, pode ter repercussões significativas na saúde de adultos jovens sem comorbidades. Encontramos que a infecção viral tem potencial para desencadear alterações metabólicas e disfunções no tecido adiposo subcutâneo associadas a sintomas de ansiedade.

Além disso, nossos achados vão além de reforçar a importância da atividade física evidenciando que uma intervenção não farmacológica é fundamental para melhores desfechos cognitivos e que ainda são independentes da doença da COVID-19 na nossa amostra.

A ausência de diferenças nas concentrações séricas de BDNF reforça a complexidade desse marcador, indicando que sua regulação depende de fatores individuais e pode não ser explicada de forma isolada pela infecção ou pelo nível de atividade física no contexto analisado.

Fica evidente a necessidade de mais estudos para melhor compreender e elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e compreender de forma mais abrangente a magnitude dos impactos da COVID-19 nesta parcela da população.

9. LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, o delineamento transversal do estudo não permite estabelecer relações de causalidade entre as variáveis analisadas. Além disso, o tamanho amostral pode ter sido insuficiente para detectar diferenças ou associações. Por fim, também não foi realizada a diferenciação entre as isoformas do BDNF, o que pode ter limitado uma compreensão mais detalhada de seus efeitos funcionais.

9. REFERÊNCIAS

1. ELVÉN, M. et al. Changes in Physical Activity and Sedentary Behavior before and during the COVID-19 Pandemic: A Swedish Population Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 5, p. 2558, 23 fev. 2022. Disponível em: <https://ideas.repec.org/a/gam/ijerhp/v19y2022i5p2558-d756129.html>. Acesso em: 20 set. 2024.
2. SCHUCH, F. B. et al. Associations of moderate to vigorous physical activity and sedentary behavior with depressive and anxiety symptoms in self-isolating people during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey in Brazil. **Psychiatry Research**, v. 292, p. 113339, 1 out. 2020. Acesso em: 20 set. 2024.
3. BOTERO, J. P. et al. Impact of the COVID-19 pandemic stay at home order and social isolation on physical activity levels and sedentary behavior in Brazilian adults. **Einstein (São Paulo)**, v. 19, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7909004/>. Acesso em: 20 set. 2024.
4. MENEGUCI, J.; ASSIS, D.; SILVA, R. B. et al. Comportamento sedentário: conceito, implicações fisiológicas e os procedimentos de avaliação. **Motricidade**, v. 11, n. 1, p. 160–174, 2015. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/motricidade/article/view/3178>. Acesso em: 29 ago. 2024.
5. KATZMARZYK, P. T. et al. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income and high-income countries. **British journal of sports medicine**, v. 56, n. 2, p. 101-106, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103640>. Acesso em: 22 out. 2025..
6. JING, X.; XU, M.; SONG, D. et al. Association between inflammatory cytokines and anti-SARS-CoV-2 antibodies in hospitalized patients with COVID-19. **Immunity & Ageing**, v. 19, n. 1, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8897556/>. Acesso em: 10 set. 2024.
7. ESPÍN, E.; YANG, C.; SHANNON, C. P. et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. **EBioMedicine**, v. 91, p. 104552–104552, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10082390/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

8. BROWN, R. L.; BENJAMIN, L.; LUNN, M. P. et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of neuroinflammation in covid-19. **BMJ**, p. e073923–e073923, 2023. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2022-073923.long>. Acesso em: 29 ago. 2024.
9. CEBAN, F.; LING, S.; LUI, L. M. W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 101, p. 93–135, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8715665/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
10. DOUAUD, G.; LEE, S.; ALFARO-ALMAGRO, F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. **Nature**, v. 604, n. 7907, p. 697–707, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255491/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
11. DEUTER, D. et al. SARS-CoV2 evokes structural brain changes resulting in declined executive function. **PLoS ONE**, v. 19, n. 3, p. e0298837–e0298837, 2024. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0298837>. Acesso em: 29 ago. 2024.
12. WANG, C. X. et al. Risk for diagnosis or treatment of mood or anxiety disorders in adults after SARS-CoV-2 infection, 2020–2022. **Molecular Psychiatry**, v. 29, n. 5, p. 1350–1360, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-024-02414-x#citeas>. Acesso em: 29 ago. 2024.
13. SULIMAN, S.; HEMMINGS, S. M.; SEEDAT, S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 7, n. 55, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00055>. Acesso em: 22 out. 2025..
14. SHARMA, V. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. **Neurochemical research**, v. 48, n. 2, p. 317–339, 29 out. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36308619/>. Acesso em: 10 set. 2024.
15. CEYLAN, H. İ. et al. Exploring the Effect of Acute and Regular Physical Exercise on Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Individuals with Obesity: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. **Biology**, v. 13, n. 5, p. 323, 1 maio 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/5/323>. Acesso em: 10 set. 2024.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Vigitel Brasil 2021**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
17. MENDES, M. A. et al. Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical activity intensity. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0200701, 19 jul. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200701>. Acesso em: 1 out. 2025.
18. PEDERSEN, B. K. Physical activity and muscle–brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383–392, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837717/>. Acesso em: 10 set. 2024.
19. PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.
20. COUGHLIN, G. H.; ANTUSH, M. T.; VELLA, C. A. Associações de comportamento sedentário e tempo de tela com biomarcadores de inflamação e resistência à insulina. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 47, p. 828–838, 2024.
21. FUJITA, Y.; YAMASHITA, T. The Effects of Leptin on Glial Cells in Neurological Diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 828, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00828>. Acesso em: 1 out. 2025.
22. VIEIRA, P. M. M. de M. **Leptina**: um modulador central das respostas imunes. 2011. Tese (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42131/tde-09022012-141522/pt-br.php>. Acesso em: 1 out. 2025.
23. LI, M.-D. Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 84, n. 1, p. 1-7, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064282/>. Acesso em: 1 out. 2025.
24. VILARIÑO-GARCÍA, T. et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 4, p. 2338, 16 fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25042338>. Acesso em: 1 out. 2025.
25. LIEB, W. et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. **JAMA**, v. 302, n. 23, p. 2565-

