

COVID LONGA E TREINAMENTO DE FORÇA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Vitor Souza Fabres¹, Letícia Velten¹, Carlos Brendo Ferreira Reis¹, Victor Hugo Gasparini Neto^{2*}, Guilherme Fleury Fina Speretta³, Luciana Carletti², Richard Diego Leite¹

¹Laboratório de Condicionamento e Força (LAFEC), Universidade Federal Do Espírito Santo; ²Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFEX), Universidade Federal Do Espírito Santo; ³Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

Resumo: Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2. A infecção pode variar de leve a crítica, e muitos sobreviventes desenvolvem sintomas persistentes, caracterizados como COVID longa. Entre suas consequências, destaca-se a perda de massa muscular e força, o que compromete a saúde e qualidade de vida dos afetados. Evidências científicas indicam que o treinamento de força (TF) pode ser benéfico ao estimular a síntese proteica e inibir a degradação muscular, promovendo ganhos em massa muscular e força. Além disso, o TF estimula a liberação de miocinas que modulam processos inflamatórios, sugerindo seu potencial no tratamento da COVID longa. Esta revisão teve como objetivo analisar as vias celulares e moleculares envolvidas nos danos musculares causados pela COVID-19, além das adaptações musculares induzidas pelo TF. Com base nessa revisão, o TF se mostra uma estratégia promissora e não farmacológica para mitigar os prejuízos musculares associados à COVID longa, oferecendo uma abordagem terapêutica eficaz para a reabilitação dos pacientes.

Palavras-chave: coronavírus; covid-19; músculo esquelético; treinamento de força.

*Victor Hugo Gasparini Neto, E-mail: victorgasparini@gmail.com; Laboratório de Fisiologia do Exercício/UFES; Endereço institucional: Avenida Fernando Ferrari, 514, Campus Universitário de Goiabeiras, CEP 29.075.910, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

LONG COVID AND STRENGTH TRAINING: A NARRATIVE REVIEW

Abstract: On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus. The infection can range from mild to critical, and many survivors develop persistent symptoms, characterized as long COVID. Among its consequences, muscle mass and strength loss stand out, compromising those affected's health and quality of life. Scientific evidence indicates that strength training (ST) may be beneficial by stimulating protein synthesis and inhibiting muscle degradation, promoting muscle mass and strength gains. Additionally, ST stimulates the release of myokines that modulate inflammatory processes, suggesting its potential in treating long-term COVID. This review aimed to analyze the cellular and molecular pathways involved in the muscle damage caused by COVID-19 and the muscular adaptations induced by ST. Based on this review, ST emerges as a promising non-pharmacological strategy to mitigate muscle damage associated with long-term COVID, offering an effective therapeutic approach for patient rehabilitation.

Keywords: coronavirus; covid-19; skeletal muscle; strength training.

Introdução

Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), a COVID LONGA, é definida como a continuação ou desenvolvimento de novos sintomas dentro de três meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2), com duração por pelo menos dois meses, não podendo ser explicados por um diagnóstico alternativo¹. Vários sintomas estão associados a esta síndrome, sendo os mais comuns a fadiga, menor mobilidade, fraqueza muscular e reduzido desempenho físico¹. Além disso, mialgias, perda de massa muscular, diminuição da capacidade de força e resistência^{2,3}, são sintomas associados ao possível efeito da infecção no tecido musculoesquelético.

Vários fatores, como por exemplo inflamação, distúrbios eletrolíticos, miopatia do doente crítico, drogas (por exemplo, corticosteroides) e hipóxia³ estão associados ao prejuízo musculoesquelético causado pela COVID longa. Dentre todos os mecanismos citados, a inflamação sistêmica, sustentada pelo aumento dos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias como interferon gama (IFN- γ), proteína C-reativa, interleucina (IL) IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), conhecida como tempestade de citocinas são tidos como possíveis fatores associados ao prejuízo muscular durante a COVID-19^{2,3}. Além disso, esses marcadores inflamatórios, são bem conhecidos por sua capacidade de impactar negativamente o metabolismo de proteínas musculares por meio da ativação de vias catabólicas e supressão do anabolismo^{2,3}. No entanto, ainda é necessário explorar os efeitos da covid longa no tecido muscular principalmente com enfoque celular e molecular.

Atualmente, a prescrição de exercício físico compõe o tratamento da COVID longa, principalmente os exercícios aeróbicos e de força. Evidências científicas demonstram que as duas modalidades de exercícios são benéficas para aumentar a capacidade cardiovascular, reduzir fadiga, aumentar força e desempenho físico⁴. Levando em consideração as alterações promovidas pela COVID longa no tecido musculoesquelético, treinamento de força pode promover alterações e adaptações teciduais importantes para que o indivíduo tenha maior capacidade física. No entanto, ainda são escassos os estudos com o treinamento de força isolado (musculação) neste tipo de população e os possíveis efeitos nas diferentes vias de sinalização envolvidas com o remodelamento do tecido musculoesquelético. Assim o objetivo deste estudo foi explorar os principais mecanismos celulares e moleculares envolvidas nas alterações no tecido musculoesquelético na COVID longa e o possível efeito de programas de treinamento de força.

