

SÍNDROME PÓS-COVID-19 AGUDA E PROGRESSÃO DA SARCOPENIA NO PROCESSO AVANÇADO DE ENVELHECIMENTO – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS COMO DISPOSITIVO DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE

Data de aceite: 01/08/2023

Helamã Moraes dos Santos

Universidade Federal da Fronteira Sul -
UFFS, Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/0942927833312346>

Keyllor Nunes Domann

Universidade Federal da Fronteira Sul -
UFFS, Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/9977149640970130>

André Costa

Universidade Federal da Fronteira Sul -
UFFS, Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/3926318323431020>

Betina Drehmer da Rosa

Universidade Federal da Fronteira Sul -
UFFS, Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/3609048396401649>

Josiano Guilherme Puhle

Universidade do Oeste de Santa Catarina
- UNOESC, Videira – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/1125012795747355>

Fabiana Brum Haag

Universidade Federal da Fronteira Sul -
UFFS, Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/6936523696879418>

Débora Tavares de Resende e Silva

Universidade Federal da Fronteira Sul -
UFFS, Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

RESUMO: A sarcopenia é um distúrbio musculoesquelético que decorre por diversos fatores como a baixa frequência de atividade física e alimentação deficiente sendo altamente prevalente na população idosa. A Síndrome Pós-COVID-19 aguda (PACS) é caracterizada pela continuidade de sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 como fadiga, dispneia e fraqueza muscular mesmo após a remissão total da doença. Os estudos têm evidenciado a relação entre a PACS e a sarcopenia impactando, sobretudo, a população em processo avançado de envelhecimento, desde a execução motora até distúrbios psiquiátricos. O acúmulo de espécies reativas de oxigênio ocorre fisiologicamente com o avanço da idade e pode ter seus mecanismos de controle desregulados em condições de exaustão, como em processos infecciosos, que interferem na integridade mitocondrial levando a um estado de estresse oxidativo importante na progressão da sarcopenia. O potencial imune dos indivíduos sofre alterações com o decorrer do tempo influenciado pela genética, estilo de vida e fatores ambientais. A imunossenescência representa o conjunto de distúrbios imunológicos como a elevação gradual dos

níveis de citocinas inflamatórias e menor funcionalidade das células T. Durante a fase aguda da infecção, sobretudo em um organismo senescente, há uma exacerbação da resposta inflamatória causando danos persistentes como a perda de peso corporal, desidratação e redução do volume muscular. Como perspectiva terapêutica para a reabilitação da massa e função muscular são recomendados exercícios físicos de resistência adaptados e reposição nutricional adequada atuando tanto na manutenção e regeneração da massa muscular quanto na redução de agentes oxidantes e mediadores inflamatórios melhorando, assim, a condição clínica e a qualidade de vida dos idosos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome Pós-COVID-19 aguda. Sarcopenia. Saúde do Idoso. Estresse Oxidativo. Educação em Saúde.

POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME AND PROGRESSION OF SARCOPENIA IN ADVANCED PROCESS OF AGING - – SCIENTIFIC EVIDENCE AS A HEALTH INFORMATION DEVICE

ABSTRACT: Sarcopenia is a musculoskeletal disorder that results from several factors such as low frequency of physical activity and poor diet, being highly prevalent in the elderly population. Acute Post-COVID-19 Syndrome (PACS) is characterized by the continuity of symptoms of SARS-CoV-2 infection such as fatigue, dyspnea and muscle weakness even after total remission of the disease. Studies have shown the relationship between PACS and sarcopenia, impacting, above all, the population in an advanced aging process, from motor performance to psychiatric disorders. The accumulation of reactive oxygen species occurs physiologically with advancing age and may have its control mechanisms deregulated in conditions of exhaustion, such as in infectious processes, which interfere with mitochondrial integrity, leading to a state of oxidative stress that is important in the progression of sarcopenia. The immune potential of individuals changes over time influenced by genetics, lifestyle and environmental factors. Immunosenescence represents the set of immunological disorders such as the gradual increase in levels of inflammatory cytokines and lower functionality of T cells. During the acute phase of the infection, especially in a senescent organism, there is an exacerbation of the inflammatory response causing persistent damage such as loss of body weight, dehydration and reduced muscle volume. As a therapeutic perspective for the rehabilitation of muscle mass and function, adapted physical resistance exercises and adequate nutritional replacement are recommended, acting both in the maintenance and regeneration of muscle mass and in the reduction of oxidizing agents and inflammatory mediators, thus improving the clinical condition and quality of life of the elderly.

