



Universidade de Brasília-UNB

Faculdade de Educação Física

Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Educação Física-PPGEF

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A SEVERIDADE DOS SINTOMAS DE COVID-19 COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL E COM OS NÍVEIS DE TESTOSTERONA EM HOMENS ATÉ 45 ANOS DE IDADE**

SABRINA DA CUNHA CAVALCANTI DEALMEIDA

Brasília, 2024



Universidade de Brasília-UNB

Faculdade de Educação Física

Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Educação Física-PPGEF

**Sabrina da Cunha Cavalcanti de Almeida**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Educação Física da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Área de concentração: Estudos do movimento humano, desempenho e saúde.

Linha de pesquisa: Aspectos comportamentais e epidemiológicos da atividade física relacionada à saúde.

Orientador: Prof. Dr. Maurílio Tiradentes Dutra

Brasília, 2024

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A SEVERIDADE DOS SINTOMAS DE COVID-19 COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL E COM OS NÍVEIS DE TESTOSTERONA EM HOMENS ATÉ 45 ANOS DE IDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- graduação *Stricto Sensu* em Educação Física da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Banca Examinadora:

**Professor Doutor Maurilio Tiradentes Dutra**  
Orientador/Presidente – Universidade de Brasília

**Professor Doutor Márcio Rabelo Mota**  
Membro externo – Centro Universitário de Brasília

**Professor Doutor Ricardo Moreno Lima**  
Membro Interno – Universidade de Brasília

**Professor Doutor Filipe Dinato de Lima**  
Suplente – Centro Universitário de Brasília

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer ao meu ex prof. Márcio Rabelo, pelo incentivo a fazer mestrado, ao meu orientador Maurílio Dutra pela dedicação e orientação, ao Matheus Leite, pela parceria desde o início do mestrado, a Fundação de apoio à pesquisa do DF (FAPDF) que foi fundamental para a realização dos os exames de sangue, que compuseram meu trabalho. Ao Markus e ao Victor pela ajuda nas coletas, aos voluntários, pois sem eles nada seria possível. E quero agradecer sobretudo aos meus familiares, pelo apoio de sempre: meu avô Dr. Ricardo Cavalcanti, minha vó Mabel Cavalcanti, minha irmã, Patrícia Alarcão, meu irmão Dr. Paulo Cavalcanti, meu marido Thiago Alarcão, minha Filha Sophia Cavalcanti, meu filho Matheus Alarcão e a minha mãe Dra.Sylvia Cavalcanti.

## RESUMO

**Introdução:** O vírus SARS-CoV-2 possui tropismo pelo sistema respiratório e por isso seus impactos nesse sistema são bastante estudados. Contudo, muitos avanços estão sendo relacionados a danos em outros órgãos, como o sistema reprodutor masculino, onde o grau de lesão está intimamente relacionado à gravidade da doença. Quando o vírus acomete a região testicular, o local passa a ser um reservatório do vírus Sars-Cov-2, podendo levar ao desenvolvimento danos teciduais. Lesões nas estruturas que compõem os testículos podem influenciar diretamente na produção de testosterona. No contexto da COVID-19, muitos pacientes experimentaram redução de testosterona, inflamação e perdas de tecido muscular, levando a fraqueza da musculatura pós-infecção. Contudo, a redução da massa magra, força e testosterona nos meses subsequentes à infecção ainda é pouco elucidada. Por isso, estudar a associação entre o diagnóstico de covid e os níveis de testosterona, bem como com a força e composição corporal de homens é fundamental. **Objetivo** Investigar a associação entre o diagnóstico positivo para Covid-19 e a severidade dos sintomas com a concentração sanguínea de testosterona, gordura corporal, força e massa muscular em homens até 45 anos de idade. **Métodos:** O estudo tem caráter transversal. A amostra foi composta por 46 homens com idade até 45 anos com (n=36) e sem (n=10) diagnóstico positivo para covid-19. A composição corporal foi analisada por densitometria (DXA). A força muscular foi avaliada com o teste de prensão manual. A concentração sanguínea de testosterona foi realizada em um laboratório externo à universidade com 24 dos 46 participantes. Análise estatística foi realizada com o pacote estatístico SPSS (versão 25.0). Os voluntários foram estratificados nos grupos de comparação: 1. Sem diagnóstico e 2. com diagnóstico positivo para covid-19; bem como 3. Sintomas leves, e 4. Sintomas moderados/graves. Comparação entre os grupos foi realizada com o teste U de Mann-Whitney. Associação entre o diagnóstico com a mediana (acima ou abaixo) das variáveis dependentes foi realizada com o teste de qui quadrado de Pearson ou teste exato de fisher. Razão de chances foi calculada quando pertinente. **Resultados:** Não houve associação significativa entre presença de diagnóstico positivo com as variáveis dependentes (testosterona, força, massa muscular e gordura corporal). Os voluntários com diagnóstico positivo apresentaram idade significativamente maior ( $29.7 \pm 7.9$  vs.  $22.8 \pm 5.4$  anos). A severidade dos sintomas associou-se com a gordura visceral ( $\chi^2 = 4.20$ ,  $p = 0,04$ ), e com a testosterona total ( $p = 0,027$ ), de modo que 78.6% dos voluntários que apresentaram sintomas moderados/graves estavam acima da mediana da quantidade de gordura e 87,5% estavam abaixo da mediana de testosterona total. Observou-se tendência de significância quando comparados o IMC ( $p = 0,08$ ) e a gordura visceral ( $p = 0,09$ ) entre os grupos sintomas leves vs. Sintomas moderados/graves (IMC:  $24.6 \pm 4.8$  vs  $26.9 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>; Gordura visceral:  $10.0 \pm 7.2$  vs  $13.6 \pm 7.7$  Kg), respectivamente. **Conclusão:** A severidade dos sintomas de covid-19 associa-se com a gordura visceral e com a testosterona total, mas não influencia a força e massa magra de indivíduos recuperados da doença há pelo menos 12 meses. **Palavras chave:** Testosterona, força muscular, covid-19, massa muscular, SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**Introduction:** The SARS-CoV-2 virus has tropism for the respiratory system and therefore its impacts on this system are extensively studied. However, many advances are being related to damage to other organs, such as the male reproductive system, where the degree of injury is closely related to the severity of the disease. When the virus affects the testicular region, the place becomes a reservoir for the Sars-Cov-2 virus, which can lead to the development of tissue damage. Injuries to the structures that make up the testicles can directly influence testosterone production. In the context of COVID-19, many patients have experienced reduced testosterone, inflammation and loss of muscle tissue, leading to post-infection muscle weakness. However, the reduction in lean mass, strength and testosterone in the months following infection is still poorly understood. Therefore, studying the association between Covid diagnosis and testosterone levels, as well as strength and body composition in men, is essential. **Objective:** To investigate the association between a positive diagnosis for Covid-19 and the severity of symptoms with blood concentrations of testosterone, body fat, strength and muscle mass in men up to 45 years of age. **Methods:** The study is cross-sectional in nature. The sample consisted of 46 men aged up to 45 years with (n=36) and without (n=10) a positive diagnosis for Covid-19. Body composition was analyzed by densitometry (DXA). Muscle strength was assessed with the handgrip test. Testosterone blood concentration was performed in a laboratory outside the university with 24 of the 46 participants. Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package (version 25.0). The volunteers were stratified into comparison groups: 1. Without diagnosis and 2. with a positive diagnosis for covid-19; as well as 3. Mild symptoms, and 4. Moderate/severe symptoms. Comparison between groups was performed using the Mann-Whitney U test. Association between the diagnosis and the median (above or below) of the dependent variables was performed using Pearson's chi-square test. Odds ratios were calculated when relevant. **Results:** There was no significant association between the presence of a positive diagnosis and the dependent variables (testosterone, strength, muscle mass and body fat). Volunteers with a positive diagnosis were significantly older ( $29.7 \pm 7.9$  vs.  $22.8 \pm 5.4$  years). The severity of symptoms was associated with visceral fat ( $\chi^2 = 4.20$ ,  $p = 0.04$ ) and total testosterone ( $p=0,027$ ), so that 78.6% of volunteers who presented moderate/severe symptoms were above the median amount of fat and 87,5% were below total testosterone median. A trend towards significance was observed when comparing BMI ( $p = 0.08$ ) and visceral fat ( $p = 0.09$ ) between the mild symptoms vs. mild symptom groups. Moderate/severe symptoms (BMI:  $24.6 \pm 4.8$  vs  $26.9 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>; Visceral fat:  $10.0 \pm 7.2$  vs  $13.6 \pm 7.7$  kg), respectively. **Conclusion:** The severity of Covid-19 symptoms is associated with visceral fat and total testosterone, but does not influence the strength and lean mass of individuals who have recovered from the disease for at least 12 months. **Keywords:** Testosterone, muscle strength, covid-19, muscle mass, SARS-CoV-2.

**LISTA DE TABELAS E QUADROS**

<b>Tabela 1.</b> Síntese dos achados sobre o efeito da COVID-19 sobre a concentração de testosterona.....	pg 27
<b>Tabela 2.</b> Características descritivas da amostra (n = 46) .....	pg 28
<b>Tabela 3.</b> Correlações entre as variáveis.....	pg 29
<b>Tabela 4.</b> Características descritivas de acordo com os grupos “com diagnóstico positivo” e “sem diagnóstico positivo” para COVID-19.....	pg 30
<b>Quadro 1.</b> Síntese de achados anteriores.....	pg 21

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Anatomia do sistema reprodutor masculino.....	pg 14
<b>Figura 2.</b> Localização anatômica do hipotálamo e hipófise.....	pg 15
<b>Figura 3.</b> Ilustração das células intersticiais de Leydig.....	pg 16
<b>Figura 4.</b> Controle por <i>feedback</i> do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG).....	pg 17
<b>Figura 5.</b> Diagrama da invasão do vírus sars-covs 2 no sistema reprodutor masculino com a consequente ativação da cascata inflamatória e demais consequências.....	pg 18
<b>Figura 6.</b> Mecanismos de redução de testosterona pela ação do vírus causador da COVID-19.....	pg 20
<b>Figura 7.</b> Aparelho de DEXA utilizado para avaliação da composição corporal.....	pg 25
<b>Figura 8.</b> Posição recomendada pela Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (ASHT) para avaliação da FPM. Fonte: <a href="https://www.3bscientific.com/">https://www.3bscientific.com/</a> .....	pg 26
<b>Figura 9.</b> Associação severidade dos sintomas com gordura visceral e testosterona total.....	pg 31

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

ADH: hormônio antidiurético

ASHT: Sociedade Americana de Terapeutas da Mão

CS: controle saudável

DEXA: densitometria óssea

ECA2: enzima conversora de angiotensina II

FEF/UNB: Faculdade de Educao Física da Universidade de Brasília

FMR: força muscular relativa

FPM: força de preensão manual

FSH: Hormônio folículo estimulante

G: Grave

GF: fatores de crescimento

GH: hormônio do crescimento

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HHG: hipotálamo-Hipófise-Gonadal

IESB: Instituto de Educao Superior de Brasília

IMC: ndice de massa corporal

LH: hormônio luetinizante

NG: Não grave

S: spike

S1: subunidade 1

S2: subunidade 2

Sars-Cov-2 - coronavírus-2 causador de síndrome respiratória aguda grave

SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais

TL: testosterona livre

TMPRSS2: enzima serinoprotease transmembrana 2

TSH: hormônio tireoestimulante

UNICEUB: Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Brasília

**SUMÁRIO**

<b>1.RESUMO</b>	<b>05</b>
Abstract	06
Lista de tabelas e gráficos	07
Lista de figuras	08
Lista de siglas e abreviações	09
<b>2.INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>3.OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
3.1 Objetivo geral	13
3.2 Objetivos específicos	13
3.3. Hipóteses	13
<b>4.REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>13</b>
4.1 Anatomia do testículo	13
4.2 Produção de testosterona	14
4.3 Invasão celular e tropismo do Sars-cov-2 pelo sistema reprodutor masculino	17
4.4 Síndrome da deficiência androgênica masculina e sua relação com a COVID-19	18
4.5 Detalhamento de estudos anteriores acerca dos efeitos da COVID-19 sobre a testosterona	20
4.6 Relevância da Testosterona na composição corporal e na força muscular	22
<b>5.METODOLOGIA</b>	<b>23</b>
5.1 Amostra	23
5.2 Instrumentos e procedimentos	24
5.2.1 Análise sanguínea	24
5.2.2 Antropometria e composição corporal	25
5.2.3 Força muscular	25
5.2.4 Análise estatística	26
5.2.5 Cuidados Éticos	27
<b>6.RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>7.DISSCUSSÃO</b>	<b>32</b>
<b>8.CONCLUSÕES</b>	<b>35</b>
<b>9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>36</b>
<b>10.APÊNDICE</b>	<b>42</b>
1.Termo livre e esclarecido	42
2.Questionário de saúde	43

## 2. INTRODUÇÃO

O coronavírus-2 causador de síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov2) provocou uma pandemia que se iniciou em março de 2020 e vitimou fatalmente milhões de pessoas ao redor do mundo. As manifestações clínicas inicialmente identificáveis foram estado febril, inflamação intensa do trato respiratório, tosse, dispneia, fadiga, seguida de mialgia, e presença de pneumonia “em vidro fosco”, em exames radiográficos. Pacientes idosos e aqueles portadores de comorbidades como obesidade e doenças do trato respiratório, após a infecção inicial pelo vírus SARS-Cov2, tiveram maiores chances de evolução para quadros de infecção respiratória aguda grave, síndrome do desconforto respiratório agudo e óbito (OLIVERA, 2022).