Materiais e Métodos

O presente estudo foi realizado a partir de uma pesquisa bibliográfica com base descritiva e exploratória relacionada à ação da COVID longa e do TF sobre o músculo esquelético. O primeiro passo foi a identificação de estudos atuais por meio de uma pesquisa científica online, utilizando a base de dados PubMed. Foram utilizadas combinações dos seguintes termos em inglês: *resistance training*, *COVID-19*, *molecular mechanisms*, *molecular bases*, *molecular pathways*, *Long COVID* e *skeletal muscle*. Os artigos foram selecionados pela leitura do resumo, com aqueles relacionados a COVID-19 com um recorte temporal de 2020 a 2022 e os relacionados ao TF com um recorte temporal de 2005 a 2022. Também foram adicionados artigos encontrados por referência cruzada.

Estrutura do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples em sentido positivo e a estrutura do genoma possui duas regiões não traduzidas em suas extremidades 5' e 3' (untranslated region/UTR), contendo 14 quadros de leitura aberta (open read frames, ORFs)². No terminal 5' estão contidos ORF1a e ORF1ab/b, que codificam as poli proteínas (pp) pp1a e pp1ab. Estas duas poli proteínas serão clivadas em diferentes regiões pelas proteases cisteína protease 3C (3CLPro) e protease semelhante à papaína (PLpro), para dar origem a 16 proteínas não estruturais⁵. O terminal 3' contém os genes S, E, M e N que codificam as quatro proteínas responsáveis pela conformação estrutural do vírus^{5,6}. São elas: (1) proteína do nucleocapsídeo (N), que forma o capsídeo que envolve o RNA viral; (2) Proteína de membrana (M), que é uma proteína inserida no envelope viral responsável pelo transporte transmembrana; (3) proteína de envelope (E), que forma o envelope viral e (4) proteína Spike, que tem função no reconhecimento celular, ativação da resposta imune e de ligação ao receptor para mediar a entrada do vírus na célula hospedeira⁶⁻⁹. Por estar envolvida nas funções citadas acima a proteína Spike se torna um ponto central na infectividade, replicação e patogênese do SARS-CoV-2.

Proteína Spike

A proteína Spike do SARS-CoV-2 é uma proteína trimérica que se projeta da superfície do envelope viral, sendo composta pelos segmentos (1) Ectodomínio, (2) domínio transmembrana e (3) cauda intracelular^{7,9}. A região do ectodomínio contém as subunidades de

ligação ao receptor S1 e S2, responsáveis por interagir com os receptores de membrana da célula alvo para desencadear a entrada viral⁷. A subunidade S1 é composta pelo domínio do peptídeo sinalizador, domínio de ligação ao receptor (RBD) e subdomínios 1 e 2 (SD1 e SD2)¹⁰. A subunidade S1 também possui três domínios C terminais: CTD-1, CTD-2 e CTD-3. O CTD-1 é especialmente importante pois dependendo de sua conformação a proteína Spike pode assumir um estado ativo ou inativo de interação com o receptor do hospedeiro^{7,9}. A subunidade S2, composta por peptídeo de fusão, heptad repeat 1 (HR1), heptad repeat 2 (HR2), sítio de clivagem S2', domínio transmembrana e cauda citoplasmática, participa do processo de fusão entre o envelope viral e a membrana do hospedeiro^{5,9,10}.

Uma característica peculiar da proteína Spike do SARS-CoV-2 é que esta pode apresentar um sítio de clivagem para a Furina na fronteira entre as subunidades S1-S2, caracterizado pela inserção de quatro aminoácidos: prolina-arginina-arginina-alanina (PRRA)¹⁰⁻¹². Esta inserção é chamada de sítio de clivagem multibásico por conter vários resíduos de arginina^{10,11}.

Mecanismo de Entrada do SARS-CoV-2

As principais vias de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira são: a fusão de membrana e a endocitose^{7,5}. A ECA2, TMPRSS2 e a protease Furina são as principais proteínas do hospedeiro envolvidas na entrada viral^{13,14}. As Cathepsinas B e L se mostram de maior relevância para a entrada viral via endocitose^{13,14}.

