

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTO  
EDUCAÇÃO FÍSICA BACHARELADO**

VITOR SOUZA FABRES

**Treinamento de Força no tratamento da COVID longa: um  
olhar sobre o músculo esquelético.**

VITORIA-ES

2023

VITOR SOUZA FABRES

**Treinamento de Força no tratamento da COVID longa: um  
olhar sobre o músculo esquelético.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro de Educação Física e  
Desporto da Universidade Federal do Espírito  
Santo, como requisito final à obtenção do grau de  
Bacharel em Educação Física.

Orientador (a): Prof. Dr. Richard Diego  
Leite.

VITORIA-ES

2023

## **RESUMO**

A COVID-19 é uma doença causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2, que se espalhou por todo o mundo e levou a Organização Mundial da Saúde a declarar condição de pandemia no dia 11 de março de 2020. Além dos prejuízos causados pela infecção aguda, a COVID-19 pode se estender para uma condição crônica, que ficou conhecida como síndrome pós-COVID ou COVID longa. Nesta condição, que se caracteriza principalmente por um perfil inflamatório sistêmico, diversos tecidos podem ser afetados, dentre eles o músculo esquelético, resultando em perda de massa muscular e força. Sob esta perspectiva, este trabalho buscou descrever as vias de ação celular e molecular por trás dos prejuízos causados pela COVID-19 e COVID Longa, e as vias de ação celular e molecular responsáveis pela adaptação positiva em resposta ao Treinamento de Força, em ambos os casos focando no músculo esquelético. Isto, com o objetivo de estabelecer relações que possam embasar do ponto de vista teórico conceitual a utilização do Treinamento de Força no tratamento da COVID longa.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>ESTRUTURA DO SARS-COV-2</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>PROTEÍNA SPIKE</b> .....	<b>8</b>
<b>6</b>	<b>MECANISMO DE ENTRADA</b> .....	<b>9</b>
<b>7</b>	<b>PATOGÊNESE</b> .....	<b>10</b>
<b>7.1</b>	<b>COVID-19 e disfunção do sistema renina-angiotensina</b> .....	<b>11</b>
<b>7.2</b>	<b>Tempestade de citocinas</b> .....	<b>12</b>
<b>7.3</b>	<b>Dano mitocondrial e estresse oxidativo</b> .....	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>COVID LONGA E MÚSCULO ESQUELÉTICO (ME)</b> .....	<b>14</b>
<b>8.1</b>	<b>Inflamação na COVID longa e perda de massa muscular</b> .....	<b>15</b>
<b>8.2</b>	<b>Sistema renina-angiotensina na COVID longa e prejuízos ao músculo esquelético</b> .....	<b>16</b>
<b>8.3</b>	<b>Dano mitocondrial</b> .....	<b>17</b>
<b>9</b>	<b>ADAPTAÇÃO DO ME AO TREINAMENTO DE FORÇA (TF)</b> .....	<b>18</b>
<b>9.1</b>	<b>Modificações na expressão gênica, tradução de mRNA e síntese proteica em resposta ao TF</b> .....	<b>19</b>
<b>9.2</b>	<b>Miocinas, função endócrina do ME e o papel anti-inflamatório do exercício</b> .....	<b>20</b>
<b>10</b>	<b>TREINAMENTO DE FORÇA PÓS-COVID (DISCUSSÃO)</b> .....	<b>22</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>24</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No dia 11 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre um surto de pneumonia ocorrendo na cidade de *Wuhan*, província de *Hubei*, na República Popular da China. Uma semana depois, no dia 7 de janeiro de 2020, foi identificado que se tratava da propagação de uma nova cepa de coronavírus. Este vírus é conhecido como *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), o agente causador da *coronavírus disease 2019* (COVID-19) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). A alta transmissibilidade apresentada por esta cepa e sua rápida disseminação por vários países levou a OMS a declarar estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional no dia 30 de janeiro de 2020. Infelizmente, a propagação mundial do vírus não pode ser contida, sendo em 11 de março de 2020, oficialmente declarada pela OMS a condição de pandemia da COVID-19 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023; “Histórico Da Pandemia De COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana Da Saúde”, [s.d.]). Até novembro de 2023, já foram confirmados mais de setecentos milhões de infecções e quase sete milhões de mortes causadas pela COVID-19 em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

O principal veículo de transmissão do SARS-CoV-2, são as gotículas originárias do trato respiratório e a transmissão pode ocorrer tanto por contato direto (pessoa a pessoa) quanto indireto (contato com pertences compartilhados) (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020). Ao invadir o organismo as principais vias de entrada do vírus na célula são: (1) endocitose ou (2) a fusão de membrana. Estes processos são mediados pelo receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente na membrana celular do hospedeiro, e pela protease serina transmembrana 2 (TMPRSS2) (KOUHPAYEH et al., 2021). O SARS-CoV-2 se utiliza de uma proteína viral específica, a proteína *Spike*, para se ligar ao receptor de membrana ECA2 e gerar o sinal peptídico que permite a fusão das membranas virais e da célula hospedeira, liberando de RNA viral no citoplasma (DISSER et al., 2020; KOUHPAYEH et al., 2021). Ali, o RNA viral se utiliza da maquinaria intracelular para sua replicação e a tradução de proteínas virais, que por sua vez permitiram a montagem de vírions. Ao serem liberados via exocitose, os vírions e proteínas virais irão interagir com proteínas celulares em diversos tecidos e sistemas causando

prejuízos as suas funções. O desequilíbrio no desempenho dessas funções fundamentais leva ao mal funcionamento de toda a célula, podendo causar a apoptose (DISSER et al., 2020). Este processo irá contribuir com a disfunção do tecido e inflamação local, culminando no desenvolvimento dos sintomas da infecção.