72, 16 dez. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1836>. Acesso em: 1 out. 2025.

26. OBRADOVIC, M. et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 585887, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>. Acesso em: 1 out. 2025.
27. VAN DOORN, C.; MACHT, V. A.; GRILLO, C. A.; REAGAN, L. P. Leptin resistance and hippocampal behavioral deficits. **Physiology & Behavior**, v. 176, p. 207-213, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.002>. Acesso em: 1 out. 2025.
28. NGUYEN, T. M. D. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. **International journal of preventive medicine**, v. 11, p. 136, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. Acesso em: 1 out. 2025.
29. FRÜHBECK, G. et al. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. **Adipocyte**, v. 7, n. 1, p. 57-62, 2 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1402151>. Acesso em: 1 out. 2025.
30. LARSEN, M. A. et al. Leptin to adiponectin ratio - A surrogate biomarker for early detection of metabolic disturbances in obesity. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 11, p. 1114-1121, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.020>. Acesso em: 1 out. 2025.
31. DOWLATI, Y. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446-57, 1 mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>. Acesso em: 1 out. 2025.
32. HAAPAKOSKI, R. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain, behavior, and immunity**, v. 49, p. 206-15, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>. Acesso em: 1 out. 2025.
33. OSIMO, E. F. et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. **Brain, behavior, and immunity**, v. 87, p. 901-909, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010>. Acesso em: 1 out. 2025.
34. SUN, Y. et al. Inflammation From Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation?. **Frontiers in aging**

- neuroscience**, v. 14, p. 903455, 16 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.903455>. Acesso em: 1 out. 2025.
35. BORAXBEEK, C.-J. et al. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network—A multimodal approach. **NeuroImage**, v. 131, p. 133–141, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702778/>. Acesso em: 10 set. 2024.
36. VOSS, M. W.; SOTO, C.; YOO, S. et al. Exercise and hippocampal memory systems. **Trends in cognitive sciences**, v. 23, n. 4, p. 318–333, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422697/>. Acesso em: 10 set. 2024.
37. CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Atividade física, exercício e aptidão física: definições e distinções para pesquisas relacionadas à saúde. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p. 126-131, 1985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424733/>. Acesso em: 1 out. 2025.
38. LIEW, S. J.; PETRUNOFF, N. A.; NEELAKANTAN, N. et al. Device-Measured Physical Activity and Sedentary Behavior in Relation to Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **AJPM Focus**, v. 2, n. 1, p. 100054, 10 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.focus.2022.100054>. Acesso em: 1 out. 2025.
39. YUAN, X.; LI, D.; HU, Y. et al. Neural and behavioral evidence supporting the relationship between habitual exercise and working memory precision in healthy young adults. **Frontiers in neuroscience**, v. 17, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37090810/>. Acesso em: 10 set. 2024.
40. ERICKSON, K. I. et al. Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 Physical Activity Guidelines. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 51, n. 6, p. 1242-1251, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>. Acesso em: 22 out. 2025..
41. SAUNDERS, T. J. et al. Sedentary behaviour and health in adults: an overview of systematic reviews. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 45, n. 10, p. S10-S12, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054341/>. Acesso em: 10 set. 2024.
42. FALCK, R. S.; DAVIS, J. C.; LIU-AMBROSE, T. What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review.

British Journal of Sports Medicine, v. 51, n. 10, p. 800–811, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153869/>. Acesso em: 10 set. 2024.