Estudo desvendou características do vírus, como seus mecanismos de invasão e replicação celular. O vírus do COVID-19 adentra a célula do indivíduo por meio de receptores de proteínas de membrana dos receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) (ALMEIDA, 2021). Adicionalmente, o SARS-Cov2 possui tropismo com células do sistema respiratório. A reação inflamatória exacerbada provocada pelo vírus, provoca inflamação intersticial, e intra-alveolar linfocítica e macrófagica, provocando dano alveolar difuso e dificuldade na hematose. Além de alteração em favo de mel à nível microscópico, bronquiolectasias, fibrose intersticial difusa, neoangiogênese capilar intersticial, trombos envolvendo pequenas artérias pulmonares e infarto pulmonar, que dificultam a hematose, levando a sérias complicações no trato respiratório (LIMA, 2021).

Para além da afinidade do vírus com o trato respiratório, a qual vitimou diversas pessoas, a infecção causada pela COVID-19 pode gerar disfunções endócrinas e metabólicas com um alto grau de inflamação que pode afetar órgãos variados (BORNSTEIN *et al.*, 2020). Nesse sentido, exames pós morte detectaram a sequência genética do SARS-CoV-2 nos testículos, com diversos achados patológicos, dentre os quais a redução do número de células de *Leydig*, produtoras de testosterona (NIE *et al.* 2021; YANG *et al.*, 2020). Uma das justificativas que pode explicar o potencial de lesões testiculares tanto durante quanto após a infecção por SARS-CoV-2 é a presença elevada ECA2 nos testículos, uma vez que os receptores de ECA2 são um dos principais meios utilizados pelo vírus para entrar nas células a fim de iniciar a infecção (FAN *et al.*, 2021).

Dessa forma, os testículos são um alvo potencial do vírus causador da COVID-19, sofrendo estresse oxidativo sistêmico quando pela ação do vírus sobre o tecido testicular. Os impactos a curto, médio e a longo prazo sobre a fertilidade de homens acometidos pelo COVID-19 não pode ser descartada, mesmo naqueles indivíduos que apresentaram sintomas leves da doença (GONÇALVES, 2022). O estudo sobre a fertilidade não é escopo do presente trabalho, cujo interesse está nos impactos sobre a secreção de testosterona e consequentemente sobre a massa e força muscular. Tais efeitos podem ser nefastos para a saúde do homem. Estudos anteriores observaram que homens

diagnosticados com covid-19 apresentam níveis mais baixos de testosterona em comparação com seus pares não diagnosticados por 80 dias (CANNARELLA et al. 2024), 3 meses (ENIKEEV et al. 2022) e até 7 meses após a infecção (SALONIA et al. 2022).

Estudos sinalizam que as diferenças entre os níveis hormonais de testosterona e estradiol, próprias das diferenças entre os gêneros, possuem papel de destaque na resposta imunológica frente ao COVID-19, tendo, os homens, respostas humorais inatas menos eficientes (REIS, 2021). Uma revisão da literatura sugere que níveis baixos de testosterona exacerbam a severidade da COVID-19 em homens idosos, sendo razoável assumir os efeitos negativos da baixa quantidade e qualidade de massa magra desses indivíduos (PAPADOPOULOS; LI; SAMPLASKI, 2021).

A quantidade e a qualidade da massa magra correlacionam-se com o tempo de internação hospitalar em pacientes acometidos de COVID-19 com infecção leve à moderada, uma vez que pacientes que apresentam mais força e massa magra passam menos tempo hospitalizados (GIL *et al.*, 2021). Isso evidencia a relevância do exercício físico regular no manejo de doenças infecciosas devido à preservação da massa e força muscular. Foi reportado em grandes estudos populacionais que a prática de atividade física está associada a menor risco de infecção pelo SARS-CoV-2, menor severidade dos sintomas e menor mortalidade associada à doença (LEE *et al.*, 2021), ao passo que a inatividade física se associa a piores desfechos em casos de descontaminação (SALLIS et al., 2021).

De forma oposta, a COVID-19 se associa a um efeito deletério independente sobre a força muscular de preensão manual em idosos, indicando dano crônico ao tecido muscular causado pela doença (DEL BRUTTO *et al.*, 2021). Uma vez que o tecido muscular participa de importantes processos fisiológicos como regulação da glicose sanguínea, resposta imunológica, taxa metabólica basal e síntese proteica (GIL *et al.*, 2021), o estudo de intervenções que atuem na avaliação da força, massa e qualidade, muscular é muito relevante.

A ação da testosterona na manutenção e aumento da massa muscular é conhecida, especialmente na presença de sobrecarga mecânica, como no exercício físico resistido (SCHOENFELD, 2010). Diante disso e das evidências de lesões testiculares *post mortem* em pacientes de COVID-19, da reduzida concentração de testosterona que pode durar até 7 meses após a infecção, é plausível questionar se homens que testaram positivo para COVID-19 apresentam níveis de testosterona abaixo dos valores de referência relacionados às potenciais lesões testiculares, ou se apresentam níveis reduzidos em comparação com pares sem diagnóstico de covid. Ou ainda se apresentam associação negativa entre concentração de testosterona, força e massa muscular no longo prazo após a infecção por SARS-CoV-2 (de 12 a 36 meses).

Contudo, a literatura ainda não tem respostas definitivas a esses relevantes questionamentos cujas respostas podem resultar em estratégias de reabilitação pós-covid que contribuam com a melhora da qualidade de vida na população masculina. Sendo assim, os objetivos do presente projeto

são:

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Investigar a associação entre o diagnóstico positivo para Covid-19 e a severidade dos sintomas com a concentração sanguínea de testosterona, gordura corporal, força e massa muscular em homens até 45 anos de idade.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar e comparar a composição corporal, a força muscular e os níveis de testosterona livre e testosterona total em indivíduos com e sem diagnóstico de covid-19. confirmado entre 2021 e 2024.
- Comparar a força de prensão manual, a composição corporal e a concentração de testosterona total e livre nos voluntários em função da severidade dos sintomas durante a infecção (Leves vs. Moderados ou Graves).

#### **3.3 Hipóteses**

Foram elaboradas as seguintes hipóteses alternativas para o presente estudo:

- Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 apresentarão pior composição corporal, menor força e menor nível de testosterona comparado aos indivíduos sem diagnóstico.
- Indivíduos com sintomas moderados ou graves apresentarão pior composição corporal, menor força e menor nível de testosterona comparado aos indivíduos com sintomas leves e sem diagnóstico.
- Indivíduos com sintomas moderados ou graves apresentarão níveis de testosterona compatíveis com a referência para hipogonadismo;
- Haverá associação entre o diagnóstico e a severidade dos sintomas com as variáveis dependentes;

## **4. REVISÃO DA LITERATURA**

A busca referências para a presente revisão foi realizada durante todo o curso, utilizando o Portal de periódicos da CAPES, o google acadêmico e o PubMed. Visando melhor organização, este tópico foi organizado em subtópicos, iniciando pela anatomia e funcionamento dos testículos.

### **4.1 Anatomia do testículo**

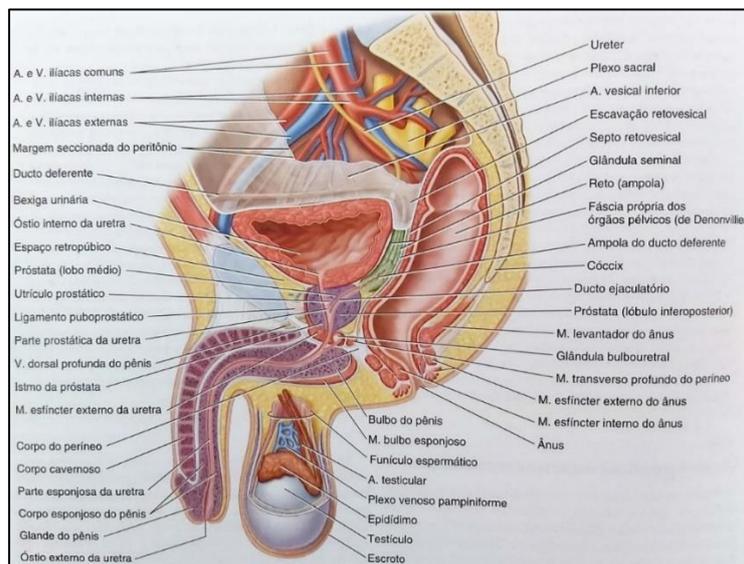
O testículo é um órgão par, de formato ovóide, com aproximadamente 5 cm de comprimento. É envolto por uma cápsula de natureza conjuntiva, branco-nacarada, chamada de túnica albugínea, e está repousado na bolsa escrotal. Cada testículo apresenta uma face lateral, uma face medial, uma

borda anterior, uma borda posterior, além de uma extremidade superior e outra inferior. Na borda posterior localiza-se o epidídimo (SOBOTTA, 2006).

Os testículos possuem aproximadamente entre 200 e 300 lóbulos, separados por septos de tecido conectivo, além de 2 ou 3 túbulos seminíferos espiralados, por lóbulo. Os testículos são responsáveis pela produção e maturação dos espermatozoides. O suprimento sanguíneo testicular advém da artéria testicular e a drenagem venosa é feita pelo plexo pampiniforme (NETTER, 2018).

A túnica albugínea invagina-se para o interior dos testículos, formando séptos, os quais subdividem-nos em lóbulos. Nos lóbulos testiculares são encontrados finos, longos e sinuosos ductos, chamados de túbulos seminíferos contorcidos. É no interior dos túbulos seminíferos contorcidos que ocorre a produção de espermatozoides (SOBOTTA, 2006).

Os túbulos seminíferos são pequenos canais localizados nos testículos, onde ocorrem a germinação, a maturação e o transporte de espermatozoides. São compostos pelas seguintes células: germinativas, responsáveis pela produção de espermatozoides; células de Sertoli, que fornecem nutrição ao desenvolvimento desses espermatozoide (NETTER, 2018).



**Figura 1.** Anatomia do sistema reprodutor masculino. Fonte: Moore (2018)

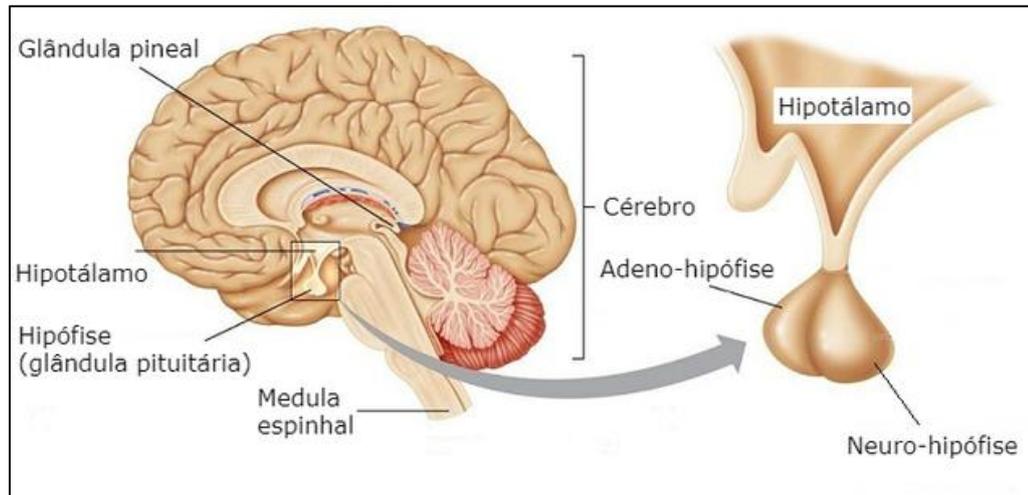
#### 4.2 Produção de testosterona

A testosterona é hormônio produzido, a partir do colesterol, pelas células intersticiais testiculares, denominadas células de Leydig. As células de Leydig produzem testosterona após receberem estimulação do hormônio luteinizante (LH), produzido na hipófise anterior (adenohipófise) (COSTA, 2003 e SOBOTTA, 2006).

A hipófise localiza-se na sela túrgica, na base do cérebro, é uma glândula do tamanho de uma ervilha, responsável pela produção e secreção de diversos hormônios, a saber: GH (hormônio do crescimento), prolactina, ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), TSH (hormônio tireoestimulante), LH, FSH, (Hormônio folículo estimulante), ADH (hormônio antidiurético) e ocitocina. A hipófise

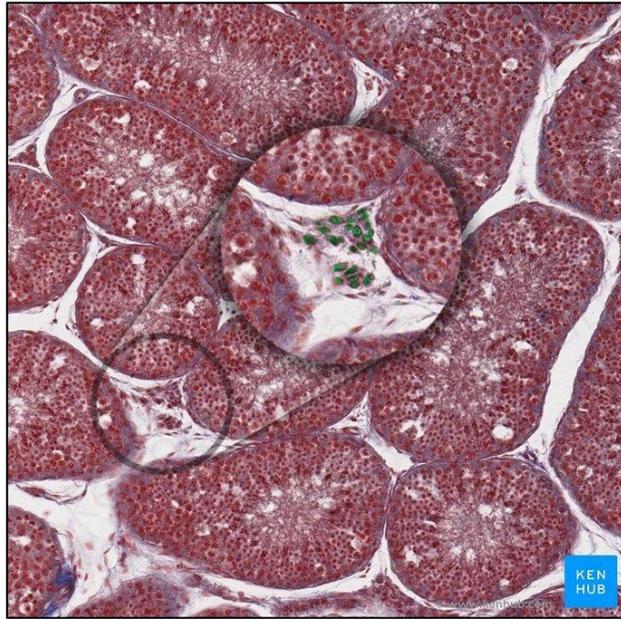
possui papel endócrino central, sendo chamada de glândula mestra (COSTA, 2003).