A gravidade da infecção aguda causada pelo SARS-CoV-2 pode ser categorizada em 3 grupos: suave, severo e crítico (DISSER et al., 2020). O enquadramento do paciente em cada um desses grupos leva em consideração sintomas específicos, principalmente o grau de debilidade do sistema respiratório e a necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo e ventilação mecânica (DISSER et al., 2020). Contudo, devido ao fato de a grande maioria (mais de 80%) dos sobreviventes da COVID-19 apresentarem pelo menos 1 sintoma crônico, a OMS decidiu criar uma definição de caso clínico para enquadrar a condição de persistência de sintomas pós infecção aguda da COVID-19 (MONTES-IBARRA et al., 2022). Esta condição, conhecida como COVID longa, abrange uma ampla variedade de sinais e sintomas que se manifestam em diferentes tecidos e sistemas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a COVID longa pode ser definida como: "continuação ou desenvolvimento de novos sintomas dentro de 3 meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2, com duração por pelo menos 2 meses, não podendo ser explicados por um diagnóstico alternativo" (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Evidências científicas demonstram que mais de 60% dos indivíduos com COVID longa relataram fadiga, menor mobilidade e fraqueza (MONTES-IBARRA et al., 2022). Também já foi relatado uma alta prevalência de fraqueza muscular esquelética e baixo desempenho físico em sobreviventes de COVID-19 que não apresentavam problemas musculoesqueléticos anteriormente a infecção (MONTES-IBARRA et al., 2022). Dentre os sintomas da COVID longa que se manifestam no ME, é possível identificar: mialgias, perda de massa muscular, perda de mobilidade, de força e resistência muscular (DISSER et al., 2020; MONTES-IBARRA et al., 2022). Esses dados explicitam a magnitude do impacto negativo da COVID longa na saúde e capacidade funcional dos sobreviventes da infecção aguda devido aos prejuízos causados ao músculo esquelético (ME). Os fatores que contribuem para o prejuízo muscular causado pela COVID-19 e COVID longa incluem: inflamação, distúrbios eletrolíticos, miopatia do doente crítico, drogas (por exemplo, corticosteroides) e hipóxia (MONTES-IBARRA et al., 2022). Dentre todos os mecanismos citados, a

inflamação sistêmica, sustentada pelo aumento dos níveis sanguíneos de moléculas como interferon gama (IFN- $\gamma$ ), proteína C-reativa, interleucina (IL) IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), é tida como o principal fator associado ao dano muscular durante a COVID-19 (DISSER et al., 2020; MONTES-IBARRA et al., 2022). Esses marcadores inflamatórios, persistentes em pessoas com a sintomatologia da COVID longa, 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 (DISSER et al., 2020; MONTES-IBARRA et al., 2022).

O ME é um tecido altamente adaptável, capaz de responder positivamente a uma variedade de estímulos mecânicos e metabólicos, dentre os quais podemos destacar o treinamento de força (TF) (FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008; COFFEY; HAWLEY, 2007; PHILLIPS, 2009). Este, pode induzir modificações morfofuncionais no ME como aumento da área de secção transversa e sua capacidade de geração de força, com a magnitude destas modificações sendo dependente da manipulação das variáveis agudas do treinamento como frequência, volume e intensidade (PHILLIPS, 2009; CAMERA; SMILES; HAWLEY, 2016). Para além de ser um órgão que atua na manutenção da postura, equilíbrio e possibilita a locomoção, o ME também é um órgão sinalizador, especialmente durante a atividade contrátil (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020). Quando em atividade, o ME sintetiza e libera moléculas que são chamadas conjuntamente de miocinas. Estas moléculas exercem ação autócrinas, parácrinas e endócrina, permitindo a comunicação do ME com outros tecidos, modulando funções metabólicas a nível celular e sistêmico (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020). Dentre as principais moléculas liberadas pelo ME neste processo podemos citar: as interleucinas (IL)-1B, IL-6, IL-8; o PGC-1a; e a Irisina (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020).

Sob esta perspectiva, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura buscando descrever os principais mecanismos de ação celular e molecular da COVID-19 e do TF, com foco no efeito destes sobre o ME. Isto, com o intuito de encontrar relações entre esses mecanismos de ação, que permitam embasar cientificamente a proposta do TF no tratamento dos prejuízos causados ao ME pela COVID longa.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Estabelecer relações entre os mecanismos de ação, a nível celular e molecular, da COVID-19 e do treinamento de força sobre o músculo esquelético.

### 2.2 Objetivos específicos

- Apontar os principais mecanismos de ação celular e molecular da COVID-19.
- Descrever as bases celulares e moleculares da COVID longa relacionada ao músculo esquelético.
- Descrever as bases celulares e moleculares da adaptação do músculo esquelético ao Treinamento de Força.
- Relacionar os mecanismos de ação do Treinamento de Força e da COVID longa sobre o músculo esquelético.

## 3 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 Treinamento de Força (TF) sobre o músculo esquelético (ME). O primeiro passo foi a identificação de estudos atuais por meio de uma pesquisa científica on-line, utilizando a base de dados *PubMed*. Foram utilizadas combinações dos seguintes termos em inglês: *resistance trainig, 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 sendo de um recorte temporal de 2020 a 2022 e os relacionados ao treinamento de força, de um recorte temporal de 2005 a 2022. Também foram adicionados artigos encontrados por referência cruzada.

## 4 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' (*untanslated region/UTR*), contendo 14 quadros de leitura aberta (*open read frames, ORFs*) (KOUHPAYEH et al., 2021). No terminal 5' estão contidos OFR1a e ORF1ab/b, que codificam as poliproteínas (pp) pp1a e pp1ab. Estas duas poliproteínas serão clivadas em diferentes regiões pelas proteases cisteína protease 3C (3CLPro) e

protease semelhante à papaína (PLpro), para dar origem a 16 proteínas não estruturais (MAHMOUDI; DEHKORDI; ASGARSHAMSI, 2022). O terminal 3' contém os genes S, E, M e N que codificam as quatro proteínas responsáveis pela conformação estrutural do vírus (KOUHPAYEH et al., 2021, SHANG et al., 2021). 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 hospedeira (SHANG et al., 2021; SENAPATI et al., 2021; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020; ZHU et al., 2021). Por estar envolvida nas funções citadas acima a proteína Spike se torna um ponto central na infectividade, replicação e patogênese do SARS-CoV-2.