43. OBERAUER, K. Working Memory and Attention - A Conceptual Analysis and Review. **Journal of Cognition**, v. 2, n. 1, p. 36, 8 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5334/joc.58>. Acesso em: 1 out. 2025.
44. COWAN, N. As muitas faces da memória de trabalho e do armazenamento de curto prazo. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 24, p. 1158–1170, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>. Acesso em: 1 out. 2025.
45. VOSSEL, S. et al. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. **The Neuroscientist**, v. 20, n. 2, p. 150-9, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>. Acesso em: 1 out. 2025.
46. VOSSEL, S. et al. Deconstructing the architecture of dorsal and ventral attention systems with dynamic causal modeling. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 31, p. 10637-10648, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0414-12.2012>. Acesso em: 1 out. 2025.
47. OBERAUER, K. Working Memory and Attention - A Conceptual Analysis and Review. **Journal of cognition**, v. 2, n. 1, p. 36, 8 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5334/joc.58>. Acesso em: 1 out. 2025.
48. BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory?. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 4, n. 11, p. 417-423, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2). Acesso em: 1 out. 2025.
49. MAFFEI, A. Long-Term Potentiation and Long-Term Depression. In: **Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience**. Oxford: Oxford University Press, 2018. Disponível em: <https://oxfordre.com/neuroscience/view/10.1093/acrefore/9780190264086.001.0001/acrefore-9780190264086-e-148>. Acesso em: 1 out. 2025.
50. WANG, C. H. et al. The relationship between aerobic fitness and neural oscillations during visuo-spatial attention in young adults. **Experimental Brain Research**, v. 233, p. 1069–1078, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4182-8>. Acesso em: 1 out. 2025.
51. CHAIRE, A.; BECKE, A.; DÜZEL, E. Effects of Physical Exercise on Working Memory and Attention-Related Neural Oscillations. **Frontiers in**

- Neuroscience**, v. 14, p. 239, 31 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00239>. Acesso em: 1 out. 2025.
52. COELHO, F. G. et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 39, n. 2, p. 401–408, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-131498>. Acesso em: 1 out. 2025.
53. VOSS, M. W. et al. Acute effects of exercise predict changes in cognition and connectivity during training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 52, n. 1, p. 131–140, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002115>. Acesso em: 1 out. 2025.
54. MARIN BOSCH, B. et al. Effect of acute physical exercise on motor sequence memory. **Scientific Reports**, v. 10, p. 15322, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72134-2>. Acesso em: 1 out. 2025.
55. SUWABE, K. et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute light exercise. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 41, p. 10487–10492, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1805668115>. Acesso em: 1 out. 2025.
56. LI, L. et al. Acute aerobic exercise increases cortical activity during working memory: a functional magnetic resonance imaging study in female university students. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e99222, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099222>. Acesso em: 1 out. 2025.
57. KIMURA, K.; YASUNAGA, A.; WANG, L. Q. Correlation between moderate daily physical activity and neurocognitive variability in healthy elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 50, n. 1, p. e1-e5, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.02.003>. Acesso em: 1 out. 2025.
58. BUGG, J. M.; HEAD, D. Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. **Neurobiology of Aging**, v. 32, n. 3, p. 506-514, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.008>. Acesso em: 1 out. 2025.
59. FESTA, F.; MEDORI, S.; MACRÌ, M. Move Your Body, Boost Your Brain: The Positive Impact of Physical Activity on Cognition across All Age Groups. **Biomedicines**, v. 11, n. 6, p. 1765, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061765>. Acesso em: 1 out. 2025.

60. ZOU, L. et al. Sedentary behavior and lifespan brain health. **Trends in cognitive sciences**, v. 28, n. 4, p. 369–382, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2024.02.003>. Acesso em: 1 out. 2025.
61. PINDUS, D. M. et al. Opposing associations between sedentary time and decision-making competence in young adults revealed by functional connectivity in the dorsal attention network. **Scientific Reports**, v. 10, p. 13993, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70899-y>. Acesso em: 1 out. 2025.
62. DILLON, K.; GARDINER, P. A. Association between sedentary behaviour and risk of dementia: an evidence gap. **Translational psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 195, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01316-8>. Acesso em: 1 out. 2025.
63. COPELAND, J. L. et al. Sedentary time in older adults: a critical review of measurement, associations with health and interventions. **British Journal of Sports Medicine**, v. 51, p. 1539, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097210>. Acesso em: 1 out. 2025.
64. LOPRINZI, P. D. The effects of sedentary behavior on memory and markers of memory function: a systematic review. **The Physician and Sportsmedicine**, v. 47, n. 4, p. 387–394, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1607603>. Acesso em: 1 out. 2025.
65. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5. ed. text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2022.
66. DUVAL, E. R.; JAVANBAKH, A.; LIBERZON, I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 11, p. 115–126, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S48528>. Acesso em: 1 out. 2025.
67. SHIOIRI, T. [Neuroimaging and pathology in anxiety disorders, especially stress-induced fear circuitry disorders]. **Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi**, v. 30, n. 3, p. 135-9, jun. 2010. Japanese.
68. Nasir M, Trujillo D, Levine J, Dwyer JB, Rupp ZW, Bloch MH. Glutamate Systems in DSM-5 Anxiety Disorders: Their Role and a Review of Glutamate and GABA Psychopharmacology. *Front Psychiatry*. 2020 Nov 19;11:548505. doi: 10.3389/fpsy.2020.548505. PMID: 33329087; PMCID: PMC7710541. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.029
69. BAMALAN, O. A.; MOORE, M. J.; AL KHALILI, Y. Physiology, Serotonin. *In: STATPEARLS [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,