KEYWORDS: Acute Post-COVID-19 Syndrome. Sarcopenia. Elderly Health. Oxidative stress. Health education.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento, apesar de demonstrar variáveis inerentes das peculiaridades individuais, retrata um período de maior vulnerabilidade física em diversos aspectos fisiológicos, metabólicos e imunes (KAEBERLEIN, 2013). Tal declínio na condição geral de saúde e risco aumentado ao desenvolvimento de doenças é uma

consequência do acúmulo de déficits individuais sistêmicos e lesões ao material genético ao longo de toda a vida (ROCKWOOD, HOWLETT, 2019; AUNAN et al., 2016).

Os principais marcadores moleculares e biológicos do envelhecimento envolvem fatores de dano celular, respostas inadequadas a esses prejuízos, exaustão e deficiência na comunicação intercelular (AUNAN et al., 2016). O envelhecimento está fortemente associado à geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) que induzem um estado de estresse oxidativo crônico, com relevante prejuízo na atividade e integridade mitocondrial, principalmente em tecidos que possuem uma maior demanda energética como a musculatura esquelética (PIOTROWICZ et al., 2021).

Nesse sentido, apesar de não ser uma problemática exclusiva da progressão etária, uma das complicações secundárias associadas à idade é a sarcopenia, sendo definida como a diminuição da força e da massa músculo-esquelética com conseqüente perda do desempenho físico (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Com efeito, a sarcopenia apresenta-se como uma doença de prevalência significativa, principalmente em homens negros e hispânicos com mais de 60 anos (PAPADOPOULOU, 2020; DENNISON et al., 2017).

Fatores como um estado pró-inflamatório crônico, alterações imunológicas e hormonais contribuem diretamente para o desenvolvimento da sarcopenia em idosos e, em contrapartida, a prática de exercícios físicos adaptados, sobretudo de resistência, favorecem à redução dos mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, uma melhora clínica e na qualidade de vida dessa população (CAMPISI et al., 2019; LI et al., 2019).

Paralelamente, uma adversidade da conjuntura atual, é a denominada síndrome pós-COVID-19 aguda (PACS) ou COVID de longo curso, que é caracterizada pela continuidade de determinados sintomas da infecção aguda pelo vírus SARS-CoV-2 - tais como fadiga, desnutrição e perda da massa muscular - somados à descoberta de novas complicações decorrentes deste processo patológico (SCORDO et al., 2021; JANIRI et al., 2022). Ainda que o conhecimento científico tenha se desenvolvido e respondido com rapidez a crise pandêmica, as manifestações a longo prazo permanecem desconhecidas dado a brevidade do início desse contato (SCORDO et al., 2021).

A COVID-19 é uma doença com um amplo espectro sintomatológico, variando desde quadros assintomáticos a distúrbios respiratórios, a fase aguda da infecção é caracterizada por uma resposta inflamatória acentuada, com tempestade de citocinas, que promovem danos persistentes ao organismo que podem induzir uma redução do peso corporal, relacionada principalmente com a desidratação e perda muscular (PIOTROWICZ et al., 2021). A identificação precoce da sarcopenia, em pacientes com PACS é um importante indicador de bom prognóstico e na reabilitação a longo prazo, sobretudo quando associado a planos nutricionais adequados (GOBBI et al., 2021).