Ao entrar em contato com a célula hospedeira, a proteína Spike do SARS-CoV-2 se liga ao receptor ECA2 através do RBD da subunidade S1. Cada unidade monomérica da proteína Spike apresenta um CTD-1, o qual, como citado anteriormente, é responsável por permitir a interação entre o RBD da proteína Spike e o receptor ECA2. Quando os três CTD-1 mantêm uma posição “para baixo”, encobrem o RBD, de modo a causar contatos estéreis entre a proteína Spike e o ECA2. Quando um dos CDT-1s assume sua posição “para cima”, expõe seu RBD, permitindo a interação entre proteína Spike e o ECA2^{7,10,12,15}. Essas duas proteínas estabelecem sua conexão em regiões específicas: o domínio N-terminal peptidase no ECA2, e o receptor binding motif (RBM), um subdomínio externo do RBD, na proteína Spike¹⁰. A interação entre a subunidade S1 da proteína Spike e o receptor ECA2 é de grande afinidade, o que, aliado a vasta expressão desse receptor pelos sistemas fisiológicos humanos, contribui fortemente para a capacidade de infectividade e disseminação da COVID-19⁹⁻¹⁰. A interação entre S1 e ECA2

gera uma mudança conformacional na proteína Spike, de modo a expor o sítio de clivagem S2' no domínio N-terminal da subunidade S2, onde acontecerá clivagem proteolítica mediada pela protease TMPRSS2¹⁰⁻¹¹. Esta clivagem proteolítica irá induzir novas mudanças conformacionais expondo o peptídeo de fusão de S2, que irá se inserir na membrana do hospedeiro, desencadeando o processo de fusão de membranas para que o RNA do SARS-CoV-2 seja liberado no citoplasma^{7,9,10,16}. Uma vez no citoplasma, o RNA viral utiliza da maquinaria celular do hospedeiro para induzir a síntese de novas partículas virais e se replicar¹⁰. A presença do sítio de clivagem para a Furina na proteína Spike do SARS-CoV-2 não é determinante para o processo de entrada viral, mas parece aumentar significativamente a eficiência deste processo. Este fator contribui para o tropismo tecidual e infectividade, já que a Furina é uma protease expressa em diversos tecidos e órgãos^{9,10,15,17}. Na ausência de TMPRSS2 suficiente para mediar a entrada viral, as Catpsinas L e B serão responsáveis por clivar a proteína Spike, iniciando o processo de entrada viral via endocitose^{9,11}.

Patogênese da COVID-19

A COVID-19 é uma infecção que atinge principalmente o sistema respiratório, produzindo sintomas como tosse, congestão nasal e fadiga em seus estágios iniciais, podendo chegar a maior grau de severidade, causando pneumonia e até a falha respiratória^{2,5}. Entretanto, uma característica marcante da COVID-19, principalmente nos casos mais graves, é o desenvolvimento de sintomas multissistêmicos. As manifestações multissistêmicas da COVID-19 se devem a fatores como: tropismo tecidual, resposta imune desregulada, disfunção do sistema renina-angiotensina (SRA), disfunções micro e macro vasculares, e inflamação sistêmica¹².

Dentre os fatores citados, a inflamação sistêmica, caracterizada pela tempestade de citocinas, e a disfunção do SRA parecem ser os principais para a patogênese multissistêmica e agravamento da COVID-19, com o dano mitocondrial participando de forma secundária, contribuindo para a sinalização inflamatória^{5,16,19}.

COVID -19 e Disfunção do Sistema Renina-Angiotensina

O SRA funciona sob um equilíbrio dinâmico muito ajustado, no qual duas enzimas localizadas como receptores de membrana são de vital importância: a enzima conversora de angiotensina (ECA) e a ECA2. A manutenção do bom funcionamento do SRA acontece baseada

no seguinte mecanismo: A ECA é responsável por converter a angiotensina I em angiotensina II, que ao se ligar aos receptores de angiotensina tipo 1 (AT1R), tem função vasoconstritora, pró-trombótica, pró-fibrótica e de sinalização inflamatória no endotélio vascular^{5,13,19}. A ECA2 possui ação antagonista ao ECA, pois converte a angiotensina I em angiotensina (1-9), uma forma inativa da molécula, ou a angiotensina II em angiotensina (1-7). A angiotensina (1-7) é um peptídeo sinalizador que possui ação vasodilatadora, antiproliferativa e antifibrótica, que atua através dos receptores Mas1R, antagonizando a ação da angiotensina II e equilibrando o sistema⁸.

O processo de entrada do SARS-CoV-2 pode prejudicar o funcionamento do SRA de duas formas: (1) down-regulation de receptores da membrana celular e (2) por competição. A entrada viral por endocitose gera um down-regulation de receptores ECA2 na membrana celular por carregar o receptor para o interior da célula junto com a vesícula formada para envolver o vírus. Isto aumenta a relação ECA/ECA2, o que culminara em maior conversão de angiotensina I em angiotensina II^{5,13,16}. Já a ligação da proteína Spike ao ECA2 durante o processo de entrada viral, ocupa o receptor competindo com a angiotensina II e impedindo que esta seja convertida em angiotensina (1-7)²⁰. O consequente acúmulo de angiotensina II irá prejudicar significativamente a circulação, reduzindo a capacidade de vasodilatação, contribuindo para a sinalização inflamatória, pró-trombótica e pró-fibrótica nos vasos sanguíneos^{16,21}. Este quadro pode levar a formação de coágulos e ao desenvolvimento de episódios isquêmicos, gerando disfunção em diversos tecidos e podendo causar falência múltipla dos órgãos.