2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>. Acesso em: 1 out. 2025.
70. ROSS, J. A.; VAN BOCKSTAELE, E. J. The Locus Coeruleus–Norepinephrine System in Stress and Arousal: Unraveling Historical, Current, and Future Perspectives. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 601519, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.601519>. Acesso em: 1 out. 2025.
 71. GODDARD, A. W. et al. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. **Depression and Anxiety**, v. 27, n. 4, p. 339-350, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/da.20642>. Acesso em: 1 out. 2025.
 72. SLAVOVA, D. et al. Role of the locus coeruleus-noradrenergic system in stress-related psychopathology and resilience: Clinical and pre-clinical evidences. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 167, p. 105925, dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105925>. Acesso em: 1 out. 2025.
 73. BERMUDO-SORIANO, C. R. et al. New perspectives in glutamate and anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 100, n. 4, p. 752-774, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.010>. Acesso em: 1 out. 2025.
 74. NICIU, M. J.; KELMENDI, B.; SANACORA, G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 100, n. 4, p. 656-664, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.008>. Acesso em: 1 out. 2025.
 75. MARTIN, E. I. et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 32, n. 3, p. 549–575, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.05.004>. Acesso em: 1 out. 2025.
 76. NAIR, J.; SINGH, A. S. The role of the glutamatergic system in posttraumatic stress disorder. **CNS Spectrums**, v. 13, n. 7, p. 585-591, 2008.
 77. REBAR, A. L. et al. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. **Health Psychology Review**, v. 9, n. 3, p. 366-78, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17437199.2015.1022901>. Acesso em: 1 out. 2025.
 78. PEARCE, M. et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v.

- 79, n. 6, p. 550-559, 1 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609>. Acesso em: 1 out. 2025
79. RODRIGUES, B. S. et al. Replacing sedentary behavior with physical activity reduces symptoms of anxiety and depression: a study with young adults. **BMC Public Health**, v. 25, n. 1, p. 1-10, ago. 2025. Disponível em: [endereço do artigo, se disponível]. Acesso em: 1 out. 2025.
 80. YU, K. et al. Accelerometer-Derived Physical Activity, Sedentary Behavior, and the Risk of Depression and Anxiety in Middle-aged and Older Adults: A Prospective Cohort Study of 71,556 UK Biobank Participants. **The American journal of geriatric psychiatry**, v. 33, n. 5, p. 512–523, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2024.10.015>. Acesso em: 1 out. 2025.
 81. KANDOLA, A.; STUBBS, B. Exercise and Anxiety. In: XIAO, J. (ed.). **Physical Exercise for Human Health**. Singapore: Springer, 2020. p. 345-354. (Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 1228). Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_23. Acesso em: 1 out. 2025.
 82. QIN, T. et al. Impact of physical activity on anxiety among university students: a moderated mediation model. **Frontiers in Psychology**, v. 15, p. 1509201, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1509201>. Acesso em: 1 out. 2025.
 83. HEIJNEN, S. et al. Neuromodulation of Aerobic Exercise—A Review. **Frontiers in Psychology**, v. 6, p. 1890, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01890>. Acesso em: 1 out. 2025.
 84. CHEN, C.; NAKAGAWA, S. Recent advances in the study of the neurobiological mechanisms behind the effects of physical activity on mood, resilience and emotional disorders. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 32, p. 937–942, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.17219/acem/171565>. Acesso em: 1 out. 2025.
 85. STRÖHLE, A. et al. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. **Journal of Psychiatric Research**, v. 43, n. 12, p. 1013-1017, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.01.004>. Acesso em: 1 out. 2025.
 86. LIN, Y.; GAO, W. The effects of physical exercise on anxiety symptoms of college students: A meta-analysis. **Frontiers in Psychology**, v. 14, p. 1136900, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1136900>. Acesso em: 1 out. 2025.

87. ZAKARIA, F. H.; SAMHANI, I.; MUSTAFA, M. Z.; SHAFIN, N. Pathophysiology of Depression: Stingless Bee Honey Promising as an Antidepressant. **Molecules**, v. 27, p. 5091, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27165091>. Acesso em: 1 out. 2025.
88. BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234–256, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>. Acesso em: 1 out. 2025.
89. HAMON, M.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. **Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 45, p. 54-63, 1 ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>. Acesso em: 1 out. 2025
90. BRYSON, A.; REID, C.; PETROU, S. Fundamental Neurochemistry Review: GABAA receptor neurotransmission and epilepsy: Principles, disease mechanisms and pharmacotherapy. **Journal of Neurochemistry**, v. 165, n. 1, p. 6-28, abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15769>. Acesso em: 1 out. 2025.
91. DASH, U. C. et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. **Acta pharmaceutica Sinica. B**, v. 15, n. 1, p. 15–34, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004>. Acesso em: 1 out. 2025.
92. NICIU, M. J.; KELMENDI, B.; SANACORA, G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 100, n. 4, p. 656-664, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.008>. Acesso em: 1 out. 2025.
93. KANDOLA, A. et al. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 107, p. 525-539, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.040>. Acesso em: 1 out. 2025.
94. HINDS, J. A.; SANCHEZ, E. R. The Role of the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. **Stresses**, v. 2, n. 1, p. 146-155, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/stresses2010011>. Acesso em: 1 out. 2025.
95. BATHINA, S.; DAS, U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. **Archives of Medical Science**, v. 11, n. 6, p. 1164–1178, 2015. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4697050/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