## 5 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 (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020; ZHU et al., 2021). 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 viral (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020). A subunidade S1 é composta pelo domínio do peptídeo sinalizador, domínio de ligação ao receptor (*RBD*) e subdomínios 1 e 2 (SD1 e SD2) (ZHANG, Qianqian et al., 2021). 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 (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020; ZHU et al., 2021). 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 (KOUHPAYEH et al., 2021; ZHANG et al., 2021; ZHU et al., 2021).

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) (LEE; KIM; AHN, 2022; ZHANG, Qianqian et al., 2021; WALLS et al., 2020). Esta inserção é chamada de sítio de clivagem multibásico por conter vários resíduos de arginina (LEE; KIM; AHN, 2022; ZHANG, Qianqian et al., 2021).

## 6 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 (KOUHPAYEH et al., 2021; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020). A ECA2, *TMPRSS2* e a protease Furina são as principais proteínas do hospedeiro envolvidas na entrada viral (HIRANO; MURAKAMI, 2020; HOFFMANN et al., 2020). As Catepsinas B e L se mostram de maior relevância para a entrada viral via endocitose (HIRANO; MURAKAMI, 2020; HOFFMANN et al., 2020).

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 CTD-1s assume sua posição “para cima”, expõe seu RBD, permitindo a interação entre proteína *Spike* e o ECA2 (WALLS et al., 2020; WANG, Mei-Yue et al., 2020; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020; ZHANG, Qianqian et al., 2021). 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 *Spike* (ZHANG, Qianqian et al., 2021). 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-19 (ZHANG, Qianqian et al., 2021; ZHU et al., 2021). 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 TMPRSS2 (LEE; KIM; AHN, 2022; ZHANG, Qianqian et al., 2021). 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 (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2020; KUMAR, Ashutosh et al., 2021; ZHANG, Qianqian et al., 2021; ZHU et al., 2021). Uma vez no citoplasma, o RNA viral utiliza da maquinaria celular do hospedeiro para induzir a síntese de novas partículas virais e se replicar (ZHANG, Qianqian et al., 2021).

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 (SALIAN et al., 2021; WANG, Mei-Yue et al., 2020; ZHANG, Qianqian et al., 2021; ZHU et al., 2021).

Na ausência de TMPRSS2 suficiente para mediar a entrada viral, as Catepsinas L e B serão responsáveis por clivar a proteína *Spike*, iniciando o processo de entrada viral via endocitose (LEE; KIM; AHN, 2022; ZHANG, Qianqian et al., 2021).

## **7 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 (DISSER et al., 2020; KOUHPAYEH et al., 2021). 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 macrovasculares, e inflamação sistêmica (SHANG, Jin et al., 2021).

Dentre os fatores citados, a inflamação sistêmica, caracterizada pela tempestade de citocinas, e a disfunção do sistema renina-angiotensina 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 (KUMAR et al., 2021; KOUHPAYEH et al., 2021; CHOUDHARY et al., 2020).

### 7.1 COVID-19 e disfunção do sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina (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 enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A manutenção do bom funcionamento do SRA acontece baseada no seguinte mecanismo: O receptor 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 (HIRANO; MURAKAMI, 2020; KUMAR et al., 2021; KOUHPAYEH et al., 2021). O receptor 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 sistema (KUMAR et al., 2021; SENAPATI et al., 2021).

O processo de entrada do SARS-CoV-2 pode prejudicar o funcionamento do sistema renina-angiotensina de duas formas: (1) *down-regulation* de receptores da membrana celular e (2) por competição (referencia). 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 (HIRANO; MURAKAMI, 2020; KUMAR et al., 2021; KOUHPAYEH et al., 2021). 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) (RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). O conseqüente 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 (KUMAR, Ashutosh

et al., 2021; SILVA ANDRADE et al., 2021). 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.

## 7.2 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 (KOUHPAYEH et al., 2021; KUMAR, Ashutosh et al., 2021). Contudo, uma hiperativação de resposta de citocinas pode causar recrutamento descontrolado do sistema imune, impondo danos a tecidos saudáveis e prejudicando a funcionalidade do organismo (SHANG, Jin et al., 2021). Uma característica patogênica marcante da COVID-19, diretamente relacionada a gravidade da doença, é a ocorrência da “tempestade de citocinas” (RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). 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 infecção (MAHMOUDI; DEHKORDI; ASGARSHAMSI, 2022).

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), Tool-like receptores (TLR)-3, TLR-7 e TLR-8, e receptores de reconhecimento padrão (*PRRs*) endossomais (LEE; KIM; AHN, 2022). 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-κB*) (LEE; KIM; AHN, 2022; SILVA ANDRADE et al., 2021). Esses fatores, por sua vez, serão responsáveis por induzir a síntese e liberação de interferons (IFNs) e citocinas pró-inflamatórias (HIRANO; MURAKAMI, 2020; KUMAR, Ashutosh et al., 2021; SHANG, Jin et al., 2021).

Contudo, uma das explicações para a alta infectividade do SARS-CoV-2 é a sua capacidade de se evadir do sistema imune do hospedeiro (LEE; KIM; AHN, 2022).

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 (KUMAR, Ashutosh et al., 2021; LEE; KIM; AHN, 2022; RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). 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/MDA5 (RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). 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 (KUMAR, Ashutosh et al., 2021; LEE; KIM; AHN, 2022; RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). 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-inflamatórias (KUMAR, Ashutosh et al., 2021).

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 citocinas (HIRANO; MURAKAMI, 2020). Dentre os principais marcadores envolvidos na tempestade de citocinas, podemos citar: interferons gama (IFN-g), interleucina (IL) IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), quimiocinas (motif C-C) ligante 2 (CCL2), proteína inflamatória de macrófagos 1-  $\alpha$  (MIP1- $\alpha$ ), proteína quimioattractante de monócitos 1 (MCP-1) e proteína C reativa (PCR) (DISSER et al., 2020; HU; HUANG; YIN, 2020; KUMAR et al., 2021; MONTES-IBARRA et al. 2022; SHANG, Jin et al., 2021).