Tempestade de Citocinas

A resposta imune inata depende da sinalização de citocinas pró-inflamatórias para ser ativada e é de importância fundamental para o controle e eliminação de uma infecção viral^{5,16}. Contudo, uma hiperativação de resposta de citocinas pode causar recrutamento descontrolado do sistema imune, impondo danos a tecidos saudáveis e prejudicando a funcionalidade do organismo¹⁸. Uma característica patogênica marcante da COVID-19, diretamente relacionada a gravidade da doença, é a ocorrência da “tempestade de citocinas”²⁰. Este quadro é caracterizado pela alta concentração de citocinas pró-inflamatórias na circulação e consequente ativação excessiva do sistema imune, contribuindo para o agravamento da infecção²².

Ao ser liberado no interior da célula hospedeira, o RNA do SARS-CoV-2 pode ser reconhecido por diferentes receptores, como: gene I induzível por ácido retinóico (RIG-I),

proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (MDA5), Toll-like receptors (TLR)-3, TLR-7 e TLR-8, e receptores de reconhecimento padrão (PRRs) endossomais¹¹. A detecção do RNA viral por esses receptores irá desencadear uma cascata de sinalização, que culminará na ativação de fatores de transcrição como: fator regulador de IFN-3 (IRF-3), IRF-7 e fator nuclear potencializador Kappa de cadeia leve das células B ativadas (NF- κ B)^{11,21}. Esses fatores, por sua vez, serão responsáveis por induzir a síntese e liberação de interferons (IFNs) e citocinas pró-inflamatórias^{13,16,18}. Contudo, uma das explicações para a alta infectividade do SARS-CoV-2 é a sua capacidade de se evadir do sistema imune do hospedeiro¹¹.

Estes mecanismos de evasão estão relacionados a prejuízos no reconhecimento do RNA viral, podendo estar relacionados a modificação do próprio RNA viral ou atingir diretamente o receptor celular responsável pela detecção^{11,16,20}. Ambos os processos são mediados por diferentes proteínas virais não estruturais (PNE). A metilação de regiões específicas do RNA viral induzida por PNE13 e PNE14 impedem o reconhecimento por PRRs, enquanto PNE3 impede a fosforilação de IRF3, inibindo a via de sinalização TLR3/RIG-1/MDA5²⁰. A disfunção no reconhecimento viral retarda ou impede a síntese de IFNs, comprometendo a resposta imune inata. Este mecanismo facilita a entrada e infecção viral direta nos tecidos^{11,16,20}. Com o retardo na resposta imune inata e maior infecção direta, a carga viral impõe danos estruturais e funcionais significativos aos tecidos, culminando na liberação massiva de citocinas pró-inflamatórias¹⁶.

A resposta inflamatória decorrente do mecanismo descrito acima, acaba por gerar uma mobilização excessiva de células imunes para o local da inflamação. A ação demasiada das células imune no tecido inflamado atinge inclusive células saudáveis, que ao serem danificadas irão liberar mais citocinas pró-inflamatórias. Este loop de retroalimentação positiva, que aumenta exponencialmente a sinalização inflamatória, é a base para o desenvolvimento da tempestade de citocinas¹³. Dentre os principais marcadores envolvidos na tempestade de citocinas, podemos citar: interferons gama (IFN-g), IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF- α), quimiocinas (motif C-C) ligante 2 (CCL2), proteína inflamatória de macrófagos 1- α (MIP1- α), proteína quimioattractante de monócitos 1 (MCP-1) e proteína C reativa (PCR)^{2,3,16,18,23}.

Hirano et al., 2020 destacam três vias inter-relacionadas no desenvolvimento da tempestade de citocinas. São elas: infecção viral direta, Ang II via receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) e ADAM17/IL-6R- α /STAT3¹³. A infecção viral direta ativa NF- κ B via

reconhecimento por PRRs, ativando os fatores reguladores de interferons (IRFs), levando à síntese de IFN tipo I e à promoção de respostas de citocinas pró-inflamatórias como IL-1B, IL-6 e NF- κ B^{5,19}. A Ang II atua nesse processo como uma citocina pró-inflamatória via AT1R. A ligação da Ang II ao AT1R ativa NF- κ B e a desintegrina e metaloprotease 17 (ADAM17). Esta por sua vez ativa TNF- α , que também é um estimulador de NF- κ B, reforçando a resposta. A indução de ADAM17 também auxilia na atividade pró-inflamatória da IL-6 processando a forma de membrana do receptor alfa de IL-6Ra para a forma solúvel (sIL-6Ra)¹³. A ligação de IL-6 ao sIL-6Ra irá formar o complexo sIL-6Ra-IL-6 responsável iniciar uma cascata de transdução de sinal induzindo a dimerização do β -receptor gp130 e consequente ativação da via Janus Kinase (JAK)/STAT3. A ativação de STAT3 e NF- κ B induzida pelas vias descritas acima irá culminar na ativação do amplificador de IL-6 (IL-6 Amp), responsável por induzir citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, recrutando células imunes como linfócitos T ativados e macrófagos para o local da lesão. Esta resposta reforça a ativação do IL-6 Amp gerando um loop de feedback positivo pró-inflamatório¹³.