96. COLUCCI-D'AMATO, L.; SPERANZA, L.; VOLPICELLI, F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7577, 21 out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589016/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
97. SGARZADEH, A. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in COVID-19 Patients and its Association with the COVID-19 Manifestations. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 72, n. 9, p. 1820–1830, 24 jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35749045/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
98. SHAFIEE, A. et al. Levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 274, n. 1, p. 1-13, 30 ago. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37646849/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
99. AUTRY, A. E.; MONTEGGIA, L. M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 2, p. 238–258, 8 mar. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22407616/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
100. SHARMA, V. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. **Neurochemical research**, v. 48, n. 2, p. 317–339, 29 out. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36308619/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
101. KAUR, H. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in cardiovascular disease. **ESC Heart Failure**, v. 11, n. 1, p. 14-23, fev. 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.14916>. Acesso em: 1 out. 2025.
102. GOLDEN, E. et al. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, p. e10099, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010099>. Acesso em: 1 out. 2025.
103. KAAJA, R. et al. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations and the Risk of Cardiovascular Disease in the Community.

Journal of the American Heart Association, v. 4, n. 3, p. e001544, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001544>. Acesso em: 1 out. 2025.

104. SCHMOLESKY, M. T.; WEBB, D. L.; HANSEN, R. A. The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. **Journal of sports science & medicine**, v. 12, n. 3, p. 502–511, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772595/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
105. SLEIMAN, S. F. et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. **eLife**, v. 5, p. e15092, 2 jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915811/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
106. ZHENG, X. et al. Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle, brain, and heart. **Epigenetics & Chromatin**, v. 18, n. 1, p. 12, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13072-025-00576-8>. Acesso em: 1 out. 2025.
107. SLEIMAN, S. F. et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. **eLife**, v. 5, p. e15092, 2 jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915811/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
108. KOSTKA, M. et al. Muscle-brain crosstalk mediated by exercise-induced myokines - insights from experimental studies. **Frontiers in Physiology**, v. 15, p. 1488375, 2 dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1488375>. Acesso em: 1 out. 2025.
109. REDDY, I.; YADAV, Y.; DEY, C. S. Cellular and Molecular Regulation of Exercise-A Neuronal Perspective. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 43, n. 4, p. 1551-1571, maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01272-x>. Acesso em: 1 out. 2025.
110. ZHOU, B. et al. Effects of different physical activities on brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and bayesian network meta-analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 949728, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9461137/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
111. ROSA, E. S.; CORPAS, R. et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and

Cathepsin B. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 3966, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40040-8>. Acesso em: 29 ago. 2024.

112. KHALIL, M. H. Changes in Walking Volume and Hippocampal Formation: A Systematic Review. **Brain Sciences**, v. 15, n. 1, p. 52, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci15010052>. Acesso em: 1 out. 2025.
113. GOULET, N. et al. Elevations in serum brain-derived neurotrophic factor following occupational heat stress are not influenced by age or common chronic disease. **Temperature**, v. 10, n. 4, p. 454–464, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23328940.2023.2176107>. Acesso em: 1 out. 2025.
114. KHALIL, M. H. The Impact of Walking on BDNF as a Biomarker of Neuroplasticity: A Systematic Review. **Brain Sciences**, v. 15, n. 3, p. 254, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci15030254>. Acesso em: 1 out. 2025.
115. DEMIR, B. et al. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 273, p. 1113-1114, 10 nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36355087/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
116. UMAKANTHAN, S. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1145, p. 141-148, 20 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563999/>. Acesso em: 1 out. 2025.
117. SCIALO, F. et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. **Lung**, v. 198, n. 6, p. 867–877, 10 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170317/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
118. 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, 2 fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163638/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
119. MYCROFT-WEST, C. J. et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 120, n. 12, p. 1700–1715, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368089/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
120. YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 172, p.

- 112752, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126180/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
121. CHEN, Y. et al. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood–brain barrier dysfunction. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 227, 7 set. 2022. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02579-8>. Acesso em: 29 ago. 2024.
122. MALIK, J. R. et al. ACE-2, TMPRSS2, and Neuropilin-1 Receptor Expression on Human Brain Astrocytes and Pericytes and SARS-CoV-2 Infection Kinetics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 10, p. 8622, 11 maio 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37239978/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
123. ESPÍNDOLA, O. M. et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 102, p. 222-228, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127503/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
124. AMRUTA, N. et al. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 58, p. 1–15, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674185/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
125. CANDELARIO-JALIL, E.; DIJKHUIZEN, R. M.; MAGNUS, T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. **Stroke**, v. 53, n. 5, p. 1473-1486, 7 abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387495/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
126. KREMER, S. et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. **Radiology**, v. 297, n. 1, p. E242-E251, 16 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544034/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
127. WEI, Z. D.; LIANG, K.; SHETTY, A. K. Complications of COVID-19 on the Central Nervous System: Mechanisms and Potential Treatment for Easing Long COVID. **Aging and disease**, v. 14, n. 5, p. 1492–1510, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0312>. Acesso em: 1 out. 2025.
128. KANTONEN, J. et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. **Brain pathology**, v. 30, n. 6, p. 1012–1016, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bpa.12889>. Acesso em: 1 out. 2025.