A hipófise anterior secreta LH, após ser estimulada pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), liberado pelo hipotálamo. O hipotálamo está localizado na base do cérebro, abaixo do tálamo e acima da hipófise. Ele estimula as células gonadotróficas a produzirem os hormônios FSH e LH, chamados de gonadotrofinas (SOBOTTA, 2006).



**Figura 2.** Localização anatômica do hipotálamo e hipófise. Fonte: <https://www.sanarmed.com/hipofise-e-hipotalamo>. Acesso em 28/05/2024.

Para que a produção hormonal masculina funcione de maneira adequada, três órgãos devem prover sinalizações específicas para o corpo, são eles o hipotálamo, a hipófise e as gônadas (os testículos). O eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG) controla, por feedback negativo, a síntese dos hormônios FSH e LH. O FSH estimula as células de Sertoli a regular a espermatogênese, sintetizando fatores de crescimento (GF), que modulam a mitose, a meiose e diferenciação das células germinativas, dentro dos túbulos seminíferos. Já o LH estimula as células de Leydig a secretarem testosterona. O FSH e o LH são produzidos na adenohipófise e conhecidos como gonadotrofinas (SOBOTTA, 2006).

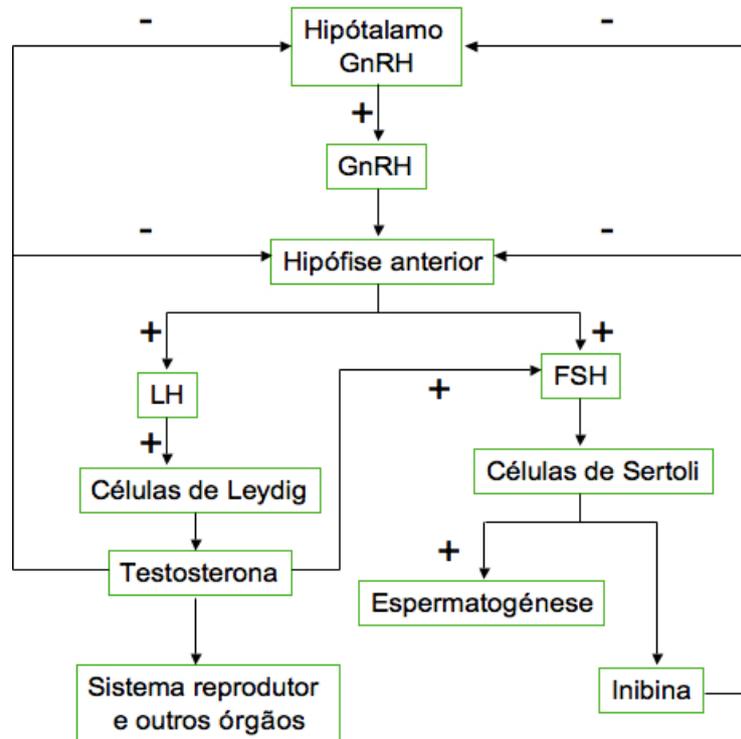


**Figura 3.** Ilustração das células intersticiais de Leydig. Fonte: <https://www.kenhub.com/pt/study/testiculos>. Acesso em 28/05/2024.

O mecanismo de feedback negativo da testosterona é o controle que o organismo faz quando esse hormônio atinge concentrações séricas elevadas suficientes para que a testosterona realize as funções as quais deva desempenhar no metabolismo. Evitando, assim, estresse desnecessário no sistema cardiovascular devido a concentrações suprafisiológicas de andrógenos. Elevadas concentrações séricas de testosterona reduzem a liberação de GnRH pelo hipotálamo, levando a uma diminuição na produção hipofisária de LH e de FSH que, por consequência, reduz a produção e secreção de testosterona pelos testículos (COSTA, 2003).

Quando os níveis séricos de testosterona começam a cair, novamente por feedback, ocorre aumento na produção de GnRH, que eleva a secreção de FSH e LH, aumentando a produção de testosterona a fim de normalizar os níveis de andrógenos circulantes. Outra substância, chamada de inibina, também participa do controle hormonal do complexo hipotálamo-hipófise, ela é produzida nas células de Sertoli. Níveis elevados de inibina inibem o funcionamento do hipotálamo, diminuindo a produção de GnRH e, conseqüentemente, a produção de FSH e LH, reduzindo os níveis séricos de testosterona (MOREIRA, 2015).

A regulação por feedback negativo dos níveis séricos de testosterona é fundamental para a homeostase das funções desempenhadas por esse andrógeno e para o equilíbrio do sistema reprodutor masculino. A manutenção da secreção de testosterona pelas células de Leydig em níveis fisiológicos pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é fundamental para o desenvolvimento dos caracteres sexuais masculinos, para a maturação dos espermatozoides, para a manutenção de massa óssea, para a preservação de massa magra, para a regulação do humor, dentre outras funções benéficas à saúde do homem (COSTA, 2003). A seguir o esquema do controle da função hormonal masculina.



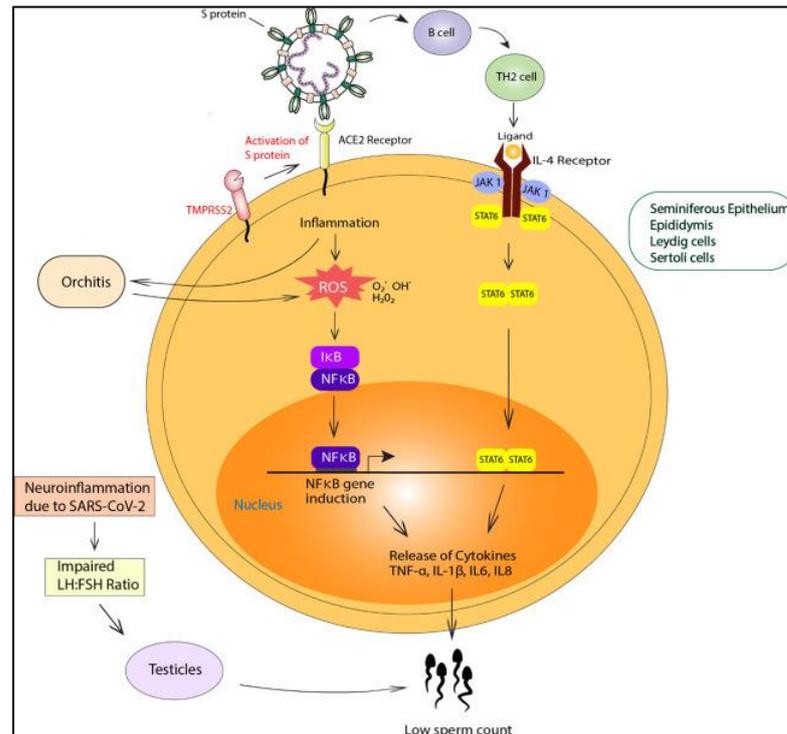
**Figura 4.** Controle por *feedback* do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG). Fonte: Moreira, 2015.

### 4.3 Invasão celular e tropismo do Sars-cov-2 pelo sistema reprodutor masculino

O vírus do COVID-19 é composto por uma proteína chamada de spike (S), densamente glicosilada, localizada na superfície do vírus. A proteína S é usada para se ligar ao receptor da ECA2 e dessa forma invadir a célula hospedeira (KARKIN, 2022). A proteína S possui 2 subunidades funcionais em sua composição, sendo a subunidade 1 (S1) aquela que se liga diretamente ao receptor ECA2 e a subunidade 2 (S2) a que promove a fusão do vírus com a membrana da célula hospedeira (RAJAK, 2021).

É importante frisar que a proteína S do SARS-CoV-2 só consegue iniciar tanto a fusão com a membrana da célula do hospedeiro, quanto a invasão dessa célula, após ser ativada pela enzima serinoprotease transmembrana 2 (TMPRSS2) (STIGLIANI, 2023). O gene para a transcrição da enzima TMPRSS2 possui elevados níveis de expressão na região do sistema reprodutor masculino, em especial na próstata, mas também na região dos pulmões, o que sugere fortemente que estas regiões são alvos diretos do vírus SARS-CoV-2, podendo apresentar maiores danos e acometimentos durante e/ou pós infecção por aumento exacerbado de inflamação (MADENDAG, 2022, MADAAN, 2022).

A figura 5 é a representação esquemática da invasão do SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino com a consequente ativação da cascata inflamatória e demais consequências.



**Figura 5.** Diagrama da invasão do vírus sars-covs 2 no sistema reprodutor masculino com a consequente ativação da cascata inflamatória e demais consequências. Fonte: AGOLLI, 2021.

#### 4.4 Síndrome da deficiência androgênica masculina e sua relação com a COVID-19

A síndrome da insuficiência androgênica masculina não afeta 100% dos homens e nem ocorre de forma homogênea em todos os indivíduos. Hábitos de vida, genética, fatores externos e uso de medicamentos influenciam no desenvolvimento da síndrome. A deficiência androgênica é composta por um conjunto de sinais e sintomas como a redução da massa magra podendo levar a sarcopenia (LEE, 2019), aumento da massa adiposa, aumento da circunferência abdominal, desinteresse sexual, déficit eretivo, depressão, redução do número de espermatozoides, letargia e alterações de humor (BONACCORSI, 2001).

A síndrome pode ser caracterizada por um hipogonadismo primário, quando estiver associado a uma patologia direta nos testículos, ou como um hipogonadismo secundário, quando a insuficiência estiver relacionada a uma alteração no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Ambos podem ser congênitos ou adquiridos, como resultado de envelhecimento, patologias, efeitos adversos do uso de drogas, radiação, atividade laboral, dentre outros (MARTITS, 2004).

A síndrome da deficiência androgênica masculina é mais prevalente em homens a partir dos 60 anos de idade. Contudo, a partir dos 40 anos, pode-se observar um declínio progressivo de pelo menos 20% nos níveis séricos de testosterona. A síndrome caracteriza-se, simultaneamente, pela redução das concentrações de testosterona nas veias espermáticas, na redução de produção do hormônio pelas células de Leydig, e na elevação dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Anualmente, a partir dos 40 anos de idade, pode ocorrer uma queda gradual de 1,2%

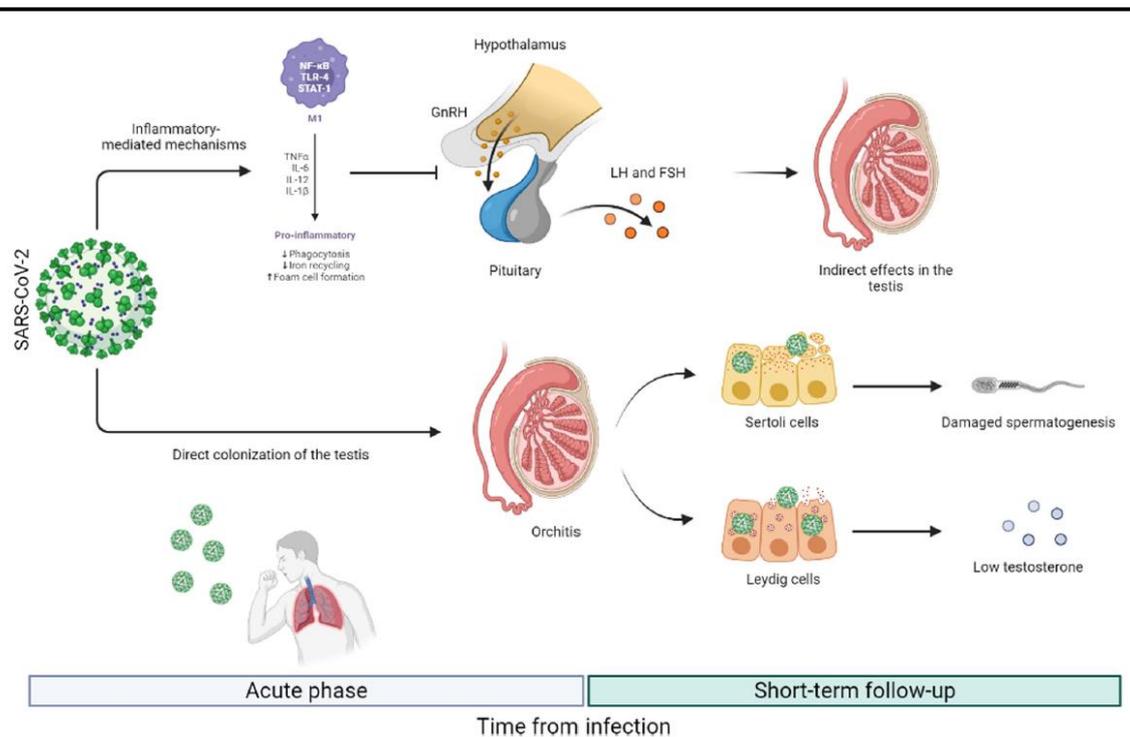
nos níveis séricos de testosterona livre (TL). Redução de 1,0% dos níveis de testosterona ligada a albumina, além de um aumento de aproximadamente 1,2% dos níveis de SHBG, reduzindo progressivamente a testosterona biodisponível (MELO,2013).

Durante a infecção por COVID-19, ou seja, na fase aguda da doença, pode ter início um efeito gonadotóxico inicial que reduz os níveis sanguíneos de testosterona deixando os níveis de LH elevados (GRONER et al. 2021). Esse efeito tóxico pode ser resultado de uma maior invasão do Sars-cov-2 nos testículos dado seu tropismo e ligação com a ECA2, muito presente nos testículos (FAN et al. 2021). Wang e Xu (2020) reportaram alta expressão de ECA2 nas células de Leydig e de Sertoli de homens adultos, indicando que o testículo é um alvo potencial na infecção por SARS-Cov2. Homens com baixa concentração de testosterona durante a infecção por COVID-19 tendem a apresentar sintomas mais graves (PAPADOULOS, SAMPLASKI, 2021).