Além disso, o dano mitocondrial mediado por espécies reativas de oxigênio (EROs) é um mecanismo que também contribui para a inflamação sistêmica e falência múltipla dos órgãos na COVID-19¹³. A infecção viral por SARS-CoV-2 tem se mostrado capaz de alterar a permeabilidade da membrana mitocondrial, facilitando a liberação de EROs para o citoplasma^{11,16}. Ela gera ainda inibição da via PI3K-Akt-mTOR via EROs, induzindo autofagia. A autofagia estimulada nessa condição não se caracteriza como um mecanismo adaptativo para a sobrevivência celular, mas como causador de dano celular. Como consequência do dano celular causado, respostas apoptótica e inflamatória são ativadas, sendo observado aumento dos níveis de sinalizadores inflamatórios como IL-6, IL-1 β e TNF- α ²⁴.

Os casos mais graves de COVID-19 podem ser relacionados com estresse mitocondrial no músculo esquelético e o fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF-15) é uma evidência indireta dessa condição²⁵. A menor expressão de PGC-1 α nos casos de miopatia do doente crítico indica menor biogênese mitocondrial³⁹. Nessa condição, ocorrerá a alteração da relação AMP/ATP, ativando AMPK, que ativará FOXO3, contribuindo para atrofia muscular²⁵.

A produção de EROs contribui para um turn-over proteico negativo devido aos seus efeitos celulares como por exemplo a inflamação mediada por NF- κ B e dano mitocondrial. As EROs também podem induzir a fibrose muscular por ativação do fator “transforming growth factor- β ” (TGF- β) e o fator de crescimento do tecido conjuntivo induzido por TGF- β ²⁶.

COVID Longa e Músculo Esquelético

Os sintomas da COVID longa podem se manifestar em diferentes sistemas fisiológicos dentre os quais se destaca o sistema musculo esquelético^{27,31,32}. Silva Andrade et al., 2021 destacam a perda significativa de força e massa muscular em pacientes de COVID-19 que necessitaram de tratamento intensivo (redução de 30% da área de secção transversa do quadríceps e de 22% na força de preensão manual)²¹. Paneroni et al., 2021 estudando pacientes em recuperação pós-COVID observaram alta prevalência de déficit de força nas musculaturas quadríceps femoral e bíceps braquial (54% e 69% do valor normal predito, respectivamente)²⁹ enquanto Gobbi et al., 2021, observaram prevalência de 58% para sarcopenia em pacientes pós-internação por COVID-19³⁰. Esses resultados evidenciam a magnitude dos prejuízos causados pela COVID-19 ao músculo esquelético. Os principais sintomas de COVID longa relacionados ao músculo esquelético são dor, perda de força e resistência muscular, redução da mobilidade, da massa muscular e fadiga crônica^{2,3,27,31}.

Inflamação na COVID Longa e Perda de Massa Muscular

Abordando a fisiopatologia da COVID longa, Montes-Ibarra et al., 2022³ destacam a inflamação sistêmica como um mecanismo central no dano muscular relacionado a esta condição. A inflamação sistêmica crônica é uma condição fisiopatológica caracterizada por um aumento de duas a três vezes na concentração de citocinas pró-inflamatórias, as principais sendo: TNF- α , IL-1, IL-6 e receptores solúveis de TNF (sTNF-R)³⁷. Destas citocinas, IL-1 β , IL-6 e TNF- α se apresentam bastante elevadas em pacientes com COVID longa, contribuindo para danos diretos ao tecido muscular como atrofia e pontos focais de necrose, além da infiltração de células imunes^{5,35}. Estas citocinas também induzem a proteólise e inibem a síntese de proteínas musculares, além de bloquear a proliferação e diferenciação de células satélites, prejudicando a recuperação muscular^{5,6,35,37,38}.

TNF- α pode prejudicar a sinalização anabólica de diferentes formas. A via de sinalização NF- κ B-MURF-1 é ativada por TNF- α e resulta em indução da quebra de proteínas, contribuindo para a perda de massa muscular²⁵. TNF- α também gera supressão da via Insulina/IGF, prejudicando a fosforilação do substrato do receptor de insulina IRS-1 e do substrato da Akt (60 kDa) causando resistência à insulina, além de prejudicar a expressão gênica mediada por IGF, inibindo a iniciação de alongamento e eficiência da tradução de mRNA no músculo esquelético⁹. TNF- α -NF- κ B também induz redução da expressão gênica mitocondrial,

prejudicando a capacidade oxidativa muscular²⁵. As vias de sinalização citadas acima, atuando simultaneamente, irão prejudicar a capacidade de síntese de proteínas musculares, contribuindo tanto para a perda de massa muscular (proteínas estruturais) quanto de capacidade metabólica (proteínas mitocondriais).