129. TYAGI, K. et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2: complexity, mechanism and associated disorders. **European Journal of Medical Research**, v. 28, n. 1, p. 307, 30 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01293-2>. Acesso em: 1 out. 2025.
130. MINUZZI, L. G. et al. COVID-19 Outcome Relates With Circulating BDNF, According to Patient Adiposity and Age. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 784429, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957187/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
131. SHAFIEE, A. et al. Levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 274, n. 1, p. 1-13, 30 ago. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37646849/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
132. GRIEB, P. et al. Hypoxia may be a determinative factor in COVID-19 progression. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 2, p. 100030, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34870146/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
133. DEMIR, B. et al. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 273, p. 1113-1114, 10 nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36355087/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
134. SILVA, B. S. de A. et al. Mild to moderate post-COVID-19 alters markers of lymphocyte activation, exhaustion, and immunometabolic responses that can be partially associated by physical activity level- an observational sub-analysis fit- COVID study. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1212745, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37753077/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
135. CANDELARIO-JALIL, E.; DIJKHUIZEN, R. M.; MAGNUS, T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. **Stroke**, v. 53, n. 5, p. 1473-1486, 7 abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387495/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
136. BRAWNER, C. A. et al. Inverse Relationship of Maximal Exercise Capacity to Hospitalization Secondary to Coronavirus Disease 2019. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 96, n. 1, p. 32-39, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.003>. Acesso em: 1 out. 2025.
137. ELOY, L. et al. Physical activity and stress management during COVID-19: a longitudinal survey study. **Psychology & Health**, v. 37, n. 12, p. 1629-1644, 2022. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08870446.2020.1869740>.

Acesso em: 10 set. 2024.

138. LI, D. et al. Association of physical activity and the risk of COVID-19 hospitalization: A dose–response meta-analysis. **Medicine**, v. 102, n. 4, p. e32814, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9876000/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
139. DESPRÉS, J.-P. Severe COVID-19 outcomes — the role of physical activity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 8, p. 451–452, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8191438/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
140. SCHUCH, F. B. et al. Associations of moderate to vigorous physical activity and sedentary behavior with depressive and anxiety symptoms in self-isolating people during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey in Brazil. **Psychiatry Research**, v. 292, p. 113339, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384423/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
141. WANG, Y. et al. Modifiable lifestyle factors and the risk of multisystem sequelae, hospitalization and death after COVID-19. **Nature Communications**, v. 15, p. 6363, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50495-7>. Acesso em: 1 out. 2025.
142. ROSA, E. S.; CORPAS, R. et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 3966, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40040-8>. Acesso em: 29 ago. 2024.
143. CEYLAN, H. İ.; SILVA, A. F.; RAMIREZ-CAMPILLO, R. et al. Exploring the Effect of Acute and Regular Physical Exercise on Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Individuals with Obesity: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. **Biology**, v. 13, n. 5, p. 323, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11117522/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
144. PEARCE, M. et al. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. **JAMA psychiatry**, v. 79, n. 6, p. 550–559, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416941/>. Acesso em: 10 set. 2024.

145. PRINCIPAIS variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **Revista RBAC**, 2021. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/principais-variantes-do-sars-cov-2-notificadas-no-brasil/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
146. LIRA, F. S.; PEREIRA, T.; MINUZZI, L. G. et al. Modulatory Effects of Physical Activity Levels on Immune Responses and General Clinical Functions in Adult Patients with Mild to Moderate SARS-CoV-2 Infections—A Protocol for an Observational Prospective Follow-Up Investigation: Fit-COVID-19 Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 24, p. 13249, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948858/>. Acesso em: 19 set. 2024.
147. STRATH, S. J. et al. Guide to the Assessment of Physical Activity: Clinical and Research Applications. **Circulation**, v. 128, n. 20, p. 2259–2279, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126387/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
148. RIBEIRO-FILHO, F. F. et al. Methods of estimation of visceral fat: Advantages of ultrasonography. **Obesity Research**, v. 11, n. 12, p. 1488–1494, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.199>. Acesso em: 1 out. 2025.
149. WOODS, D. L. et al. Improving digit span assessment of short-term verbal memory. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 33, n. 1, p. 101–111, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978794/>. Acesso em: 10 set. 2024.
150. BJELLAND, I. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 52, n. 2, p. 69–77, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832252/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
151. ALEXOPOULOS, E. C. Introduction to multivariate regression analysis. **Hippokratia**, v. 14, supl. 1, p. 23–28, 2010.
152. ZHANG, Y. et al. Post hoc power analysis: is it an informative and meaningful analysis?. **General psychiatry**, v. 32, n. 4, p. e100069, 8 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100069>. Acesso em: 1 out. 2025.
153. DEL BRUTTO, O. H. et al. Body Composition in Community-Dwelling Older Adults Before and After SARS-CoV-2 Infection: A Longitudinal Prospective Study in a Rural Village Struck by the Pandemic. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/21501327211047781>. Acesso em: 1 out. 2025.