A sarcopenia, assim como a PACS e suas respectivas características estão sendo amplamente discutidas dada a sua importância social e na qualidade de vida dos indivíduos, sobretudo da população idosa, e seus mecanismos estão sendo investigados

para o desenvolvimento de terapêuticas cada vez mais específicas e assertivas. Esta revisão foi realizada com o objetivo de investigar na literatura científica as pesquisas recentes referente a temática e delinear a associação entre a PACS e a sarcopenia no processo avançado de envelhecimento.

CONTEXTUALIZAÇÃO DA SARCOPENIA NA POPULAÇÃO IDOSA

Há um vasto número de doenças crônicas que estão relacionadas com o processo de envelhecimento dos indivíduos, dentre as quais a sarcopenia se destaca, podendo atingir cerca da metade da população idosa (PAPADOPOULOU, 2020). Estudos longitudinais indicam que há uma perda de massa muscular em uma taxa de 0,64% a 0,98% por ano em indivíduos acima de 75 anos com um prejuízo ainda mais acentuado no que tange à função muscular, com índices anuais que variam entre 2,5% e 4% (WILKINSON et al., 2018).

A sarcopenia pode ser estratificada em três estágios: a pré-sarcopenia, onde há a diminuição da massa muscular, sem prejuízos na funcionais; a sarcopenia propriamente dita que inclui a perda de massa e função muscular e, por fim, a sarcopenia severa que, além dos prejuízos musculares citados, ocorre a diminuição do desempenho músculo-esquelético (CRUZ-JENTOFT et al, 2019). A perda função muscular é um processo lento e gradual que está relacionado com a mudança, quantitativa e qualitativa, da estrutura do músculo, que prejudica o indivíduo em seu desempenho físico, nos diversos aspectos em que essa condição possa abranger (LARSSON et al., 2019).

Uma vasta gama de fatores influencia na perda da massa e da função muscular, como os baixos níveis de atividades físicas realizadas durante toda a vida, a diminuição de ingestão calórica, as alterações no metabolismo dos músculos, o aumento progressivo da fibrose tecidual sistêmica, um estado pró-inflamatório crônico acumulativo, a degeneração de junções neuromusculares e o estresse oxidativo, tornando a sarcopenia uma doença multifatorial (PAPADOPOULOU, 2020).

A avaliação da massa muscular se dá, principalmente, pela análise de bioimpedância e a absorciometria de raio-X de dupla energia, além disso, pode estar associado a outros exames de imagem como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (PAPADOPOULOU, 2020). Para a perda da função muscular, por sua vez, são realizados alguns exames como a força de preensão palmar, elevação do assento para posição ortostática, teste de velocidade de marcha, entre outros (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Esses testes são utilizados para verificar se as funções musculares estão estáveis em atividades práticas do dia com o objetivo de obter o total de função muscular perdida do indivíduo (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A auto-análise como instrumento de avaliação do estado de saúde, mesmo partindo de princípios subjetivos, é importante para entender a interferência psicológica em contraste com as limitações fisiológicas na realização de atividades básicas da vida

diária (PREDEBON et al., 2021). Nesse sentido, a aplicação de questionários é uma ferramenta que utiliza-se dos relatos produzidos pelos pacientes, organizado em perguntas e classificados em categorias, acerca da função muscular utilizada no cotidiano como caminhadas curtas e extensas, subida e descida de escadas, levantar de uma cadeira e até mesmo sobre experiência, e conseqüente medo, com quedas e lesões de grau leve (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Nesse sentido, tem-se evidenciado a presença de alguns mecanismos biológicos associados ao envelhecimento muscular tais como o prejuízo da proteostase, o esgotamento e a perda da função das células-tronco, a senescência celular e a redução acentuada da função mitocondrial (AVERSA et al., 2019). Sobre a proteostase, a sarcopenia está relacionada com a perda gradual da homeostase proteica, embora ainda sejam necessários mais estudos para elucidar melhor essa relação (AVERSA et al., 2019).