A IL-6 em especial, é um marcador inflamatório que se correlaciona com agravos da COVID-19 como necessidade de maior tempo de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) e auxílio de ventilação mecânica³⁴. Esses agravos demandam maior tempo de imobilização forçada e induzem inflamação, fatores importantes para a perda de massa muscular³⁴. Os efeitos inflamatórios multissistêmico da IL-6 prejudicam tanto a capacidade metabólica do músculo esquelético quando a conexão neuromuscular, reduzindo a tolerância ao esforço²⁵. Individualmente cada fator citado acima já seria responsável por prejuízos importantes ao músculo esquelético, de modo que, ao se apresentarem de forma conjunta como observado em paciente de COVID-19 e COVID longa, podem levar a uma perda de massa e função muscular mais acentuada.

A proteína C reativa é outra citocina causadora de prejuízos ao músculo esquelético na COVID longa, responsável por induz apoptose e fagocitose, além de reduzir a síntese proteica muscular²⁵.

Sistema Renina-Angiotensina na COVID Longa e Prejuízos ao Músculo Esquelético

Uma importante ação da Angiotensina II sobre o músculo esquelético é a inibição da via IGF-1-Akt-mTOR, prejudicando a síntese proteica muscular que seria induzida pela ativação adequada dessa via sinalização²⁶. A Angiotensina II pode induzir a degradação proteica dependente de ubiquitina-proteassoma e a apoptose mionuclear dependente de caspase. Esta última através da ativação de atrogenes como atrogina-1 e muscle ring finger-1 (MURF-1)²⁶. A Angiotensina II também pode reduzir o anabolismo muscular por prejudicar captação periférica de glicose²⁶. Primeiramente, o efeito vasoconstritor da angiotensina II prejudica a microcirculação muscular, e consequentemente a entrega de glicose para o músculo esquelético. Além disso, a ação da Angiotensina II via receptor AT1R irá aumentar a síntese de EROs, inibindo a cascata de sinalização do substrato do receptor de insulina, fosfatidilinositol-3-kinase, kinase dependente de 3-fosfoinosítídeo e Akt (IRS-PI3-K-PDK-Akt) responsável pela translocação do transportador de glicose-4 (GLUT-4) para a membrana celular²⁶. Com uma menor presença de GLUT-4 na membrana, a capacidade de captação de glicose pelo musculo

é comprometida. Esse mecanismo irá limitar a capacidade do músculo esquelético de lidar com energia para a manutenção de sua massa e sustentação de esforços.

A deficiência em ECA2, por sua vez, além de causar problemas relacionados ao SRA também parece acelerar o processo de envelhecimento muscular, evidenciado pela expressão do gene p16INK4a e pela presença de fibras centralmente nucleadas, indicativo de um fenótipo sarcopênico²⁶.

A infecção direta do endotélio vascular devido a presença de ECA2 causa inflamação, sinalização pró-trombótica e pró-oxidante, contribuindo para a lesão e perda de função deste tecido²⁵. Isto irá prejudicar a capacidade de perfusão sistêmica e a dilatação mediada por fluxo durante exercício²⁵, comprometendo a irrigação do músculo esquelético e consequentemente diminuindo a entrega de oxigênio, nutrientes e a retirada de resíduos metabólicos. Essa condição pode contribuir para uma menor tolerância ao esforço, por antecipar o processo de fadiga.

Adaptação do Músculo Esquelético ao Treinamento de Força

O tecido muscular esquelético é extremamente adaptável e capaz de modificar tanto sua estrutura quanto atividade metabólica em resposta a perturbações a homeostase¹⁰. A base para a ocorrência dessas adaptações é a capacidade do músculo esquelético de responder a diferentes estímulos (mecânicos e metabólicos) e ativar vias de sinalização intracelular e nuclear, culminando na ativação e/ou repressão de genes específicos. Estes genes irão determinar a expressão ou inibição da transcrição, tradução e síntese de proteínas com papéis estruturais e metabólicos³⁵. A longo prazo, as proteínas sintetizadas irão se acumular resultando em aumento do conteúdo, tanto de proteínas contráteis quanto de enzimas, que serão responsáveis pelo remodelamento estrutural e ajustes funcionais característicos da adaptação do músculo esquelético ao TF³⁵.

Para além das modificações locais, o músculo esquelético também tem se mostrado capaz de se comunicar com outros tecidos e modificar seu funcionamento, influenciando toda a atividade metabólica do organismo. Essa comunicação inter-tecidos se dá através da liberação de moléculas sinalizadoras estimuladas pela contração muscular conhecidas como miocinas (citocinas ou peptídeos sintetizados e liberados pelo músculo esquelético), que atuam de forma autócrina, parácrina e endócrina¹².