Fatores como o tabagismo, o alcoolismo, o sedentarismo, a obesidade e outros hábitos de vida, somados às alterações nos níveis de testosterona durante a infecção podem justificar dados epidemiológicos que apontam maior mortalidade entre os homens infectados pelo SARS-COV-2 (REIS *et al*, 2021). De forma interessante, o aumento da testosterona de forma exógena, devido a sua contribuição na função imunológica e combate a inflamação, pode auxiliar no tratamento agudo (AUERBATH, KHERA, 2021).

Após a fase aguda e cura da doença, a literatura tem reportado que as concentrações mais baixas de testosterona podem se prolongar por 80 dias (CANNARELLA et al. 2024), três meses (ENIKEEV et al. 2022) e até 7 meses em cerca de 10% dos homens (SALONIA et al. 2021). Para além disso, no estudo de Salonia e colaboradores (2021), cerca de 55% dos pacientes avaliados (n = 121 homens) apresentavam concentrações de testosterona sugestiva de hipogonadismo após 7 meses de recuperação da doença.

A figura 6 apresenta um esquema desse efeito redutor de testosterona pelo vírus da Covid-19, seja por ação de bloqueio da atividade hipotalâmica, seja pela colonização dos testículos com danos às células de Leydig .



**Figura 6.** Mecanismos de redução de testosterona pela ação do vírus causador da COVID-19.  
 Fonte: Cannarella et al. 2024.

#### 4.5. Detalhamento de estudos anteriores acerca dos efeitos da COVID-19 sobre a testosterona

Entre 2021 e 2023, foram publicados diversos estudos sobre temáticas que correlacionaram COVID 19 e testosterona, analisando os impactos do COVID 19 na saúde hormonal masculina. Em indivíduos do sexo masculino, pós infecção pelo Vírus do Sars-Cov-2, os níveis séricos de testosterona encontraram-se significativamente reduzidos (OLIVERA, 2022). Além da redução do androgênio, Karkin (2022) evidenciou que também ocorre elevação sérica do LH, impactando na ereção, na libido e na produção de espermatozoides.

Em biópsias de testículos de pacientes vitimados pela COVID-19, foram encontrados vírus Sars-CoV-2, danos teciduais, lesões significativas nos túbulos seminíferos, inflamação linfocítica e redução das células de Leydig (XIONG et al. 2021 e YANG, 2020). Costa (2022) verificou que o vírus pode provocar dano na produção e/ou na qualidade dos espermatozoides, inflamação, hemorragia e fibrose tecidual local, pós infecção por Sars-Cov-2. As análises reportaram perdas consideráveis de células endomécias, dano ou redução nas células de Leydig, e redução nos níveis de testosterona (COSTA, 2022).

Agolli e Marqui Milani (2021) entendem que a afinidade pelo sistema reprodutor masculino faz com que o impacto direto seja tanto sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, quanto sobre os órgãos, trazendo prejuízos hormonais de médio a longo prazo que podem impactar tanto na secreção de testosterona, quando na saúde reprodutiva dos indivíduos acometidos (AGOLLI, 2021 e MARQUI MILANI, 2023). No que se refere a concentração de testosterona, o prejuízo pode ser agudo, a curto

e médio prazo, com baixas de testosterona podendo se prolongar por 80 dias (CANNARELLA et al. 2024), três meses (ENIKEEV et al. 2022) e até 7 meses em cerca de 10% dos homens (SALONIA et al. 2021).

Nassau analisou que, após infecção do Sars-Cov-2, os danos aos provocados ao sistema reprodutor masculino foram capazes de provocar disfunção erétil e orquite (NASSAU, 2022). Digno de nota, CHE et al. (2022) observaram que pacientes assintomáticos ou aqueles com sintomas leves, não apresentaram diferenças significativas na secreção de testosterona, sendo um grupo de baixo risco se comparado aos indivíduos que apresentaram sintomas moderados ou graves de COVID 19 (CHE et al., 2022).

Mascarenhas Júnior (2023) e Bao et al. (2023) relataram que os problemas na saúde reprodutora masculina, apesar de serem a médio e talvez a longo prazo, podem ser revertidos com o tempo, levando a conclusão de o corpo tende a buscar uma auto regulação e homeostase. No que tange a concentração de testosterona, o retorno à homeostase e aos níveis anteriores à infecção também parecem se normalizar com o tempo. Contudo, o tempo de regulação pós-infecção pode variar bastante, conforme aponta o estudo de Salonia et al. (2021).

O quadro 1, a seguir, resume dos dados obtidos nos estudos originais encontrados e considerados mais relevantes na presente revisão.

**Quadro 1.** Síntese dos achados sobre o efeito da COVID-19 sobre a concentração de testosterona.

AUTOR (ANO)/ TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA E METODOLOGIA	CONCLUSÃO
OLIVEIRA, C. N. S. (2022)  Estudo de Coorte	Pacientes com teste positivo para a infecção por SARS- CoV-2 e grupo controle 92 indivíduos de ambos os sexos. Divididos por grupos: controle saudável (CS), não grave (NG) ou grave (G). Total de 36 CS, 47 NG e 62 G	Níveis de testosterona sérico substancialmente reduzidos em homens durante infecção por COVID-19
CANARELLA et al. (2024)  Meta-análise	De 3553 selecionados, 16 estudos preencheram critérios de elegibilidade	Estudos sugerem a existência de associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e lesão testicular, a curto prazo.
ENIKEEV et al. (2022)  Estudo prospectivo	Autópsias do testículo de 20 indivíduos que morreram de COVID-19. Exames laboratoriais e do sêmen, de 68 pacientes hospitalizados por COVID e até 3 meses após a alta hospitalar . N=88	Redução sérica nos níveis de testosterona, aumento dos hormônios LH e FSH. A análise do sêmen revelou diminuição da motilidade de espermatozoides. Todos os parâmetros voltaram aos níveis de normalidade após 3 meses de alta. Na maioria das autópsias testiculares (18/20), foram encontradas alterações estruturais e sinais de danos em células germinativas.
SALONIA et al. (2021)  Estudo de coorte	Avaliação dos níveis de testosterona total e correlação com hipogonadismo,	Os níveis séricos de testosterona total aumentaram e os de LH diminuíram aos 7

	em 121 homens que recuperaram de COVID-19, em um acompanhamento realizado por 7 meses.	meses de seguimento em comparação à admissão hospitalar, em 50% dos indivíduos. Nos outros 50% os níveis séricos de testosterona total ainda estava em níveis comparados aos de hipogonadismo. Houve também uma associação entre excesso de peso e menor recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, após os 7 meses de acompanhamento.
KARKIN, k. (2022) Estudo de Coorte	Uma amostra de 348 homens, em tratamento em Clínica urológica, que tiveram diagnóstico de COVID -19, cujos níveis de FSH, LH e Testosterona total foram coletados um ano antes da infecção e após a infecção.	A infecção por SARS- CoV-2 pode provocar elevação sérica do LH e redução dos níveis séricos de testosterona. Podendo impactar na produção de espermatozoides, na libido e manutenção da ereção.
AGOLLI, A, et al (2021) Artigo de revisão	Pacientes do sexo masculino, em idade reprodutiva, expostos ou não a infecção por covid-19	A infecção pelo vírus afeta a fertilidade por efeito direto nas estruturas reprodutivas, por impacto no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal trazendo prejuízos hormonais, por resposta inflamatória mediada por citosinas ou por estresse oxidativo.
CHE, B.W. et al (2022) Meta-análise	Pacientes com sintomas leves/assintomáticos infectados pela COVID-19	Não houve diferença significativa, relacionada ao testosterona, antes e depois da infecção por COVID-19.
NASSAU, et al (2022) Artigo de revisão	Pacientes homens vivos que se recuperam da infecção por COVID-19 e pacientes que faleceram por infecção por COVID-19	A infecção pelo vírus da COVID-19 afeta os órgãos reprodutivos masculinos causando disfunção erétil e orquite, deixando sequelas de longo prazo do SARS-CoV-2 na saúde reprodutiva masculina.

#### 4.6 Relevância da Testosterona na composição corporal e na força muscular

A testosterona é componente fundamental para o ganho e para a manutenção da massa magra, uma vez, que esse hormônio é um potente estimulador da síntese de proteína no metabolismo muscular. Ter uma massa magra adequada para a idade é fator protetor da saúde óssea, da independência funcional, do condicionamento físico, da melhora na velocidade de reação, na redução do risco de quedas, na prevenção de patologias, na saúde do sistema músculo-esquelético, na saúde articular e na independência motora (SCHOENFELD, 2010).

Quanto maior a proporção de massa magra, menor será o percentual de gordura corporal. E essa proporção é fundamental para a manutenção da saúde e para a preservação de patologias como síndromes metabólicas, dislipidemias e doenças cardiovasculares. Homens adultos possuem um limite superior de 19% de gordura e IMC de até 24,9, a fim de serem considerados dentro da faixa de normalidade. Podendo o percentual de gordura aumentar 4 pontos para cima a cada década (KAPROW, 2006). Dito isso, estimular a produção natural de testosterona, bem como acompanhar

os níveis desse hormônio é essencial para a saúde muscular masculina. Estudos demonstraram os benefícios dos exercícios de força no estímulo agudo das concentrações de testosterona, no ganho de volume e no ganho de qualidade muscular, sendo amplamente prescritos para tais finalidades (CHEREM, 2014).

Diante do supracitado, a literatura necessita de maior esclarecimento acerca da influência da infecção por SARS-Cov2 sobre a concentração de testosterona e sua associação com a força e massa muscular em homens até 45 anos de idade. O ponto de corte da idade foi definido para que a síndrome androgênica masculina não interfira nos achados do presente estudo.

## 5. METODOLOGIA

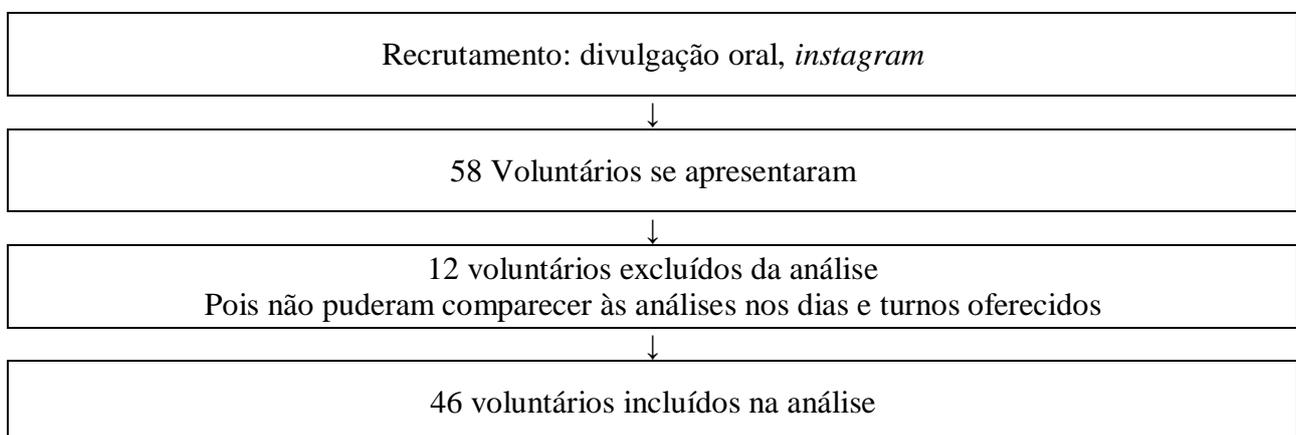
### 5.1 Amostra

O estudo tem caráter transversal, cunho analítico e correlacional. Pode ser caracterizada como uma pesquisa de levantamento (*Survey*). A abordagem é quantitativa e está baseada na seguinte questão de pesquisa: “Indivíduos com diagnóstico positivo para covid-19, quando comparados a pares sem o diagnóstico, apresentam piores marcadores hormonais, pior força muscular e composição corporal?” A amostra foi recrutada entre estudantes universitários na Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília (FEF/UNB) e na Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UNICEUB) entre fevereiro e abril de 2024.

Para o recrutamento, foram utilizados grupos de *instagram* e divulgação oral em salas de aula e nas dependências das duas instituições. Os critérios de inclusão foram: sexo masculino, idade entre 18 e 45 anos, com matrícula ativa em cursos de graduação ou pós graduação. Critérios de exclusão: sexo feminino, uso de esteroides anabolizantes ou terapia de reposição de testosterona e presença de condições de saúde que impedissem a realização dos testes.

Foi realizado cálculo amostral utilizando a ferramenta *on line* Survey Monkey (2024). Estimou-se a população em 2.000 estudantes, sendo em torno de 1.100 na UNB (Carneiro, 2024) e 900 no CEUB. Adotou-se grau de confiança de 80% e margem de erro de 10%, resultando em uma amostra de 41 voluntários para o estudo.

O esquema a seguir ilustra o fluxo de recrutamento e seleção amostral:



## 5.2 Instrumentos e procedimentos

A coleta de dados, exceto de material sanguíneo, ocorreu no Laboratório de Imagem da Faculdade de Educação Física da UNB ao longo dos meses de março e abril de 2024. Os voluntários responderam, via formulário google, a um questionário de saúde e hábitos de vida, bem como sobre o diagnóstico de COVID-19 (Apêndice 2), Além do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE- Apêndice 1). As perguntas são relacionadas a comorbidades, estado atual de saúde, hábitos alimentares, uso de suplementos alimentares e vitamínicos, uso de medicamentos, e sintomas relacionados a covid-19.