HIRANO; MURAKAMI (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-a/STAT3. A infecção viral direta ativa NF- $\kappa$ 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-1 $\beta$ , IL-6 e NF- $\kappa$ B (KOUHPAYEH et al., 2021; RAMASAMY; SUBBIAN, 2021). A Ang II atua nesse processo como uma citocina pró-

inflamatória via AT1R. A ligação da Ang II ao AT1R ativa NF- $\kappa$ B e a desintegrina e metaloprotease 17 (ADAM17). Esta por sua vez ativa TNF- $\alpha$ , que também é um estimulador de NF- $\kappa$ 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 interleucina 6 (IL-6Ra) para a forma solúvel (sIL-6Ra) (HIRANO; MURAKAMI, 2020). 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  $\beta$ -receptor gp130 e consequente ativação da via *Janus Kinase* (JAK)/STAT3. A ativação de STAT3 e NF- $\kappa$ 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 *feed-back* positivo pró-inflamatório (HIRANO; MURAKAMI, 2020).

### **7.3 Dano mitocondrial e estresse oxidativo**

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-19 (HIRANO; MURAKAMI, 2020). 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 (LEE; KIM; AHN, 2022; KUMAR, Ashutosh et al., 2021). LI, Fei et al. (2021) demonstraram que a infecção por SARS-CoV-2 gera 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. Como consequência do dano celular causado, as respostas apoptótica e inflamatória são ativadas, sendo observado aumento dos níveis de sinalizadores inflamatórios como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (LI, Fei et al., 2021).

## **8 COVID LONGA E MÚSCULO ESQUELÉTICO (ME)**

Os sintomas da COVID longa podem se manifestar em diferentes sistemas fisiológicos dentre os quais se destaca o sistema musculo esquelético (CASTANARES-ZAPATERO et al., 2022; CROOK et al., 2021; SILVA ANDRADE et al., 2021). Andrade-Junior 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). Paneroni et al. (2020) 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) enquanto Gobbi et al. (2021) observaram prevalência de 58% para sarcopenia em pacientes pós-internação por COVID-19. Esses resultados evidenciam a magnitude dos prejuízos causados pela COVID-19 ao ME. Os principais sintomas de COVID longa relacionados ao ME são dor, perda de força e resistência muscular, redução da mobilidade, da massa muscular e fadiga crônica (ALI; KUNUGI, 2021; CASTANARES-ZAPATERO et al., 2022; DISSER et al., 2020; MONTES-IBARRA et al., 2022; TATE et al., 2022).

### **8.1 Inflamação na COVID longa e perda de massa muscular**

Abordando a fisiopatologia da COVID longa, MONTES-IBARRA et al. (2022) 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- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Estas citocinas 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 (ALI; KUNUGI, 2021; DISSER et al., 2020). 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 (ALI; KUNUGI, 2021; DISSER et al., 2020; MONTES-IBARRA et al., 2022; PESCARU; SOARES et al., 2022; YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI, 2020).

TNF- $\alpha$  pode prejudicar a sinalização anabólica de diferentes formas. A via de sinalização NF- $\kappa$ B-MURF-1 é ativada por TNF- $\alpha$  e resulta em indução da quebra de proteínas, contribuindo para a perda de massa muscular (SOARES et al., 2022). TNF- $\alpha$  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 esquelético (COFFEY; HAWLEY, 2007). TNF- $\alpha$ -NF- $\kappa$ B também induz redução da expressão gênica mitocondrial, prejudicando a capacidade oxidativa muscular (SOARES et al., 2022). As vias de sinalização citadas acima, atuando simultaneamente, irão prejudicar a capacidade de síntese de proteínas musculares, contribuindo tanto para a perda de massa (proteínas estruturais) quanto de capacidade metabólica (proteínas mitocondriais) muscular.

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 mecânica (PIOTROWICZ et al., 2021). Esses agravos demandam maior tempo de imobilização forçada e induzem inflamação, fatores importantes para a perda de massa muscular (PIOTROWICZ et al., 2021). Os efeitos inflamatórios multissistêmico da IL-6 prejudicam tanto a capacidade metabólica do ME quando a conexão neuromuscular, reduzindo a tolerância ao esforço (SOARES et al., 2022). Individualmente cada fator citado a cima já seria responsável por prejuízos importantes ao ME, 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 ME na COVID longa, responsável por induz apoptose e fagocitose, além de reduzir a síntese proteica muscular (SOARES et al., 2022).

## **8.2 Sistema renina-angiotensina na COVID longa e prejuízos ao músculo esquelético**

Uma importante ação da AngII sobre o ME é a inibição da via IGF-1-Akt-mTOR, prejudicando a síntese proteica muscular que seria induzida pela ativação adequada dessa via sinalização (YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI, 2020). A AngII 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) (YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI, 2020). A Ang II também pode reduzir o anabolismo muscular por prejudicar captação periférica de glicose (YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI,

2020). Primeiramente, o efeito vasoconstritor da angiotensina II prejudica a microcirculação muscular, e conseqüentemente a entrega de glicose para o ME. Além disso, a ação da Ang II via receptor AT1 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 celular (YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI, 2020). 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 ME 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 (7.1. Disfunção do Sistema renina-angiotensina, pg. 12) 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 sarcopênico (YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI, 2020).

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 tecido (SOARES et al., 2022). Isto irá prejudicar a capacidade de perfusão sistêmica e a dilatação mediada por fluxo durante exercício (SOARES et al., 2022), comprometendo a irrigação do ME. Esta condição, por sua vez, irá diminuir a entrega de oxigênio, nutrientes e a retirada de resíduos metabólicos, antecipando o processo de fadiga.

### **8.3 Dano mitocondrial**

Os casos mais graves de COVID-19 podem ser relacionados com estresse mitocondrial no ME e o fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF-15) é uma evidência indireta dessa condição (SOARES et al., 2022). A menor expressão de PGC-1 $\alpha$  nos casos de miopatia do doente crítico indica menor biogênese mitocondrial (SOARES et al., 2022). Nessa condição, ocorrerá a alteração da relação ATP/AMP, ativando a via AMPK-FOXO3, um dos fatores responsáveis por induzir atrofia muscular (SOARES et al., 2022).

A produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) contribui para um *turn-over* proteico negativo devido aos seus efeitos celulares como por exemplo a inflamação mediada por NF-kB e dano mitocondrial. A produção de EROs também pode induzir a fibrose muscular por ativação do fator “transforming growth factor-  $\beta$ ” (TGF- $\beta$ ) e do fator de crescimento do tecido conjuntivo induzido por TGF- $\beta$  (YAMAMOTO; TAKESHITA; RAKUGI, 2020).