Assim, o TF se mostra um importante estímulo capaz de induzir as adaptações morfofuncionais do próprio músculo esquelético e na homeostase geral do organismo^{35,36}.

Treinamento de Força Pós COVID-19

Dada a importância do músculo esquelético para a capacidade funcional e saúde metabólica, alguns trabalhos já têm se utilizado do TF (musculação) com objetivo de reverter ou mitigar os impactos negativos da COVID longa sobre este órgão e os resultados são promissores^{30,37,38}.

Jimeno-Almazán et al., 2022, conduziram um estudo com indivíduos recuperados de COVID-19 leve, que não necessitaram de internação, aplicando um protocolo de 8 semanas de treinamento de força (TF), duas vezes por semana. O programa incluiu quatro exercícios (supino, agachamento, levantamento terra e remada deitado) com 3 séries de 8 repetições a 50% de 1 repetição máxima. Ao final, observou-se aumento de força nos testes de sentar e levantar (-1,5 segundos) e na velocidade de execução do supino e meio agachamento (+0,6 m/s e +0,12 m/s, respectivamente), além de redução na percepção de fadiga³⁷.

Gobbi et al., 2021, avaliaram a efetividade do treinamento de força (TF) em indivíduos pós-COVID, com e sem sarcopenia. Foram selecionados 34 participantes, sendo 20 diagnosticados com sarcopenia e 11 com histórico de internação em UTI. O programa consistiu em 1-3 séries de 8-12 repetições, com 2 minutos de descanso entre as séries, realizado 6 vezes por semana, totalizando 45 minutos por sessão. Tanto os indivíduos sarcopênicos quanto os não sarcopênicos apresentaram melhorias, como aumento na força de preensão manual (19,71% vs. 3,89%) e redução do tempo no teste de sentar e levantar (-26,86% vs. -31,29%)³⁰.

Nambi et al., 2022, investigaram o treinamento de força (TF) em homens idosos (60-80 anos) pós-COVID, comparando dois programas concorrentes: TF com aeróbico de baixa e alta intensidade, por 8 semanas, 4 vezes por semana. O protocolo incluiu 3 séries de 10 repetições máximas com 1 minuto de descanso. Após o programa, houve aumento na área de secção transversa dos músculos do braço (5,3% vs. 4,8%), coxa (7,8%) e panturrilha (10,1% vs. 10,3%), além de melhora na qualidade de vida³⁸. O TF inibe vias catabólicas (MURF-1, Miostatina, Atrogin-1, FoxO1) e ativa a via IGF-1-Akt-mTOR, promovendo síntese proteica e preservação muscular, essenciais na COVID longa³⁵.

A liberação de IL-6 anti-inflamatória induzida pelo exercício também se apresenta como uma via possível para o combate a perda de massa muscular na COVID longa, já que esse

processo é induzido principalmente pela condição inflamatória existente³. Podemos pensar nas seguintes vias de atuação para a IL-6 no tratamento da COVID longa: (1) inibição de TNF- α , (2) inibição de IL-1 e liberação de IL-10. A inibição de TNF- α irá contribuir impedindo a sinalização inflamatória e catabólica ativada por esta molécula (TNF- α -NF- κ B-MURF-1)³⁶, impedindo que ela iniba a sinalização para síntese proteica (TNF- α -IRS-1-Akt)³⁵. A liberação de IL-1ra pode contribuir se opondo a atividade inflamatória de IL-1 β e a liberação de IL-10, por sua vez, pode ajudar a conter o quadro inflamatório inibindo as citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , -1 β , TNF- α , IL-8 e MIP-1 α ³². Além disso, o papel metabólico de IL-6 no controle glicêmico e na translocação de GLUT-4 independente de insulina pode contribuir para a melhora da resistência à insulina causada pelo excesso de Angiotensina II na COVID³⁶.

Apesar dos benefícios promovidos pelo TF no pós-COVID, é importante salientar a elevada concentração de TNF- α após a realização de exercícios extenuantes, como por exemplo ações musculares excêntricas muito intensas. Esta elevação de TNF- α é induzida pelo dano tecidual causado pelo exercício e numa condição pós-COVID pode agravar a inflamação já existente. Com relação ao fator NF- κ B, os autores salientam o aumento de sua atividade em resposta ao exercício agudo mais intenso, enquanto o exercício crônico parece diminuir a atividade de NF- κ B e prevenir a degradação de proteínas musculares.