Com esses dados, foi possível agrupar os participantes de acordo com os seguintes fatores:

- Presença de diagnóstico positivo *vs.* Ausência de diagnóstico positivo para covid-19
- Ausência de diagnóstico ou presença com sintomas leves *vs.* Sintomas moderados/ Graves

Os fatores de agrupamento foram considerados variáveis independentes, ao passo que todas as outras medidas realizadas foram classificadas como variáveis dependentes. Os voluntários também foram categorizados para fins de associação de acordo com a mediana das variáveis dependentes em: acima da mediana ou abaixo da mediana. A caracterização da sintomatologia foi realizada com base na literatura (ENGSTROM, 2020; BRASIL, 2020), conforme segue:

1) sintomas leves: febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato, erupção cutânea. Tendo se recuperado sem internação hospitalar;

2) sintomas moderados: febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato, erupção cutânea, dispneia, queda na saturação. Tendo se recuperado após internação hospitalar, sem intubação;

3) sintomas graves: febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato, erupção cutânea, dispneia, queda na saturação. Acometimento dos sistemas respiratórios e outros sistemas, além de descompensar doenças pré-existentes ou ter sua condição piorada pela descompensação das comorbidades já adquiridas. Tendo se recuperado após internação hospitalar em UTI, com necessidade de intubação.

### 5.2.1 Análise sanguínea

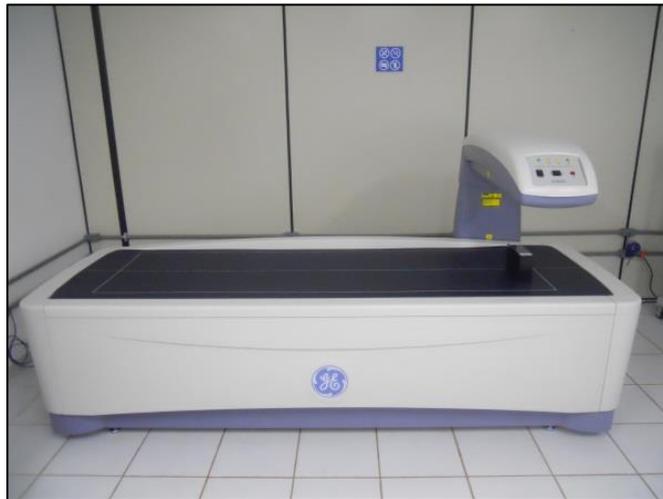
Foram avaliados por meio de coleta de material sanguíneo as concentrações de testosterona total e testosterona livre. Todas as análises foram realizadas em um Laboratório de Análises Clínicas externo pelo método de quimioluminescência. Do total da amostra, 24 voluntários concordaram em realizar o exame de sangue.

### 5.2.2 Antropometria e composição corporal

A massa corporal foi medida com os participantes usando roupas leves e descalços em balança digital portátil com capacidade de 150 kg. A estatura foi medida utilizando-se estadiômetro portátil. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal pelo quadrado da estatura em  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

A avaliação da composição corporal foi realizada por densitometria óssea absorciometria de raios x e dupla energia (DEXA), em aparelho da marca GE Medical Systems, EUA, modelo Lunar 8743, com *software* Encore 2005. Todas as medições foram realizadas pelo mesmo técnico treinado através de "scan" de corpo inteiro. O equipamento foi calibrado de acordo com as especificações do fabricante (KAPROW, 2006 e RODRIGUEZ, 2009).

Para o exame, os participantes foram solicitados a retirar qualquer objeto de metal de forma que não interferisse nos resultados do teste (LIMA et al., 2009) e foram posicionados em decúbito dorsal no centro da mesa do equipamento, respeitando o limite das linhas estabelecidas no aparelho. Os membros superiores foram posicionados na lateral do corpo, estendidos. Os membros inferiores foram posicionados estendidos, e foi utilizada uma fita de *velcro* posicionada nos tornozelos, para manter os membros inferiores próximos. Foram utilizadas na análise as seguintes variáveis: massa gorda total em kg; percentual de gordura total; massa gorda do tronco em kg como indicador de gordura visceral; massa magra total em kg; massa magra apendicular em kg (soma da massa magra dos membros superiores e inferiores).



**Figura 7.** Aparelho de DEXA utilizado para avaliação da composição corporal.

### 5.2.3 Força muscular

A força muscular foi avaliada com dinamômetro hidráulico de prensão manual (SAEHAN™). Cada participante realizou três séries de 5 segundos de contração isométrica máxima na mão dominante, adotando-se intervalo de 30 segundos entre elas. O aparelho foi ajustado individualmente para o melhor posicionamento da mão do participante. O maior valor alcançado entre

as séries foi considerado para análise da força de prensão manual absoluta (FPM). Durante o teste, foi fornecido estímulo verbal e os voluntários permaneceram sentados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Terapeutas da mão (REIS; ARANTES, 2011).



**Figura 8.** Posição recomendada pela Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (ASHT) para avaliação da FPM. Fonte: <https://www.3bscientific.com/>.

Para além da FPM absoluta, foi realizado o ajuste da força pelo IMC, dividindo-se o valor da FPM absoluta pelo IMC (FPM/IMC). O ajuste possibilita uma avaliação mais fidedigna da FPM, visto que a quantidade de massa corporal total (massa magra mais massa gorda), ou indiretamente, o tamanho do indivíduo, é um dos fatores que interferem na força muscular. Essa análise é entendida como força muscular relativa (FMR), ou seja, força produzida ajustada pela massa corporal (ALMEIDA et al. 2022).

#### 5.2.4 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva e inferencial utilizando o pacote estatístico SPSS para Windows versão 25.0 e o software Jamovi (versão 2.3.28), adotando-se nível de significância de  $P \leq 0,05$ . A normalidade da distribuição das variáveis dependentes foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. A correlação entre as variáveis foi realizada utilizando o teste de correlação de Spearman. A comparação entre as concentrações de testosterona, força e composição corporal entre os grupos (com vs sem diagnóstico; sintomas leves vs moderados/graves) foi realizada com o teste T de student ou U de Mann-Whitney. Para avaliar o tamanho do efeito dos resultados de comparação foi utilizado o efeito d de Cohen quando utilizado o teste T e a correlação bisserial de ordens (KERBY, 2014) quando a comparação foi feita com o teste U de Mann-Whitney. As magnitudes dos efeitos foram classificadas conforme abaixo:

- d de cohen (BUMAGUIN, 2016): 0,2 a 0,5 para efeito pequeno, 0,5 a 0,8 para efeito moderado e acima de 0,8 será efeito grande;

- correlação bisserial de ordens e postos de Spearman (Funder e Ozer, 2019): 0,05-0,09 para efeitos muito pequenos, 0,1-0,19 para efeitos pequenos, 0,2- 0,29 para efeitos médios, 0,3-0,39 para efeitos largos e  $\geq 0,4$  para efeitos mais largos.

Os voluntários foram categorizados utilizando a mediana de cada variável dependente e classificados em “acima da mediana” ou “abaixo da mediana” a fim de analisar a associação com o diagnóstico de covid-19 e com a severidade dos sintomas por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher quando necessário.

### 5.2.5 Cuidados Éticos

Os dados tem caráter confidencial e sigiloso, com acesso restrito aos pesquisadores e ao próprio sujeito. Os procedimentos atendem aos requisitos fundamentais da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e à Declaração de Helsinque no que tange à pesquisa envolvendo seres humanos. Consentimento informado foi coletado de todos os voluntários e o projeto foi analisado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto de Educação Superior de Brasília (IESB), parecer nº 6.812.917 de 2024.

## 6. RESULTADOS

As características descritivas da amostra estão apresentadas na Tabela 1. As variáveis com distribuição normal são apresentadas com valores médios  $\pm$  desvio padrão. Variáveis não paramétricas são apresentadas com mediana (mínimo – máximo). As variáveis com distribuição normal após o teste de Shapiro-Wilk foram a estatura, % de gordura total e a FPM absoluta.

Dos dados apresentados podemos verificar que os indivíduos analisados estão dentro da estatura média do brasileiro (Fonseca, 2004) e dentro do percentual de gordura para a faixa etária (Zeballos, 2020). Já a FPM encontra-se bem acima da média estimada para a faixa etária, uma vez que adultos do sexo masculino, entre 30 e 40 anos, atingem FPM média de 36,28 kgf (Nascimento, 2010 e Araújo, 2017) e os voluntários do estudo apresentaram  $41,3 \pm 8,3$  kg.

**Tabela 1.** Características descritivas da amostra (n = 46).

Variável	Média $\pm$ DP ou Mediana (mínimo-máximo)
Idade (anos)	24,5 (19-43)
Peso (kg)	76,7 (54,3-122)
Estatura (cm)	178,0 $\pm$ 6,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 (17,6-40,9)
Massa magra total (kg)	55,5 (16,5-79)

Massa gorda total (kg)	17,4 (3,5-55,5)
Massa gorda visceral (kg)	9,1 (1,5-33,0)
Percentual de gordura total (%)	24,9 ± 10,3
FPM absoluta (kgf)	41,3 ± 8,3
FPM relativa	1,60 (0,7-2,6)
Testosterona total* (mmol/L)	452 (177-1.323)
Testosterona livre* (mmol/L)	10,7 (0.13-38.1)

\*n = 24. DP = desvio padrão. IMC: índice de massa corporal. FPM: força de prensão manual.

A tabela 2 apresenta os coeficientes de correlação de spearman entre as variáveis. Foi observado uma correlação inversamente proporcional entre os níveis de testosterona totais e o IMC e uma correlação diretamente proporcional entre a FPM absoluta e o IMC, corroborando achados sobre o paradoxo da obesidade e a força, onde a FPM absoluta, geralmente está elevada em indivíduos obesos (Araújo, 2017, Amaral 2015). Não houve correlação significativa entre a testosterona livre e as outras variáveis.

**Tabela 2.** Correlações entre as variáveis.

Variáveis	IMC	FPM absoluta	FPM relativa	Massa Magra total	Massa gorda total	Gordura visceral
Testosterona total	-0.57**	-0,406*	0,047	-0,303	-0,354	-0,357
Testosterona livre	-0.180	-0,017	0,105	-0,240	-0,116	-0,096

\*p<0,05; \*\*p < 0,01. IMC: índice de massa corporal. FPM: força de prensão manual.

A comparação entre os voluntários com e sem covid-19 está apresentada na tabela 3. Em relação a idade, observa-se que os voluntários com diagnóstico positivo apresentaram idade significativamente maior comparados aos que não tiveram a doença. Sem significância estatística, mas ainda assim com provável significância clínica em virtude do tamanho do efeito e da variação percentual, observa-se que indivíduos que positivaram para o vírus SarsCov-2, recuperados há pelo menos 12 meses, apresentaram níveis inferiores de FPM relativa (11,1% menor), testosterona total (26,0% menor) e livre (34,8% menor), bem como maior IMC (8,7% maior) se comparados com indivíduos que não contraíram a doença.

**Tabela 3.** Características descritivas de acordo com os grupos “com diagnóstico positivo” e “sem diagnóstico positivo” para COVID-19.

<b>Variável</b>	Com diagnóstico positivo	Sem diagnóstico positivo	Valor <i>P</i>	Tamanho do efeito
Idade (anos)	26,0 (19-43)	21,0 (19-35)	<b>0,003</b>	<b>0,63#</b>
Peso (kg)	78,1 (54,3-122)	71,9 (60,8-116)	0,464	0,16
Estatura (cm)	178,0 ± 5,9	178,0 ± 6,7	0,937	0,02
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 (17,6-40,9)	23,1 (20,6-36,1)	0,311	<b>0,21<sup>a</sup></b>
Massa magra total (kg)	55,5 (16,5-79)	55,2 (46-60,6)	0,670	0,09
Massa gorda total (kg)	18,0 (3,5-50,3)	13,7 (4,2-55,5)	0,432	0,17
Massa gorda visceral (kg)	9,9 (1,5-30,4)	7,0 (1,9-33)	0,417	0,17
% de gordura total	25,1 ± 9,8	24,1 ± 12,5	0,801	0,09
FPM absoluta (kgf)	40,7 ± 8,2	43,4 ± 8,9	0,373	0,32
FPM relativa	1,60 (0,7-2,6)	1,80 (1,4-2,4)	0,227	<b>0,25<sup>a</sup></b>
Testosterona total*	405 (177-735)	548 (319-1323)	0,288	<b>0,29<sup>a</sup></b>
Testosterona livre*	9,0 (0,13-19,8)	13,8 (7,27-38,1)	0,087	<b>0,46#</b>

\* n=24. Testosterona em mmol/L. # Tamanho de efeito mais largo. <sup>a</sup> Tamanho de efeito médio. IMC: índice de massa corporal. FPM: força de prensão manual.

A tabela 4 apresenta a comparação entre os voluntários após a classificação em “sem diagnóstico ou sintomas leves” vs. “sintomas moderados/graves”. Apesar de não apresentar significância estatística, os valores de idade, peso, massa gorda total, % de gordura, massa gorda visceral, FPM absoluta, IMC e de testosterona total apresentaram resultados clinicamente importantes. Todos eles, exceto a testosterona total, estão maiores no grupo de sintomas moderados/graves, com tamanhos de efeito variando entre médio e mais largo.

Portanto, pode-se verificar que os pacientes que tiveram sintomas moderados ou graves de covid-19 foram os que apresentaram menores níveis de testosterona total (32,3% a menos), mesmo após o mínimo de 12 meses do diagnóstico, ao mesmo tempo que apresentaram mais gordura corporal, maior peso e maior IMC.