## **9 ADAPTAÇÃO DO ME AO TREINAMENTO DE FORÇA (TF)**

O tecido muscular esquelético é extremamente adaptável e capaz de modificar tanto sua estrutura quanto atividade metabólica em resposta a perturbações a homeostase (PHILLIPS, 2009). A base para a ocorrência dessas adaptações é a capacidade do ME de responder a diferentes estímulos (metabólicos e mecânicos) e ativar vias de sinalização intracelular que iram alcançar o núcleo, 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 metabólicos (COFFEY; HAWLEY, 2007). 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 ME ao TF (EGAN; ZIERATH, 2013).

Para além das modificações locais, o ME 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 conhecidas como miocinas (citocinas ou peptídeos sintetizados e liberados pelo ME). Estas moléculas são estimuladas pela contração muscular e atuam tanto de forma autócrina, como parácrina e endócrina (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020).

Nesse contexto, o TF se mostra um importante estímulo capaz de induzir as adaptações morfofuncionais do próprio ME e na homeostase geral do organismo (COFFEY; HAWLEY, 2007; MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020).

### 9.1 Modificações na expressão gênica, tradução de mRNA e síntese proteica em resposta ao TF.

Para que o processo de sinalização intracelular induzido pelo exercício se inicie é preciso que a atividade contrátil seja traduzida em uma informação específica para as células musculares. Essa tradução é feita por meio de moléculas de diferentes tipos que são chamadas conjuntamente de primeiros mensageiros. Coffey; Hawley (2007), destacam primeiros mensageiros importantes para as vias de adaptação do ME como estímulos mecânicos, sinais de cálcio, potencial REDOX e potencial de fosforilação. Esses sinais primários, por sua vez, irão ativar segundos mensageiros (quinasas e fosfatasas) que darão continuidade a cascata de sinalização. Um dos principais segundos mensageiros ativados para o remodelamento estrutural do ME é o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) (COFFEY; HAWLEY, 2007).

O IGF-1 se utiliza do intermediário Akt e seus alvos moleculares para dar sequência a sua cascata de sinalização, alcançando o núcleo para sinalizar a síntese proteica. Outra ação importante de IGF-1 é a ativação de células satélites, que serão responsáveis pelo processo de adição de mionúcleos a fibra muscular. Os mionúcleos adicionais fornecerão maior conteúdo de DNA, possibilitando maior capacidade de síntese proteica, contribuindo para o processo de recuperação e hipertrofia muscular (FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008).

Um dos alvos moleculares de Akt fortemente correlacionado com a hipertrofia muscular é a proteína quinase alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (COFFEY; HAWLEY, 2007). O eixo IGF-1-Akt-mTOR e a consequente via de sinalização ativada serão responsáveis pela ativação da iniciação de tradução gênica e aumento do conteúdo proteico ribossomal, contribuindo para a hipertrofia muscular. Os principais alvos “*down-stream*” de mTOR são: p70s6k, 4E-BP1, eIF4E (COFFEY; HAWLEY, 2007). P70s6k e seus substratos contribuem para a síntese de proteínas musculares em diferentes momentos do processo de tradução de proteínas e também parece regular a biogênese ribossomal (CAMERA; SMILES; HAWLEY, 2016). O aumento da biogênese ribossomal dará ao músculo maior maquinário para a tradução de proteínas, potencializando a capacidade de síntese proteica. A fosforilação de P70s6k parece responder de forma diretamente proporcional a intensidade do exercício resistido, com contrações excêntricas máximas induzindo maior fosforilação desta

molécula do que ações concêntricas de mesma intensidade (CAMERA; SMILES; HAWLEY, 2016).

Além de contribuir para a sinalização da síntese proteica, Akt também atua de forma permissiva, impedindo sua inibição. A inibição de TSC2 é uma das vias utilizadas para isso (COFFEY; HAWLEY, 2007). Esta ação, que pode acontecer por diferentes vias (inibição da ativação por AMPK, fosforilação direta por Akt, fosforilação por ERK1/2), impede que TSC2 se ligue a mTOR e a iniba, permitindo a sinalização adequada para a síntese proteica (FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008). Akt também fosforila GSK3 $\beta$ , impedindo a inibição do fator eucariótico de iniciação 2b (eIF-2b). Ao fosforilar o fator de transcrição nuclear FoxO, através de fosfatidilinositol-3-kinase (PI3K), Akt provoca a remoção deste fator do núcleo para o citoplasma, inibindo sua atividade e protegendo o ME da atrofia (COFFEY; HAWLEY, 2007). Isto porque FoxO1 é um fator nuclear que inibe a atividade de mTOR através da redução de seu conteúdo e de sua fosforilação. Além disso, FoxO aumenta a concentração de 4E-BP1, e quando ativado no núcleo, ativa genes responsáveis por degradação de proteínas contráteis (COFFEY; HAWLEY, 2007; FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008). Para além das vias citadas acima, Coffey; Hawley (2007) destacam como o treinamento de força gera fosforilação de 4E-BP1 impedindo a inibição do fator de iniciação eIF-4E. Toda essa modificação do perfil molecular induzida pelo TF contribuirá tanto para o aumento da síntese proteica quanto para a inibição da degradação, favorecendo o ganho de massa muscular (COFFEY; HAWLEY, 2007).

## **9.2 Miocinas, função endócrina do ME e o papel anti-inflamatório do exercício.**

Além de suas funções na manutenção da postura e produção de movimento, o músculo estriado esquelético também apresenta uma função endócrina, com sua atividade secretória sendo bastante estimulada pela atividade contrátil, como ocorre na realização de exercícios de força (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020).