154. EZZATVAR, Y. et al. Physical activity and risk of infection, severity and mortality of COVID-19: a systematic review and non-linear dose–response meta-analysis of data from 1 853 610 adults. **British Journal of Sports Medicine**, v. 56, n. 20, p. 1188-1193, 2022. Disponível em: <https://bjsm.bmj.com/content/56/20/1188>. Acesso em: 1 out. 2025.
155. BIELEC, G. et al. Body Composition of Master Swimmers before and after the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Study. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 22, p. 6992, 8 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12226992>. Acesso em: 1 out. 2025.
156. SRIRUG, P. et al. Effect of post COVID-19 on body composition, physical fitness, sleep quality and quality of life among young adults: a cross-sectional study of matched pairs. **PeerJ**, v. 12, p. e18074, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7717/peerj.18074>. Acesso em: 1 out. 2025.
157. LIM, Y. et al. Association of Physical Activity With SARS-CoV-2 Infection and Severe Clinical Outcomes Among Patients in South Korea. **JAMA network open**, v. 6, n. 4, p. e239840, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.9840>. Acesso em: 1 out. 2025.
158. SALLIS, R. et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. **British Journal of Sports Medicine**, v. 55, n. 19, p. 1099-1105, 2021. Disponível em: <https://bjsm.bmj.com/content/55/19/1099>. Acesso em: 1 out. 2025.
159. BAVARSAD, K. et al. Evaluation of the relationship between serum BDNF concentration and indicators of oxidative stress and inflammation in patients with COVID-19 and neurological disorders — A pilot study. **Neurological Research**, v. 46, n. 1, p. 33–41, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01616412.2023.2246755>. Acesso em: 1 out. 2025.
160. BIAMONTE, F. et al. Circulating and salivary levels of NGF and BDNF in SARS-CoV-2 infection: potential predictor biomarkers of COVID-19 disease — preliminary data. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 11, p. 1877, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jpm12111877>. Acesso em: 1 out. 2025.
161. ONG, S. W. X. et al. Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 8, n. 6, p. ofab156, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab156>. Acesso em: 1 out. 2025.

162. SULIMAN, S.; HEMMING, S. M.; SEEDAT, S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 7, n. 55, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00055>. Acesso em: 22 out. 2025.
163. PETRELLA, C. et al. Serum NGF and BDNF in long-COVID-19 adolescents: a pilot study. **Diagnostics**, v. 12, n. 5, p. 1162, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051162>. Acesso em: 22 out. 2025
164. SAVIĆ, G. et al. MMP-9/BDNF ratio predicts more severe COVID-19 outcomes. **International Journal of Medical Sciences**, v. 19, n. 13, p. 1903-1911, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijms.75337>. Acesso em: 22 out. 2025
165. TYAGI, K. et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2: complexity, mechanism and associated disorders. **European Journal of Medical Research**, v. 28, n. 1, p. 307, 30 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01293-2>. Acesso em: 1 out. 2025.
166. FLIKWEERT, A. W. et al. Circulating adipokine levels and COVID-19 severity in hospitalized patients. **International journal of obesity**, v. 47, n. 2, p. 126–137, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01246-5>. Acesso em: 1 out. 2025.
167. CASTELA, I. et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 324, n. 2, p. E115-E119, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00220.2022>. Acesso em: 1 out. 2025.
168. DI FILIPPO, L. et al. Adiponectin to leptin ratio reflects inflammatory burden and survival in COVID-19. **Diabetes & metabolism**, v. 47, n. 6, p. 101268, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101268>. Acesso em: 1 out. 2025.
169. O'ROURKE, R. W.; LUMENG, C. N. Pathways to Severe COVID-19 for People with Obesity. **Obesity**, v. 29, n. 4, p. 645-653, abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.23099>. Acesso em: 1 out. 2025.
170. LATIFI, A. Post-Recovery Mental Health Outcomes in Young Adults with Mild-to-Moderate COVID-19: A Cross-Sectional Study. **COVID**, v. 5, n. 2, p. 27, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/covid5020027>. Acesso em: 1 out. 2025.