**Tabela 4.** Características descritivas de acordo com os grupos “sintomas leves/sem diagnóstico” e “sintomas moderados/gravés”.

Variável	Sem diagnóstico ou	Sintomas	Valor <i>P</i>	Tamanho do efeito
	Sintomas leves	Moderados/Graves		
Idade (anos)	24,0 (19-43)	31,0 (19-42)	0,109	<b>0,30#</b>
Peso (kg)	73,0 (54,3-122)	81,2 (57,0-121,0)	0,242	<b>0,29<sup>a</sup></b>
Estatura (cm)	177,5 ± 6,4	177,7 ± 5,3	0,913	0,03
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 (17,9-39,7)	25,4 (17,6-40,9)	0,088	<b>0,32#</b>
Massa magra total (kg)	55,3 (44,6-79,0)	56,3 (16,5-67,7)	0,650	0,09
Massa gorda total (kg)	15,2 (3,5-55,5)	22,7 (5,3-50,3)	0,121	<b>0,29<sup>a</sup></b>
Massa gorda visceral (kg)	7,6 (1,5-33,0)	12,5 (2,5-30,4)	0,099	<b>0,31#</b>
% de gordura total	23,5 ± 9,7	28,1 ± 10,9	0,165	<b>0,45<sup>b</sup></b>
FPM absoluta (kgf)	40,6 ± 7,6	42,9 ± 9,8	0,386	<b>0,28<sup>a</sup></b>
FPM relativa	1,60 (0,7-2,6)	1,55 (1,1-2,1)	0,493	0,13
Testosterona total*	524,5 (177-1323)	355,0 (249-661)	0,070	<b>0,47<sup>b</sup></b>
Testosterona livre*	10,7 (0,13-38,1)	10,1 (0,42-19,8)	0,787	0,08

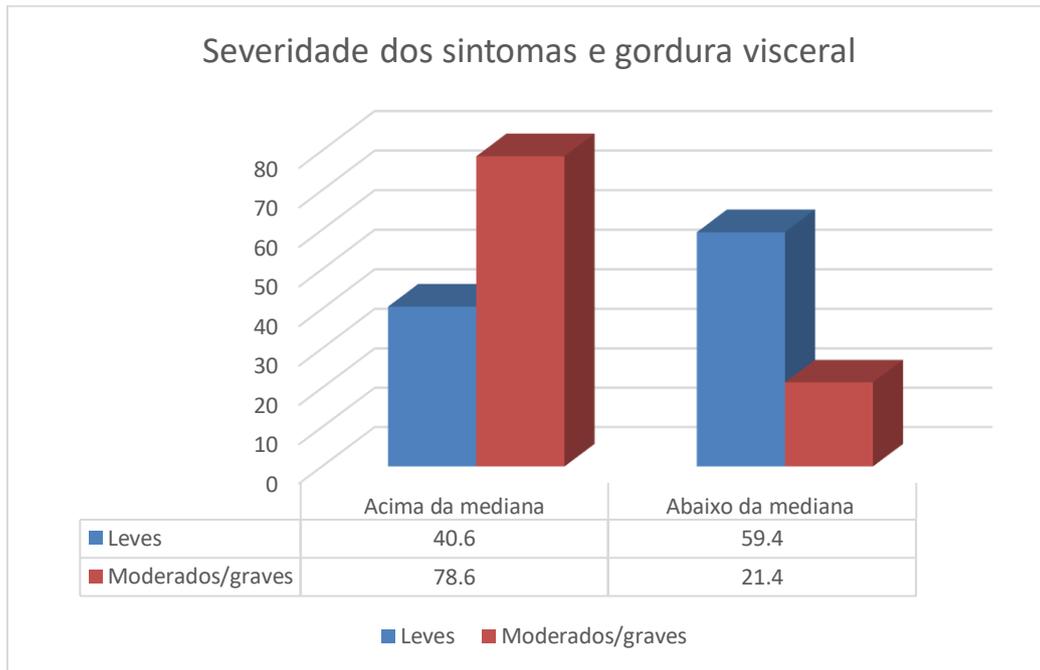
\* n=24. Testosterona em mmol/L. # Tamanho de efeito largo. <sup>a</sup> Tamanho de efeito médio. <sup>b</sup> Tamanho de efeito mais largo. IMC: índice de massa corporal. FPM: força de prensão manual.

A análise de associações entre as variáveis categóricas considerando o diagnóstico (positivo x ausente) com a classificação dos participantes em “acima” ou “abaixo” da mediana das variáveis dependentes (mediana da FPM absoluta e relativa, massa magra total, % de gordura, massa gorda visceral, testosterona total e testosterona livre) não mostrou associações significativas (todas com  $P > 0,05$ ). Observou-se que a maior parte dos indivíduos com diagnóstico positivo estão abaixo da mediana da testosterona total e livre (58,8%), e da FPM absoluta e relativa (61,1%), ao mesmo tempo acima da mediana do % de gordura (52,8%) e gordura visceral (55,6%).

A análise de associações entre as variáveis categóricas considerando a severidade dos sintomas (sem diagnóstico/sintomas leves x sintomas moderados/gravés) com a classificação dos participantes em “acima” ou “abaixo” da mediana das mesmas variáveis dependentes mostrou que a maior parte dos indivíduos que apresentaram sintomas moderados/gravés quando tiveram covid estão abaixo da mediana da FPM relativa (64,3%) e absoluta (57,1%), mas acima da mediana do % de gordura (64,3%) e massa magra (57,1%), embora sem significância estatística ( $P > 0,05$ ).

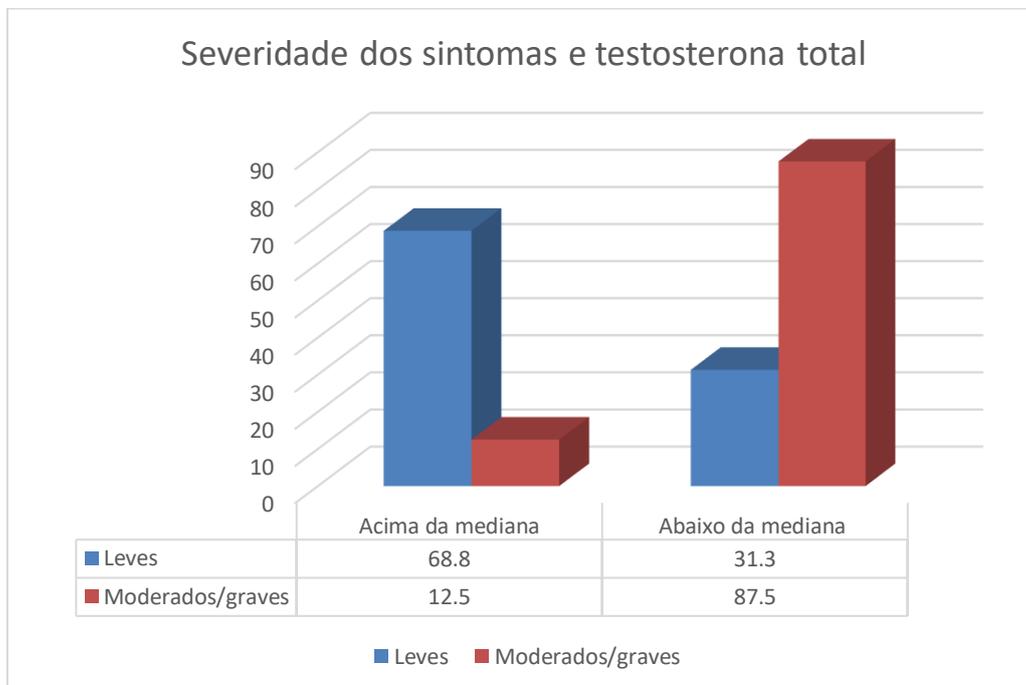
A análise mostrou associação significativa entre a severidade dos sintomas com a mediana da gordura visceral ( $\chi^2 = 5,62$ ,  $P = 0,018$ ) de modo que 78,6% dos participantes com sintomas moderados/gravés estão acima da mediana, ao passo que 59,4% dos participantes com sintomas leves

estão abaixo da mediana (Figura 9).



**Figura 9.** Percentuais advindos da associação entre severidade dos sintomas e mediana da gordura visceral.

A severidade dos sintomas se associou com a testosterona total ( $P = 0,027$ , Teste Exato de Fisher), de modo que 87,5% dos participantes com sintomas moderados/graves estão abaixo da mediana, ao passo que 68,8% dos participantes com sintomas leves estão acima da mediana (Figura 10). A razão de chances calculada foi de 15,4 (IC95% 1,47-161).



**Figura 10.** Percentuais advindos da associação entre severidade dos sintomas e mediana da testosterona total.

## 7. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi o de investigar a associação entre o diagnóstico e a gravidade dos sintomas de pacientes diagnosticados com covid-19, com a composição corporal, com a força muscular e com os níveis séricos de testosterona em homens até 45 anos de idade. O principal resultado do estudo foi a associação entre a gravidade dos sintomas do covid-19 e os níveis séricos de testosterona total, de modo que quanto maior a gravidade dos sintomas menor a concentração de testosterona total, mesmo após o mínimo de 12 meses de recuperação da doença.

A hipótese inicial buscava verificar que indivíduos com sintomas moderados ou graves apresentariam menores níveis de testosterona comparado aos indivíduos com sintomas leves e sem diagnóstico. O cálculo da razão de chances mostrou que apresentar sintomas moderados/graves aumenta em 15,4 vezes a chance de ter redução nos níveis de testosterona total. O resultado desse estudo corrobora com estudos sobre o tema que conseguiram demonstrar que indivíduos acometidos por covid-19 com sintomas moderados ou graves, possuem redução nos níveis de testosterona, após a infecção, nem sempre retornando a níveis de normalidade a curto, médio e longo prazo (até 7 meses após a infecção). Redução essa, que nem sempre os classificam como dentro dos critérios de hipogonadismo (Oliveira, 2022, Salonia, 2021, Karkin, 2022, Agolli, 2021, Nassau, 2022), mas podem potencialmente prejudicar a saúde reprodutora e funcional do indivíduo, embora não tenha sido observada diferença significativa na força muscular quando comparados os grupos com e sem covid e sintomas leves vs. Moderados graves (OLIVEIRA, 2022, SALONIA, 2021).

Os dados supracitados, respondem parcialmente a hipótese 1 do estudo e corroboram com os achados de Oliveira, que encontrou redução dos níveis de testosterona em homens durante a infecção por covid-19 (Oliveira, 2022). Corroboram, também, com os achados de Salonia, que apontou que 50% dos voluntários ainda apresentavam níveis séricos de testosterona reduzidos ou já em níveis de hipogonadismo, em um follow up de 7 meses, pós-covid-19. Salonia considerou 265 ng/dl, como o limiar para hipogonadismo (SALONIA, 2021).

No presente estudo, 12,5% dos voluntários que positivaram para o vírus, estavam testosterona abaixo de 265 ng/dl, após 12 meses de infecção, corroborando com Salonia e confirmando parcialmente a hipótese 3 do estudo (SALONIA, 2021). Che, avaliou que não houve diferenças significativas nos níveis séricos de testosterona, em homens assintomáticos, assim como o presente estudo, confirmando parcialmente a hipótese 2 (CHE, 2022).

Redução de testosterona nem sempre se classifica dentro dos critérios para hipogonadismo mas pode prejudicar a saúde reprodutora e funcional do indivíduo. Embora não tenha sido observada diferença significativa na força muscular entre os grupos, pode-se avaliar o tamanho do efeito. O que corrobora os estudos de Mascarenhas Jr, Melo e Martits. Que respondem a hipótese 3 do presente estudo (MASCARENHAS Jr 2023, MELO 2013 e MARTITS, 2004).

Outra hipótese desse estudo buscava verificar se indivíduos com diagnóstico de COVID-19 apresentariam pior composição corporal. Nesse sentido, o estudo foi parcialmente compatível com a hipótese, uma vez observou que indivíduos com IMC elevado possuem maiores chances de apresentarem sintomas moderados ou graves quando infectados pelo covid-19. Além disso, observou-se associação significativa da gravidade dos sintomas com a gordura visceral, de modo que o presente resultado corrobora estudos anteriores que associaram gravidade de sintomas com a obesidade. Esses estudos verificaram que o estado de permanente inflamação, gerado pela obesidade, gera uma resposta inflamatória mais expressiva, quando esses indivíduos são acometidos pelo covid-19, gerando maiores repercussões sistêmicas negativas (SILVA, 2021 e MOTA, 2021).

Silva e Salles, em seus estudos, observaram que indivíduos com IMC elevado possuem maiores chances de apresentarem mais desfechos negativos, quando acometidos pelo covid-19 (SILVA e SALLES, 2021). No estudo, observou-se associação significativa da gravidade dos sintomas com a gordura visceral, corroborando com Silva e com os Cadernos de Saúde Pública de 2021 (CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA DE 2021 E SILVA E SALLES, 2021). No presente estudo, os coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis, mostraram correlação inversamente proporcional entre os níveis de testosterona totais e o IMC, corroborando com os achados de Porgere (PORGERE, 2021).

Nos resultados da tabela 3, pode-se ver que a idade foi maior entre aqueles com diagnóstico positivo para covid-19, o que corrobora a literatura e os dados epidemiológicos relacionados à infecção, gravidade e mortalidade pelo SarsCov-2. Indivíduos adultos até 60 anos figuraram 33% dos óbitos por COVID-19, registrados até 07/Fev/2021, no Brasil. Em diversos estudos epidemiológicos sobre o covid-19, a idade avançada e a presença de comorbidades eleva a possibilidade de desfechos desfavoráveis (Silva, 2021, Alencar, 2021). Cabe destacar que os voluntários desse estudo não eram idosos, mas a idade já se mostrou uma variável importante no contexto da covid-19 mesmo assim.