A IL-6 é uma miocina reconhecidamente estimulada pela contração muscular (CHAN et al., 2004; PETERSEN, PEDERSEN (2005). Algumas características importantes da resposta de IL-6 ao exercício são (1) a relação direta com o volume muscular envolvido; (2) a intensidade, duração do exercício e status de treinamento

influenciam na magnitude da resposta e (3) a liberação de IL-6 induzida pelo exercício não se relaciona com dano tecidual, infiltração de macrófagos e com modificações na concentração de TNF- $\alpha$ , indicando a ativação por via independente de inflamação (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Na inflamação, a liberação de IL-6 está sob controle da via do substrato p-65 do fator NF- $\kappa$ B, enquanto no contexto do exercício este controle é feito pela via da quinase terminal c-jun (JNK), responsável por sinalizar para o fator de transcrição AP-1, induzindo a liberação de IL-6 (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020). Outra potencial via de ativação da IL-6 em resposta ao exercício é a proteína quinase mitogênica ativada p38 (p38MAPK), uma proteína quinase responsiva ao estresse que é ativada pela redução na disponibilidade de energia causada pela contração muscular (FEBBRAIO, MARK A.; PEDERSEN, 2002). Não só a liberação de IL-6 induzida pelo exercício acontece de forma independente de inflamação, como exerce papel anti-inflamatório através da inibição significativa do fator TNF- $\alpha$  (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020). Além disso, IL-6 também induz a liberação da citocina anti-inflamatória IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), contribuindo para a redução da inflamação (PETERSEN; PEDERSEN, 2005, SCURATI et al., 2022). O IL-1ra atua como competidor, impedindo que IL-1 ative uma sinalização inflamatória (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). A IL-6 liberada durante o exercício também auxilia no controle glicêmico para o suprimento da demanda energética imposta pelo trabalho muscular. Esta função é exercida através da inibição da enzima glicogênio-sintase e aumento da atividade de glicogênio-fosforilase, estimulando a produção de glicose hepática (FEBBRAIO, MARK A.; PEDERSEN, 2002). A liberação de IL-6 também se relaciona com maior capacidade de captação de glicose pelo ME, sugerindo uma participação no processo de translocação de GLUT-4 de forma independente de insulina (FEBBRAIO, MARK A.; PEDERSEN, 2002). Em conjunto, estas ações da IL-6 inibem a sinalização inflamatória, aumentam a disponibilidade de glicose e a capacidade de captação deste substrato energético pelo ME, contribuindo para uma maior capacidade de realização de trabalho.

Outra citocina estimulada pelo exercício com efeito anti-inflamatório é a IL-10, que atua na inibição de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 e proteína inflamatória de macrófagos (MIP)1- $\alpha$  (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). IL-10 pode exercer esse efeito inibitório tanto por inibir a transcrição dos genes, quanto

por mecanismos pós-transcricionais, como a degradação dos mRNAs correspondentes as citocinas pró-inflamatórias mencionadas (PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

## 10 TREINAMENTO DE FORÇA NO PÓS-COVID (DISCUSSÃO)

Dada a importância do ME para a capacidade funcional e saúde metabólica, alguns trabalhos já têm se utilizado do TF com objetivo de reverter ou mitigar os impactos negativos da COVID longa sobre este órgão e os resultados são promissores (GOBBI et al., 2021; JIMENO-ALMAZÁN et al., 2022; NAMBI et al., 2021).

Jimeno-Almazán et al. (2022), trabalhando com indivíduos recuperados de COVID-19 suave (não necessitaram internação para tratamento), aplicaram um protocolo de 8 semanas de TF, 2 vezes por semana. Foram realizados 4 exercícios (supino, agachamento, levantamento terra, remada deitado) com 3 séries de 8 repetições com 50% de 1 repetição máxima. Ao final da intervenção, foi observado aumento de força através dos parâmetros *sit-to-stand test* (-1.5 segundos) e velocidade de execução no supino e no meio agachamento com 50% de 1 repetição máxima (+0,6 m/s, + 0,12 m/s respectivamente), além de menor percepção de fadiga. Gobbi et al., 2021, estudaram a efetividade do TF no pós-COVID com indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos. Foram selecionados 34 indivíduos, dos quais 20 diagnosticados com sarcopenia e 11 foram internados em unidade de tratamento intensivo. A participação no programa durou em média 28 dias, consistindo de 1-3 séries de 8-12 repetições com 2' de recuperação entre séries (volume alvo semanal: 6/semana, 45 min). Tanto os indivíduos sarcopênicos (S) quanto não-sarcopênicos (NS) melhoraram parâmetros como aumento na força de preensão manual (19,71% S e 3,89% NS) e redução de tempo no teste "timed up-and-go" (-26,86% S e -31,29% NS). Nambi et al. (2021), também estudaram TF no pós-COVID com homens idosos (60-80 anos de idade). Foram aplicados dois programas de treinamento concorrente (TF+aeróbico de baixa intensidade e TF+aeróbico de alta intensidade) por 8 semanas, 4 vezes por semana. O protocolo consistiu em 3 séries de 10 repetições máximas com 1 minuto de recuperação entre séries. Após a participação no programa, os indivíduos apresentaram aumento da área de secção transversa dos músculos do braço (5,3%, 4,8%), da coxa (7,8%, 7,8%) e da panturrilha (10,1%, 10,3%), além de melhora na percepção de qualidade de vida.

Contudo, mais do que observar a eficácia do TF como componente no tratamento da COVID longa, é importante compreender os mecanismos celulares e moleculares por trás dos resultados encontrados nos ensaios clínicos mais recentes.

A inibição de vias catabólicas e aumento da sinalização de síntese proteica induzida pelo TF se faz necessário na COVID longa já que a perda de força e massa muscular é muito presente nesta condição. A inibição de *muscle RING-finger protein-1* (MURF-1), Miostatina, Atrogin-1, “*muscle-specific atrophy F box*” (MAFBx) e FoxO1 (COFFEY; HAWLEY, 2007; SCURATI et al., 2022) irá se opor a ativação dessas vias sinalizadoras de atrofia induzida por TNF- $\alpha$  e AngII, ajudando a conter a perda de massa muscular. Por outro lado, a ativação da via IGF-1-Akt-mTOR irá sinalizar para os processos de iniciação de tração de mRNA, síntese proteica e ativação de células satélites, contribuindo para o ganho de massa muscular (COFFEY; HAWLEY, 2007).