171. MANUKYAN, P. et al. The Impact of Mild COVID-19 on Executive Functioning and Mental Health Outcomes in Young Adults. **Healthcare**, v. 10, n. 10, p. 1891, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare10101891>. Acesso em: 1 out. 2025.
173. WATANABE, M. et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. **Metabolism - Clinical and Experimental**, v. 111, p. 154319, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154319>. Acesso em: 1 out. 2025.
174. PILGER, B. I. et al. Obesity-dependent molecular alterations in fatal COVID-19: A retrospective postmortem study of metabolomic profile of adipose tissue. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 125, n. 6, p. e30566, jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcb.30566>. Acesso em: 1 out. 2025.
175. OLIVO, A. et al. Detection of SARS-CoV-2 in subcutaneous fat but not visceral fat, and the disruption of fat lymphocyte homeostasis in both fat tissues in the macaque. **Communications Biology**, v. 5, n. 1, p. 542, 3 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03503-9>. Acesso em: 1 out. 2025.
176. ZHOU, W. et al. Subcutaneous adipose tissue measured by computed tomography could be an independent predictor for early outcomes of patients with severe COVID-19. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1432251, 14 out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1432251>. Acesso em: 1 out. 2025.
177. SACCON, T. D. et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. **Nature Communications**, v. 13, p. 5722, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33218-8>. Acesso em: 1 out. 2025.
178. MARTÍNEZ-COLÓN, G. J. et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 674, p. eabm9151, 7 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abm9151>. Acesso em: 1 out. 2025.
179. ZICKLER, M. et al. Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans. **Cell Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 1-2, 4 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.002>. Acesso em: 1 out. 2025.
180. PERROTTA, F. et al. Adiponectin, Leptin, and Resistin Are Dysregulated in Patients Infected by SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular**

Sciences, v. 24, n. 2, p. 1131, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24021131>. Acesso em: 1 out. 2025.

- 181 HINDSBERGER, B. et al. Circulating Adiponectin Levels Are Inversely Associated with Mortality and Respiratory Failure in Patients Hospitalized with COVID-19. **International Journal of Endocrinology**, v. 2023, p. 4427873, 14 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2023/4427873>. Acesso em: 1 out. 2025.
182. SYK, M. et al. Neuroticism is positively associated with leptin/adiponectin ratio, leptin and IL-6 in young adults. **Scientific Reports**, v. 11, p. 9690, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89251-z>. Acesso em: 1 out. 2025.
183. AGUILAR-VALLES, A.; INOUE, W.; RUMMEL, C.; LUHESHI, G. N. Obesity, adipokines and neuroinflammation. **Neuropharmacology**, v. 96, p. 124-34, set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.12.023>. Acesso em: 1 out. 2025.
184. FRÜHBECK, G. et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6619, 26 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06997-0>. Acesso em: 1 out. 2025.
185. ROUBOS, E. W. et al. Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. **General and Comparative Endocrinology**, v. 177, n. 1, p. 28-36, 15 maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.01.009>. Acesso em: 1 out. 2025.

ANEXO I

1 - Ficha de Avaliação Inicial

* Indica uma pergunta obrigatória

1. Data de HOJE: *

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

2. Nome: *

3. Email: *

4. Telefone para contato: *

5. Data de Nascimento: *

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

6. Gênero: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Feminino
☐ Masculino
☐ Prefiro não dizer

7. Profissão: *

8. Você teve COVID-19? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

9. Se sim, quais foram seus sintomas?

10. Ficou internado para o tratamento da COVID-19?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

11. Se sim, ficou internado em qual das opções abaixo?

Marcar apenas uma oval.

☐ Enfermaria

☐ UTI

12. E por quantos dias?

13. Quantos dias fazem que você recebeu alta?

14. Qual a data prevista de sua vacinação? *

Se o voluntário não souber de forma alguma, daí você insere "Não sabe"

15. Mora sozinho (a)? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

16. É fumante? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

17. Se sim, com que idade começou a fumar?

18. E quantos cigarros você costuma fumar por dia?

19. Já foi fumante?

NÃO ESQUECER DE PERGUNTAR PARA QUEM NÃO FUMA ATUALMENTE!

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

20. Se sim, há quanto tempo parou de fumar?

21. Atualmente, com que frequência você consome bebida alcoólica? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Nunca

☐ Mensalmente ou menos

☐ 2-4 vezes por mês

☐ 2-3 vezes por semana

☐ ≥ 4 vezes por semana

22. Dentre as comorbidades a seguir, assinale caso você possua:

Marque todas que se aplicam.

☐ Doença Pulmonar

☐ Doença Cardiovascular

☐ Diabetes Mellitus

☐ Doença Vascular

23. Possui algum outro tipo de comorbidade não especificado na pergunta anterior?

Se sim, cite-a por favor.

24. Há presença de doenças na sua família? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

25. Se sim, cite o grau de parentesco e a(s) doença(s).

26. Faz uso de medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

27. Se faz uso de medicamento, por favor liste-os aqui.

28. Pratica atividade física atualmente? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

33. Se sim, por qual motivo?

34. E em qual das opções abaixo?

Marcar apenas uma oval.

☐ Enfermaria

☐ UTI

35. E por quantos dias?

36. Quantos dias fazem que você recebeu alta?

37. Sente o coração acelerar? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

38. Membros superiores ou membros inferiores incham? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

39. Se sim, qual sua principal queixa?

40. Altura: *

41. Peso: *

42. Lembra do seu peso antes de contrair COVID-19? Se sim, qual era?

43. Pressão Arterial: *

44. Frequência Cardíaca de Repouso: *

45. Frequência Respiratória: *

46. Saturação de Oxigênio (SatO2): *