A análise das características da amostra mostrou que a FPM, variável relacionada com a capacidade funcional e preditora de incapacidades (Virgílio, 2020), encontra-se bem acima da média estimada para a faixa etária, uma vez que adultos do sexo masculino, entre 30 e 40 anos, no auge da sua força máxima, atingem FPM de 36,28 kg, (Nascimento, 2010 e Araújo, 2017) .A FPM dos voluntários apresentaram-se entre  $41,3 \pm 8,3$  kg (NASCIMENTO, 2010). O que não confirmou as

hipóteses levantadas. Uma das justificativas para o achado, é a de que a maioria dos voluntários eram praticantes regulares de atividades físicas. Logo, pode-se hipotetizar, que ao melhorar da infecção pelo vírus, e retornarem às práticas regulares de atividades físicas, os mesmos apresentaram reestabelecimento da força física (VIRGÍLIO, 2020).

Houve também, uma correlação diretamente proporcional entre a FPM absoluta e o IMC, corroborando o paradoxo da obesidade, demonstrado por Araújo e Amaral. Uma vez que essa correlação desaparece quando analisada a FPM corrigida pelo IMC. A força muscular, aferida pela FPR não apresentou significância estatística, mas teve tamanho de efeito moderado (AMARAL 2015 e ARAÚJO, 2017).

Outra hipótese inicialmente aventada seria a de que indivíduos com diagnóstico de COVID-19, apresentariam menos força, quando comparado aos indivíduos sem diagnóstico da doença. Essa hipótese não se confirmou, entretanto, outra relação foi encontrada. No presente estudo, a força muscular, aferida pela FPM relativa não apresentou significância estatística entre os voluntários com e sem covid. Contudo, a FPM absoluta mostrou -se elevada em indivíduos obesos, independente do diagnóstico de covid-19, estando relacionada ao paradoxo da obesidade. Por esse paradoxo ser real, é importante salientar que a FPM é um indicador de boa capacidade funcional e longevidade, porém, estando elevada em indivíduos obesos, outras associações usando outros testes de capacidade funcional devem ser feitas para classificar os riscos de sobrevida e morbidade nesses indivíduos (Araújo, 2017, Amaral 2015).

O presente estudo encontrou algumas limitações como o tamanho pequeno da amostra para a coleta de exames de testosterona, uma vez que alguns voluntários não se dispuseram a fazer o exame por motivos diversos, como medo de agulha e dificuldade de deslocamento até os pontos de coleta sanguínea, o que limitou o número de participantes nessa parte do estudo. Caso a coleta pudesse ter sido realizada no mesmo dia e local dos demais testes, possivelmente a quantidade de voluntários para a coleta de sangue seria maior. Além disso, a amostra foi de conveniência, pois sendo a coleta de dados realizada na UNB e a mestranda estudante tanto da UNB e quanto do Uniceub, os voluntários que se dispuseram a participar do estudo, foram aqueles que tinham relação com essas duas Universidades. Apesar dos voluntários terem sido convocados pelo instagram e por outras mídias. Uma solução é a convocação de voluntários por mídias mais amplas e *in loco* de diferentes localidades de Brasília e regiões administrativas do DF, com vistas a encontrar uma amostra maior e mais diversificada para estudos posteriores.

Outra limitação do estudo, em comparação a alguns outros estudos sobre o tema, é a metodologia. Alguns estudos que versaram sobre dosagens de testosterona, também puderam avaliar

as estruturas internas do aparelho reprodutor masculino dos indivíduos acometidos, uma vez que tiveram acesso a biópsias *pos mortem*, dos testículos dos participantes do estudo. Além disso, outros estudos estavam direcionados em avaliar os impactos do covid-19 na fertilidade de homens acometidos, e não essencialmente nas alterações nos eixo-hipotálamo-hipófise-gonadal.

Uma potencialidade do estudo é a de que, a princípio, é o primeiro estudo brasileiro que associa covid-19 a força, testosterona e composição corporal. Outro destaque do estudo é o uso da tecnologia de absorimetria de raios-x de dupla energia (DEXA), que é padrão-ouro para aferição da composição corporal dos voluntários. O teste de prensão manual absoluto e relativo também foi fundamental para validar o paradoxo da obesidade e sua correlação com o diagnóstico de covid-19.

Para estudos futuros, além do uso de outros testes de capacidade funcional, vislumbra-se a possibilidade de avaliar prontuários de pacientes durante e pós infecção por covid-19, tendo dessa forma, um número grande de voluntários, e acesso a exames de sangue em várias etapas da infecção, podendo fazer correlação mais significativas estatisticamente. Além disso, ter acesso a outras variáveis que pudessem ser associadas a severidade dos sintomas e repercussões negativas no sistema reprodutor masculino seria bastante enriquecedor.

## 8. CONCLUSÕES

A covid-19 que produz sintomas moderados ou graves está diretamente relacionada a queda nos níveis séricos de testosterona dos pacientes acometidos. Entender essa correlação é fundamental para a saúde do sistema reprodutivo masculino. Na prática clínica, os resultados desse estudo servem de alerta para homens que contraíram e os que ainda irão contrair covid-19, que apresentem sintomas moderados ou graves, sobre os riscos de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, que culminam com queda de testosterona sérica podendo levar a repercussões sistêmicas deletérias.

Os profissionais que assistem a esses pacientes devem ter ciência da necessidade de investigar e acompanhar a saúde hormonal do homem, verificando se o mesmo terá um retorno espontâneo aos níveis séricos de testosterona, dentro dos valores de referência para normalidade ou não.

Ainda sobre os achados do estudo, a associação da gordura visceral com gravidade dos sintomas de pacientes acometidos pelo covid-19, tendo o IMC como um possível indicador de fácil acesso e medida, já vem sendo utilizado como balizador de políticas públicas sobre a prevenção de desfechos negativos, pois é um achado recorrente em estudos sobre o SarsCov-2. Encontrar essa associação no presente estudo serve para enfatizar a obrigação profissional dos agentes promotores da saúde de conscientizarem seus pacientes sobre a importância da prevenção da obesidade, para evitar desfechos desfavoráveis, caso esses pacientes sejam vitimados pelo covid-19.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGOLLI, A, et al. Concepcion L, Halpern J, Alvi S, Abreu R. SARS-CoV-2 effect on male infertility and its possible pathophysiological mechanisms. 9(2):e131. **Discoveries**. Craiova, Romania, 2021;. <https://doi.org/10.15190/d.2021.10>.
- ALENCAR, Caio Júnio Leite et al. **Perfil epidemiológico de óbitos por COVID-19 no Distrito Federal**. Fiocruz, Brasília, 2021.
- ALMEIDA, S.C.C et al. A relação da ação do hormônio irisin, exercício aeróbio e o treinamento de força com a COVID-19 em hipertensos: uma revisão integrativa. **Brazilian Journals Publicações de Periódicos**, São José dos Pinhais. Vol. 7 No. 8. Paraná, 2021.
- ALMEIDA, S. I et al. A medida da força muscular relativa de preensão manual representa a força muscular global em idosos?. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e560111134018-e560111134018, 2022.
- AMARAL, C. A, et al. Associação da força de preensão manual com morbidades referidas em adultos de Rio Branco, Acre, Brasil: estudo de base populacional. **Cadernos de saúde pública**, 31 (6), 1313-1325, Acre, 2015.
- ARAÚJO, Ayslan Jorge Santos et al. Correlação entre o nível de força de preensão manual e flexibilidade de indivíduos com sobrepeso e obesidade. In: **Congresso Internacional de Atividade Física, Nutrição e Saúde**. 2017.
- AUERBACH, Jeremy M.; KHERA, Mohit. Testosterone's Role in COVID-19. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 18, n. 5, p. 843-848, 2021.
- BAO, J et al. Semen parameters and sex hormones as affected by SARS-CoV-2 infection: A systematic review. **Progrès en Urologie**, v. 32, n. 16, p. 1431-1439, 2022.
- BONACCORSI, A. C. Andropausa: insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. 2001, v. 45, n. 2, pp. 123-133.
- BORNSTEIN, S. R. *et al.* Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], p. 5–6, 2020.
- BRASIL, Ministério da saúde. SES/SAIS/COAPS/DESF/GESFAM – Manutenção de fluxos distintos para Usuários Sintomáticos Respiratórios e casos suspeitos ou confirmados de infecção por coronavírus (COVID-19) nas UBS. **Circular n.º 6**, 2020.
- BUMAGUIN, Daniela Benzano. Utilização da diferença de médias padronizadas como medida de efeito. Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharel em Estatística. Instituto de Matemática e Estatística Departamento de Estatística. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Porto Alegre, 2016.

CANNARELLA, Rossella et al. Impact of COVID-19 on testicular function: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine**, p. 1-23, 2024.

CARNEIRO, S.M. **Aniversário de 25 anos da FEF resgata memória de sua criação e história.** Comunica FEF. Faculdade de Educação Física, UnB. Disponível em: <https://fef.unb.br/index.php/noticias/246-aniversario-de-25-anos-da-fef-resgata-memoria-de-sua-criacao-e-historia#:~:text=Hoje%2C%20a%20FEF%20conta%20com,atividades%20comunit%C3%A1rias%20organizadas%20pelo%20DAC>. Acesso em: 10/06/2024.

CHE B.W, et al. Effects of mild/asymptomatic COVID-19 on semen parameters and sex-related hormone levels in men: a systematic review and meta-analysis. **Asian Journal of Andrology**. 2022. <https://doi.org/10.4103/aja202250>.

CHEREM, Eduardo Hippolyto Latsch. Alteração da testosterona, cortisol, força e massa magra após 20 semanas como resposta a três metodologias de treinamento de força. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 13, n. 4, p. 188-196, 2014.

COSTA, Elaine M. Frade et al. Genética molecular do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 440-452, 2003.

COSTA, G.M.J. SARS-CoV-2. Infects, replicates, elevates angiotensin II and activates immune cells in human testes. MEDRXIV, **The preprint server for health science**. BMJ, YALE. February08, 2022.

DEL BRUTTO, O. H. *et al.* Hand grip strength before and after SARS-CoV-2 infection in community-dwelling older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 69, n. 10, p. 2722–2731, 2021.

ENIKEEV, Dmitry et al. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. **Andrology**, v. 10, n. 6, p. 1047-1056, 2022.

ENGSTROM, E. et al. Recomendações para a organização da Atenção Primária à Saúde no SUS no enfrentamento da Covid-19. **ENSP - Manuais e Procedimentos Técnicos**, 2020.

FAN, C. *et al.* ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 7, 2021.

FERREIRA, A. P. et al. Avaliação do desempenho isocinético da musculatura extensora e flexora do joelho de atletas de futsal em membro dominante e não dominante. **Revista Brasileira de Ciências**

**do Esporte** [online]. 2010, v. 32, n. 1.

FONSECA, Maria de Jesus Mendes da et al. Validade de peso e estatura informados e índice de massa corporal: estudo pró-saúde. **Revista de saúde pública**, v. 38, p. 392-398, 2004.

FUNDER, David C.; OZER, Daniel J.. Evaluating Effect Size in Psychological Research: sense and nonsense. *Advances In Methods and Practices in Psychological Science*, v. 2, n. 2, p. 156-168, 8 maio 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2515245919847202>.

GIL, S. *et al.* Muscle strength and muscle mass as predictors of hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective observational study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1871–1878, 2021.

GONÇALVES, F. L., *et al.* "Infertilidade masculina em pacientes com diagnóstico de COVID-19: uma revisão narrativa." **Revista de Medicina**, vol. 101, no. 1, Jan.-Feb. 2022, p. NA. Gale Academic.OneFile, <link.gale.com/apps/doc/A695723497/AONE?u=anon~53a1dbf&sid=googleScholar&xid=d1807022>. Accessed 5 June 2022.

GRÖNER, Matheus Ferreira et al. Effects of Covid-19 on male reproductive system. **International braz j urol**, v. 47, p. 185-190, 2020.

KAPROW, Allan. **O legado de Jackson Pollock**. Escritos de artistas: anos, v. 60, n. 70, p. 37-45, 2006.

KARKIN, K.; GÜRLEN, G. Does COVID-19 cause testicular damage? A cross-sectional study comparing hormonal parameters. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, p. 3745-3750, 2022.

KERBY, Dave S. The simple difference formula: An approach to teaching nonparametric correlation. *Comprehensive Psychology*, v. 3, p. 11. IT. 3.1, 2014.

LEE, Koeun *et al.* Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. **Korean journal of radiology**, v. 20, n. 2, p. 205-217, 2019.

LEE, S. W. *et al.* Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: A nationwide cohort study. **British Journal of Sports Medicine**, [s. l.], 2021.

LIMA, L. H. de A. et al. Radiological changes present in the respiratory system of patients with COVID-19: A systematic literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. e57010817502, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17502.

MADAAN S, et al. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. **Journal of Education and Health Promotion**. 2022;11(1):170. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_1200\\_21](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1200_21).

MADENDAG IC, MADENDAG Y, OZDEMIR AT. COVID-19 disease does not cause ovarian injury in women of reproductive age: an observational before-and-after COVID-19 study. **Reproductive BioMedicine Online**, 2022;45(1):153-158. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.002>.

MARQUI MILANI, C. et al. Influência da infecção por COVID-19 na fertilidade humana: uma revisão integrativa. **CERES-Health & Education Medical Journal**, v. 1, n. 1, p. 01-12, 2023.

MARTITS, Anna Maria; COSTA, Elaine Maria Frade. Hipogonadismo masculino tardio ou andropausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, p. 358-359, 2004.