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 existente (MONTES-IBARRA et al., 2022). Podemos pensar nas seguintes vias de atuação para a IL-6 no tratamento da COVID longa: (1) inibição de TNF- $\alpha$ , (2) inibição de IL-1 e liberação de IL-10. A inibição de TNF- $\alpha$  irá contribuir impedindo a sinalização inflamatória e catabólica ativada por esta molécula (TNF- $\alpha$ -NF- $\kappa$ B-MURF-1) (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020) e impedindo que ela iniba a sinalização para síntese proteica (TNF- $\alpha$ -IRS-1-Akt) (COFFEY; HAWLEY, 2007). A liberação de IL-1ra irá contribuir se opondo a atividade inflamatória de IL-1 $\beta$  e a liberação de IL-10, por sua vez, irá ajudar a conter o quadro inflamatório inibindo as citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 e MIP-1 $\alpha$  (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Além disso, o papel metabólico de IL-6 no controle glicêmico e na translocação de GLUT-4 independente de insulina irá contribuir para a melhora da resistência à insulina causada pelo excesso de AngII na COVID (FEBBRAIO, MARK A.; PEDERSEN, 2002).

Apesar dos benefícios promovidos pelo TF no pós-COVID, Coffey e Hawley (2007) chamam atenção para as concentrações elevadas de TNF- $\alpha$  após a realização de exercícios extenuantes, como por exemplo ações musculares excêntricas muito intensas. Esta elevação de TNF- $\alpha$  é induzida pelo dano tecidual causado pelo

exercício e numa condição pós-COVID pode agravar a inflamação já existente. Com relação ao fator NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B e prevenir a degradação de proteínas musculares.

## 11 CONCLUSÃO

A COVID longa é uma condição que afeta diversos tecidos e sistemas do corpo humano, dentre eles o tecido muscular esquelético, causando prejuízos a saúde metabólica e capacidade funcional dos indivíduos acometidos. Sob esta perspectiva, o Treinamento de Força tem se mostrado uma ferramenta efetiva para o tratamento desses prejuízos ao ME.

A partir do presente trabalho é possível delinear as possíveis vias de sinalização relacionadas a melhora dos sintomas da COVID longa relacionados ao ME. A supressão das vias catabólicas relacionadas a MURF-1, Atrogin-1 e FoxO, e a ativação das vias anabólicas relacionadas ao eixo IGF-1-Akt-mTOR podem auxiliar na recuperação da massa muscular perdida. A sinalização anti-inflamatória induzida pelo exercício através das citocinas IL-6, IL-10 e IL-1ra irá auxiliar na redução do quadro inflamatório e da sinalização catabólica induzida principalmente por TNF- $\alpha$ -NF- $\kappa$ B. Para além desses marcadores, os estudos que utilizaram o TF no tratamento da COVID longa observaram melhora significativa da capacidade funcional e qualidade de vida. Contudo, é preciso ter cautela com a manipulação das variáveis agudas do treinamento, já que exercícios de maior intensidade podem acabar por gerar sinalização inflamatória, o que não seria desejável no contexto da COVID longa.

As informações reunidas neste trabalho fornecem uma base teórica e conceitual, mas são necessários ensaios clínicos específicos que avaliem a modulação fisiológica induzida pelo TF no contexto da COVID longa, para melhor compreensão do tema.

## REFERÊNCIAS

- ALI, Amira Mohammed; KUNUGI, Hiroshi. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: a Call for Action. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 57, n. 4, 12 abr. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921429/>>.
- ANDRADE-JUNIOR, Mario Chueire de et al. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 11 mar. 2021.
- CAMERA, Donny M.; SMILES, William J.; HAWLEY, John A. Exercise-induced Skeletal Muscle Signaling Pathways and Human Athletic Performance. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 98, p. 131–143, set. 2016.
- CASTANARES-ZAPATERO, D. et al. Pathophysiology and Mechanism of Long COVID: a Comprehensive Review. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 1473–1487, 20 maio 2022.
- CHAN, M. H. Stanley et al. Cytokine Gene Expression in Human Skeletal Muscle during Concentric contraction: Evidence That IL-8, like IL-6, Is Influenced by Glycogen Availability. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 287, n. 2, p. R322–R327, ago. 2004. Acesso em: 23 abr. 2022.
- CHOUDHARY, Shalki et al. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. **Microbial Pathogenesis**, v. 150, n. 104673, dez. 2020.
- COFFEY, Vernon G; HAWLEY, John A. The Molecular Bases of Training Adaptation. **Sports Medicine**, v. 37, n. 9, p. 737–763, 2007. Acesso em: 9 jul. 2019.
- CROOK, Harry et al. Long covid—mechanisms, Risk factors, and Management. **BMJ**, v. 374, n. 1648, 26 jul. 2021.
- DISSER, Nathaniel P. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. Publish Ahead of Print, 21 maio 2020.
- EGAN, Brendan; ZIERATH, Juleen R. Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 2, p. 162–184, fev. 2013.
- FAVIER, François B.; BENOIT, Henri; FREYSSENET, Damien. Cellular and Molecular Events Controlling Skeletal Muscle Mass in Response to Altered Use. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 456, n. 3, p. 587–600, 12 jan. 2008.
- FEBBRAIO, MARK A.; PEDERSEN, BENTE KLARLUND. Muscle-derived interleukin-6: Mechanisms for Activation and Possible Biological Roles. **The FASEB Journal**, v. 16, n. 11, p. 1335–1347, set. 2002. Disponível em: <<http://www.tradewindsports.net/wp-content/uploads/2014/02/Febrario-02-Mechanism-for-IL6-release.pdf>>.

GOBBI, Michele et al. Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 23, p. 5623, 29 nov. 2021.

HIRANO, Toshio; MURAKAMI, Masaaki. COVID-19: a New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. **Immunity**, v. 0, n. 0, 22 abr. 2020. Disponível em: <[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30161-8](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30161-8)>.

**Histórico Da Pandemia De COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana Da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19#:~:text=Em%2011%20de%20mar%C3%A7o%20de>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, mar. 2020.

HU, Biying; HUANG, Shaoying; YIN, Lianghong. The Cytokine Storm and COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, 27 jun. 2020.