Considerações Finais

A COVID longa afeta diversos sistemas, incluindo o tecido muscular esquelético, prejudicando a saúde metabólica e a capacidade funcional dos indivíduos. O treinamento de força (TF) tem se mostrado uma abordagem eficaz para reduzir esses danos musculares causados pela COVID-19. Este estudo destacou possíveis vias de sinalização envolvidas na recuperação muscular na COVID longa, incluindo a inibição de vias catabólicas (MURF-1, Atrogin-1, FoxO) e a ativação de vias anabólicas (IGF-1-Akt-mTOR), essenciais para a recuperação da massa muscular. Além disso, o TF induz a sinalização anti-inflamatória, mediada por citocinas como IL-6, IL-10 e IL-1ra, ajudando a reduzir a inflamação e a sinalização catabólica exacerbada por TNF- α -NF- κ B, bem como na redução de citocinas pró-inflamatórias. Os estudos elencados nessa revisão demonstraram que o TF melhora significativamente a capacidade funcional em indivíduos com COVID longa. No entanto, é crucial manipular adequadamente as variáveis do treinamento, pois exercícios de alta intensidade (ex: >80% de 1RM) podem induzir respostas inflamatórias indesejáveis nesse

contexto. Embora este trabalho forneça uma base teórica, são necessários ensaios clínicos randomizados para compreender melhor os efeitos fisiológicos do TF na COVID longa.

Referências

1. Post COVID-19 Condition (Long COVID). Post COVID-19 Condition (Long COVID). 2022. p. 2021.
2. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020;102(14):1197–204.
3. Montes-Ibarra M, Oliveira CLP, Orsso CE, Landi F, Marzetti E, Prado CM. The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. *Clin Geriatr Med*. 2022 1;38(3):545–57.
4. Daynes, E, Baldwin MM, Annals M, Gardiner N, Chaplin E, Ward S, Greening NJ, Evans RA, Singh SJ. *ERJ open research*, 2024; 10(4):89.
5. Kouhpayeh S, Shariati L, Boshtam M, Rahimmanesh I, Mirian M, Esmaeili Y, et al. The Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis, Conventional and Nanomedicine Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021 21;22(11):5438.
6. Shang J, Du L, Han N, Lv D, Wang J, Yang H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 for physicians: Molecular characteristics and host immunity. *Mol Med Rep*. 2021; 23: 262.
7. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021; 49(2): 199–213.
8. SENAPATI S, BANERJEE P, BHAGAVATULA S, KUSHWAHA PP, KUMAR S. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet*. 2021; 25: 12.
9. Zhu C, He G, Yin Q, Zeng L, Ye X, Shi Y, et al. Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *J Med Virol*. 2021; 14: 5729–41.
10. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 11: 233.
11. Lee SJ, Kim YJ, Ahn DG. Distinct Molecular Mechanisms Characterizing Pathogenesis of SARS-CoV-2. *J Microbiol Biotechnol*. 2022; 32(9): 1073–85.
12. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2): 281–292.
13. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020; 52(5): 731–3.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–280.
15. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 25: 10.
16. Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, et al. COVID-19 Mechanisms in the Human Body—What We Know So Far. *Front Immunol*. 2021; 12.
17. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021;18(3): 754–71.
18. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 581(7807): 221–4.

19. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2021; 150: 104673.
20. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(3):.
21. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021; 13(4): 700.
22. Mahmoudi S, Dehkordi MM, Asgarshamsi MH. The effect of various compounds on the COVID mechanisms, from chemical to molecular aspects. *Biophys Chem.* 2022; 288: 106824.
23. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1): 250–6.
24. Li F, Li J, Wang PH, Yang N, Huang J, Ou J, et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2021; 1867(12): 166260.
25. Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, Gerrits KHL, van der Schaaf M, van den Borst B, et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13(1): 11–22.
26. Yamamoto K, Takeshita H, Rakugi H. ACE2, angiotensin 1-7 and skeletal muscle: review in the era of COVID-19. *Clin Sci.* 2020; 134(22): 3047–62.
27. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022; 54(1): 1473–87.
28. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021; 374: 1648.
29. Paneroni M, Simonelli C, Saleri M, Bertacchini L, Venturelli M, Troosters T, et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil .* 2021; 100(2): 105–9.
30. Gobbi M, Bezzoli E, Ismelli F, Trotti G, Cortellezzi S, Meneguzzo F, et al. Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients. *J Clin Med.* 2021; 10(23): 5623.
31. Ali AM, Kunugi H. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. *Medicina.* 2021; 57(4): 372.
32. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98(4): 1154–62.
33. Pescaru CC, Marițescu A, Costin EO, Trăilă D, Marc MS, Trușculescu AA, et al. The Effects of COVID-19 on Skeletal Muscles, Muscle Fatigue and Rehabilitation Programs Outcomes. *Medicina (B Aires).* 2022; 58(9): 1199.
34. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res.* 2021; 33(10): 2887–98.
35. Egan B, Zierath JR. Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metab.* 2013; 17(2): 162–84.
36. FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *The FASEB Journal.* 2002; 16(11): 1335–47.

37. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2022; 32(12): 1791–801.

38. Nambi G, Abdelbasset WK, Alrawaili SM, Elsayed SH, Verma A, Vellaiyan A, et al. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID-19 sarcopenia: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2022; 36(1): 59–68.