MASCARENHAS-JÚNIOR, Rui Wanderley; SANTOS, Camila Nascimento Braga; VALENÇA, João Gabriel Silva. Infecção por COVID-19: influência nos níveis de hormônios reprodutivos masculinos. **Junior doctors**, p. 86, 2023.

MELO, Márcio Cristiano; SOARES, Amanda Nathale; BARAGATTI, Daniella Yamada. Hipogonadismo masculino ou andropausa: estudo de revisão integrativa da literatura. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 7, n. 3, p. 898-909, 2013.

MORAES, H. B. M, et al. Análise do perfil de pacientes pós-COVID-19: um estudo de correlação entre força muscular respiratória e força muscular periférica. **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 13, p. 0-0, 2022.

MOREIRA, C. Regulação Sistemas Reprodutores. **Rev. Ciência Elem.**, v. 3(3):167, 2015. DOI: <http://doi.org/10.24927/rce2015.167>

MOTA, Lennara Pereira et al. A influência da obesidade na Covid-19 grave. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e552101120108-e552101120108, 2021.

NASCIMENTO, M.F do et al. Valores de referência de força de preensão manual em ambos os gêneros e diferentes grupos etários. Um estudo de revisão. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, v. 15, p. 151, 2010.

NASSAU, Daniel E. et al. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. **BJU international**, v. 129, n. 2, p. 143-150, 2022.

NETTER, Frank H. **Netter atlas de anatomia humana**. Elsevier Brasil, 2018.

NIE, Xiu et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. **Cell**, v. 184, n. 3, p. 775-791. e14, 2021.

OLIVEIRA, C. N. S. **O dimorfismo sexual e regulação imunoendócrina na COVID-19**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2022.

PAPADOPOULOS, V.; LI, L.; SAMPLASKI, M. Why does COVID-19 kill more elderly men

thanwomen? Is there a role for testosterone?. **Andrology**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 65–72, 2021.

PORGERE, I. F.. Níveis séricos da testosterona e da globulina ligadora dos esteroides sexuais em homens saudáveis: relação com a idade, índice de massa corporal e resistência insulínica. **Lume**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2021.

RADAELLI, R. et al. Espessura e qualidade musculares medidas a partir de ultrassonografia: influência de diferentes locais de mensuração. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano** [online]. 2011, v. 13, n. 2.

RAJAK P, et al. Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. **Reproductive Biology**. 2021;21(4). <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100559>.

REIS, D. M. et al. A influência dos hormônios sexuais na resposta imunológica da COVID-19: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 11, p. e9073-e9073, 2021

REIS, M. M.; ARANTES, P. M. M. Medida da força de preensão manual – validade e confiabilidade do dinamômetro saehan. **Fisioterapia e Pesquisa**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 176– 181,2011.

REIS. M. et al. A influência dos hormônios sexuais na resposta imunológica da COVID-19: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 13(11), e9073. <https://doi.org/10.25248/reas.e9073.2021>.

RODRIGUES, M. E. S & DANTAS, B. B. **Impacto do SARS-COV-2 no sistema reprodutor**. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, Pág. 6. Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, Paraíba, Brasil. 2022.

RODRIGUEZ, N. R. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 3, p. 709-731, 2009.

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**, [s. l.], v. 55,n. 19,p. 1099–1105, 2021.

SCHOENFELD, B. J. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 2857–2872, 2010.

SILVA, Gulnar Azevedo; JARDIM, Beatriz Cordeiro; LOTUFO, Paulo Andrade. Mortalidade por COVID-19 padronizada por idade nas capitais das diferentes regiões do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00039221, 2021.

SILVA, Giordana Maronezzi da et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 34, p. eAPE02321, 2021.

SMITH-RYAN, Abbie E. et al. Reproducibility and validity of A-mode ultrasound for body

composition measurement and classification in overweight and obese men and women. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e91750, 2014.

SOBOTTA, J. **Atlas de Anatomia Humana**. 22ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SALONIA, Andrea et al. Testosterone in males with Covid-19: a 12-month cohort study. **Andrology**, v. 11, n. 1, p. 17-23, 2023.

SMITH-RYAN, A. E. *et al.* Reproducibility and validity of A-mode ultrasound for body composition measurement and classification in overweight and obese men and women. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2014.

STIGLIANI S, et al. Semen parameters and malereproductive potential are not adversely affected after three or more months of recovery from COVID-19 disease. **Frontiers in Reproductive Health**. 2023;4. <https://doi.org/10.3389/FRPH.2022.1114308>

SurveyMonkey, Calculadora de tamanho amostral. Disponível em: <https://pt.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>. Acesso em 10/01/2024.

YANG, M. *et al.* Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. **European Urology Focus**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 1124–1129, 2020.

XIONG, Juan et al. Genetically determined serum testosterone level and Covid-19 illness level: a Mendelian randomization study. **medRxiv**, 2021.

ZEBALLOS, Luiza et al. Evaluation of the total and segmental body composition of students in the Nutrition course by dual X-ray absorptiometry/AVALIACAO DA COMPOSICAO CORPORAL TOTAL E SEGMENTAR DE ALUNOS DO CURSO DE NUTRICAO PELA DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSAO DE RAIOS-X. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 14, n. 89, p. 914-921, 2020.

## 10. APÊNDICES

### Apêndice 1.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa cujo título é “*Efeito pós infecção pelo vírus sars-cov-2 na secreção de testosterona, força e massa muscular em homens abaixo de 40anos*”. O objetivo é investigar o efeito pós infecção pelo vírus SARS-CoV-2 na concentração de testosterona, na força e na massa muscular de homens acima de 40 anos de idade. Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa. Seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão de informações que permitam identificá-lo (a), inclusive após a finalização e publicação dos resultados da pesquisa. A pesquisa é orientada pelo pesquisador Dr. Maurílio T. Dutra e pela estudante de Mestrado em Educação Física, Sabrina da Cunha C. de Almeida, aos quais você poderá contatar a qualquer momento que julgar necessário através dos contatos listados ao final deste documento.

Sua participação se dará por meio do preenchimento de questionários de saúde, e pelas seguintes avaliações:

a) Antropometria: a sua estatura e a massa corporal serão medidas por meio de estadiômetro e balança digital. Além disso, será medida a sua circunferência da cintura com uma trena antropométrica. Essas medidas são indolores, não invasivas e não representam risco para a saúde, com duração aproximada de 5 minutos.

b) Força muscular de preensão manual: será realizada utilizando-se um dinamômetro hidráulico. Você realizará três repetições de 5 segundos com intervalo de 1 minuto entre elas. Esta avaliação é indolor, não invasiva e sem risco para a saúde.

c) Composição corporal: a avaliação da massa gorda e massa muscular será realizada através do método de absorptometria de raios X de dupla energia (DEXA). Este é um método não invasivo. O participante permanecerá deitado na maca do aparelho por volta de 10 minutos, enquanto o aparelho realizará uma varredura de corpo inteiro por meio de escaneamento por feixes de raio-X de baixa energia. Esta técnica é indolor, segura, de alta precisão e a exposição à radiação é de apenas 1%, não apresentando, portanto, risco para a saúde.

d) Coleta Sanguínea: realizar-se-á com materiais descartáveis manipulados na presença do participante. Trata-se de um método invasivo e subjetivamente dolor. Os possíveis desconfortos seriam mal-estar e tontura no momento da coleta, além de hematoma ou dor local após a coleta, que será feita numa veia situada no antebraço. O sangue coletado será armazenado para análise da testosterona livre e total. A análise será realizada em um laboratório de análises clínicas. A duração da coleta é de aproximadamente 5 minutos.

No total, o tempo para realização de todos os procedimentos será de aproximadamente 45 minutos, sendo necessária apenas uma visita ao Laboratório.

Riscos: Os riscos para a sua saúde são baixos e estão descritos acima, em cada procedimento. Durante todas as avaliações, profissionais habilitados estarão presentes para conduzir os exames.

Benefícios: Os benefícios incluem um detalhamento preciso da sua composição corporal, o que pode ajudar e traçar estratégias de manutenção e melhora da saúde metabólica. Além disso, o conhecimento do seu nível de força e de testosterona pode te auxiliar na escolha de estratégias adequadas para compor as suas atividades de reabilitação e manutenção da saúde no pós-covid, sejam elas relacionadas à alimentação, à prática de atividade física ou à combinação de um estilo de vida que favoreça o fortalecimento do sistema neuromuscular e imunológico.

É importante ressaltar que você pode se recusar a participar de qualquer procedimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo. Não há despesas pessoais para o participante e não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária. Caso haja algum dano decorrente de sua participação, você receberá assistência integral e gratuita, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília e outras instituições de ensino e podem ser publicados em eventos e revistas científicas. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos. Caso concorde em participar, pedimos que escreva seu nome e assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com você.

\_\_\_\_\_  
Nome / assinatura

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

### INFORMAÇÕES DE CONTATO:

Pesquisador Responsável: Professor Dr. Maurílio T. Dutra

Telefone para contato: 61 985413997

Email: maurilio.dutra@unb.br

Estudante de Mestrado: Sabrina da Cunha C. de Almeida

Telefone: 61 99141 8448

Email: [drasabrinacavalcanti@gmail.com](mailto:drasabrinacavalcanti@gmail.com)

### Apêndice 2.

#### QUESTIONÁRIO GERAL DE SAÚDE

Instruções de preenchimento: assinale um X no quadrado, cuja resposta considerar mais correta em relação a cada uma das perguntas a seguir.

##### A) Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade:

1. Entre 18 e 30  2. Entre 31 e 40  3. Entre 41 e 50  4. Entre 51 e 60  5. Superior a 61

Cor (Auto referida): \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Residência: \_\_\_\_\_

Gênero:  Masculino  Feminino  Prefiro não responder

Nível de escolaridade: 1. Ensino básico  2. Ensino Secundário  3. Ensino Superior  4. Pós-Graduação/ Mestrado/ Doutorado

Estado civil:

1. Solteiro  2. Casado  3. União estável  4. Separado  5. Divorciado  6. Viúvo

##### B) Como você classifica seu atual estado de saúde global (Física e mental)?

1. Excelente

2. Razoável

3. Ruim

**C) Você possui alguma doença crônica?**

1. Não  2. Sim  2.1. Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Toma alguma medicação de uso contínuo? \_\_\_\_\_

**D) Atividade Física**

1. Sedentário  2. Ativo  2.1

Caso responda “Ativo”: 1-2x/semana  3-5x/semana  >7x/semana

Caso tenha respondido “Sedentário”, qual (is) seria (m) o (s) motivo (s)

1. Falta de tempo  2. Falta de motivação  3. Não gosta

4. Falta de recursos ou logística  5. Não vê benefícios

**E) Em relação ao peso total:**

Qual é o seu peso atual? \_\_\_\_\_ Sua altura atual: \_\_\_\_\_

Você ganhou peso nos últimos 3 meses: Sim  Não

Você perdeu peso nos últimos 3 meses: Sim  Não

Relaciona a algum motivo específico: \_\_\_\_\_

**F) Em relação a sua alimentação, você a considera:**

1. Saudável

2. Razoável

3. Nada saudável

Você faz quantas refeições por dia? \_\_\_\_\_

Você faz uso de algum suplemento alimentar (vitaminas, minerais etc)? Se sim, qual e com que frequência?

**G) Você consome bebidas alcoólicas?**

1. Não  2. Sim  2.1. Se sim, com que frequência? \_\_\_\_\_

**H) Você é tabagista?**

1. Não  2. Sim  2.1. Se sim, quantos maços e há quanto tempo? \_\_\_\_\_

**I) Você já contraiu COVID-19?**

1. Não  2. Sim  2.1. Se sim, quantas vezes e há quanto tempo? \_\_\_\_\_

**Sobre seus sintomas, como você os classificaria, de acordo com a tabela retirada do site da secretaria de Estado do Ministério da Saúde.:**

1. **Leves**  (Sintomas como: febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato, erupção cutânea. Tendo se recuperado sem internação hospitalar).

2. **Moderados**  (Sintomas como: febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato, erupção cutânea, dispneia, queda na saturação. Tendo se recuperado após internação hospitalar, sem intubação).

3. **Graves**  (Sintomas como: febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato, erupção cutânea, dispneia, queda na saturação. Acometimento dos sistemas respiratórios e outros sistemas, além de descompensar doenças pré-existentes ou ter sua condição piorada pela descompensação das comorbidades já adquiridas. Tendo se recuperado após internação hospitalar em UTI, com necessidade de intubação).

**J) Você foi vacinado contra a COVID-19?**

1. Não  2. Sim  2.1. Se sim, quantas doses e há quanto tempo foi a última dose? \_\_\_\_\_

## DIFERENÇAS ENTRE O NOVO CORONAVÍRUS (COVID-19), RESFRIADO E GRIPE:

Sintomas	<b>Coronavírus</b> Os sintomas vão de leves a severos	<b>Resfriado</b> Início gradual dos sintomas	<b>Gripe</b> Início repentino dos sintomas
 <b>Febre</b>	Comum	Raro	Comum
 <b>Cansaço</b>	Às vezes	Às vezes	Comum
 <b>Tosse</b>	Comum (geralmente seca)	Leve	Comum (geralmente seca)
 <b>Espirros</b>	Raro	Comum	Raro
 <b>Dores no corpo e mal-estar</b>	Às vezes	Comum	Comum
 <b>Coriza ou nariz entupido</b>	Raro	Comum	Às vezes
 <b>Dor de garganta</b>	Às vezes	Comum	Às vezes
 <b>Diarreia</b>	Raro	Raro	Às vezes, em crianças
 <b>Dor de cabeça</b>	Às vezes	Raro	Comum
 <b>Falta de ar</b>	Às vezes	Raro	Raro