JIMENO-ALMAZÁN, Amaya et al. Rehabilitation for post-COVID-19 Condition through a Supervised Exercise intervention: a Randomized Controlled Trial. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 32, n. 12, 23 set. 2022.

KATOPODIS, Periklis et al. Host Cell Entry Mediators Implicated in the Cellular Tropism of SARS-CoV-2, the Pathophysiology of COVID-19 and the Identification of microRNAs That Can Modulate the Expression of These Mediators (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 49, n. 2, 20 dez. 2021. Acesso em: 5 mar. 2022.

KOUHPAYEH, Shirin et al. The Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis, Conventional and Nanomedicine Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 5438, 21 maio 2021.

KUMAR, Ashutosh et al. COVID-19 Mechanisms in the Human Body—What We Know So Far. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 1 nov. 2021.

LEE, Su Jin; KIM, Yu-Jin; AHN, Dae-Gyun. Distinct Molecular Mechanisms Characterizing Pathogenesis of SARS-CoV-2. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 32, n. 9, p. 1073–1085, 23 ago. 2022. Acesso em: 7 mar. 2023.

LI, Fei 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**, v. 1867, n. 12, p. 166260, dez. 2021. Acesso em: 17 jan. 2023.

MAHMOUDI, Samira; DEHKORDI, Mehrdad Mohammadpour; ASGARSHAMSI, Mohammad Hossein. The effect of various compounds on the COVID mechanisms, from chemical to molecular aspects. **Biophysical Chemistry**, v. 288, p. 106824, 1 set. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301462222000667>>. Acesso em: 12 ago. 2022.

MONTES-IBARRA, Montserrat et al. The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 38, n. 3, mar. 2022. Acesso em: 25 mar. 2022.

MURPHY, Robyn M.; WATT, Matthew J.; FEBBRAIO, Mark A. Metabolic Communication during Exercise. **Nature Metabolism**, v. 2, n. 9, p. 805–816, 3 ago. 2020. Acesso em: 27 jan. 2021.

NAMBI, Gopal 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. **Clinical Rehabilitation**, v. 36, n. 1, p. 026921552110369, 3 ago. 2021.

PANERONI, Mara et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 100, n. 2, p. 105–109, 12 dez. 2020.

PESCARU, Camelia Corina et al. The Effects of COVID-19 on Skeletal Muscles, Muscle Fatigue and Rehabilitation Programs Outcomes. **Medicina**, v. 58, n. 9, p. 1199, 1 set. 2022.

PETERSEN, Anne Marie W.; PEDERSEN, Bente Klarlund. The anti-inflammatory Effect of Exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, abr. 2005.

PHILLIPS, Stuart M. Physiologic and Molecular Bases of Muscle Hypertrophy and atrophy: Impact of Resistance Exercise on Human Skeletal Muscle (protein and Exercise Dose effects) This Paper Is One of a Selection of Papers Published in This Special Issue, Entitled 14th International Biochemistry of Exercise Conference – Muscles as Molecular and Metabolic Machines, and Has Undergone the Journal's Usual Peer Review process. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 34, n. 3, p. 403–410, jun. 2009. Acesso em: 15 abr. 2021.

PIOTROWICZ, Karolina et al. Post-COVID-19 Acute sarcopenia: Physiopathology and Management. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 33, 30 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34328636/>>.

**Post COVID-19 Condition (Long COVID)**. Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

RAMASAMY, Santhamani; SUBBIAN, Selvakumar. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 3, 12 maio 2021. Acesso em: 5 jun. 2021.

SALIAN, Vrishali S. et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. **Molecular Pharmaceutics**, v. 18, n. 3, p. 754–771, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464914/>>.

SCURATI, Raffaele et al. The Challenge of Long COVID-19 Management: from Disease Molecular Hallmarks to the Proposal of Exercise as Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12311, 14 out. 2022.

SENAPATI, SABYASACHI et al. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host–pathogen interaction of COVID-19. **Journal of Genetics**, v. 100, n. 1, 25 fev. 2021.

SHANG, Jian et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature**, v. 581, n. 7807, 30 mar. 2020.

SHANG, Jin et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 for physicians: Molecular Characteristics and Host Immunity (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 23, n. 4, 8 fev. 2021. Acesso em: 22 jan. 2023.

SILVA ANDRADE, Bruno et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: an Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 700, 18 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8072585/pdf/viruses-13-00700.pdf>>.

SOARES, Madu N. et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 13, n. 1, 7 jan. 2022.

WALLS, Alexandra C. et al. Structure, function, and Antigenicity of the sars-cov-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281–292, mar. 2020.

WANG, Mei-Yue et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. 587269, 25 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324574/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO COVID-19 Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

\_\_\_\_\_. **WHO COVID-19 Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 1 nov. 2023.

YAMAMOTO, Koichi; TAKESHITA, Hikari; RAKUGI, Hiromi. ACE2, Angiotensin 1-7 and Skeletal muscle: Review in the Era of COVID-19. **Clinical Science**, v. 134, n. 22, p. 3047–3062, nov. 2020. Acesso em: 3 dez. 2021.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, Structural Studies and Therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, 4 set. 2020.

ZHANG, Qianqian et al. Molecular Mechanism of Interaction between SARS-CoV-2 and Host Cells and Interventional Therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–19, 11 jun. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41392-021-00653-w>>.

ZHU, Chaogeng et al. Molecular Biology of the SARs-CoV-2 Spike protein: a Review of Current Knowledge. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 10, p. 5729–5741, 14 jun. 2021.

**Vitor Souza Fabres**

**Treinamento de Força no tratamento da COVID longa: um olhar sobre o músculo esquelético.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física, do Centro de Educação Física e Desportos (CEFD), como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Educação Física.

Aprovado em 12/12/2023.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

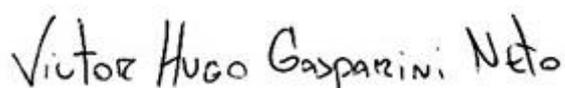


---

Prof. Dr. Richard Diego Leite

Universidade Federal do Espírito Santo

Orientador



---

Prof. Dr. Victor Hugo Gasparini Neto

Universidade Federal do Espírito Santo



---

Prof. Me. Leudyenne Pacheco de Abreu

Universidade Federal do Espírito Santo