CENÁRIO PANDÊMICO E COMPLICAÇÕES DA PACS EM IDOSOS

A pandemia da COVID-19 impactou de forma relevante na saúde da população idosa, é importante considerar que estes indivíduos estavam, junto a outros grupos específicos, mais propensos a desenvolverem complicações em consequência da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 por conta de diversos fatores, mas principalmente, devido à sua menor capacidade de resposta imunológica (WU et al., 2020). Nesse contexto, é possível notar que o maior percentual de mortes desencadeadas pela COVID-19 ocorreu em indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos e com associação significativamente estatística com distúrbios relacionados ao envelhecimento (HASHIM et al., 2020).

Outro aspecto de destaque foram as medidas de isolamento social e de mobilidade reduzida que, por meio do *lockdown*, implementado na maioria dos países em todo o mundo, buscou reduzir a disseminação do vírus e reduzir as consequências deste (CHEN et al., 2021). No entanto, esse sistema resultou em uma quebra de círculos sociais e, por conseguinte, impactou tanto na saúde mental, principalmente dos idosos (CARO et al., 2022), assim como na possibilidade de realização de atividades físicas ao ar livre ou em academias, frequência em estabelecimentos de saúde e contato próximo com amigos e familiares que atuaram como desencadeantes em diversas complicações de saúde psiquiátrica, física e metabólica (CHEN et al., 2021; PIEH et al., 2020).

A PACS é definida como uma persistência de sintomas após 4 ou mais semanas do contágio pelo vírus SARS-CoV-2 com sintomas que se destacam como a fadiga, perda da qualidade de vida, fraqueza muscular, transtornos do sono, distúrbios respiratórios e cefaleia persistentes com curso invariável (NALBANDIAN et al., 2021). Embora, atualmente, os mecanismos que possam explicar a cronicidade dessas condições de saúde ainda não estejam completamente claros (NALBANDIAN et al., 2021; DIXIT et al., 2021).

A fadiga é, juntamente com a dispneia, um dos sintomas principais da PACS tendo a inflamação como uma das potenciais causas (CEBAN et al., 2022). Ademais, os distúrbios respiratórios durante a PACS podem ter origens distintas, principalmente episódios de hiperventilação, que são agravados em situações nas quais os indivíduos estejam se exercitando, e que seus músculos esqueléticos estejam em déficit energético, ou até mesmo em distúrbios no Sistema Nervoso Autônomo (WIRTH, SCHEIBENBOGEN, 2022).

ESTRESSE OXIDATIVO CRÔNICO E DISFUNÇÃO MUSCULAR

A atrofia muscular é uma das principais alterações morfológicas associadas ao processo de envelhecimento verificando-se, também, um aumento significativo dos níveis de estresse oxidativo associados à senescência das fibras musculares (BEYFUSS, HOOD, 2018; GOMES et al., 2017). O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre as ERO, as espécies reativas de nitrogênio (ERN) e as células capazes de efetuar a sua metabolização; desempenham um papel relevante nas alterações musculares e no processo de desenvolvimento da sarcopenia (PIOTROWICZ et al., 2021).

As ERO são produzidas naturalmente durante o processo de respiração como produto da fosforilação oxidativa, já as ERN, por sua vez, são geradas pelo músculo esquelético; são controladas a níveis fisiológicos pelo sistema antioxidante, tendo como as principais defesas enzimáticas a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutatona peroxidase, que têm seus níveis diminuídos com o processo de envelhecimento com a nutrição deficiente e baixa frequência de atividade física (BEYFUSS, HOOD, 2018; GOMES et al., 2017).

O dano oxidativo está intrinsecamente ligado à elevada produção de ERO e, conseqüentemente, ao comprometimento da função mitocondrial que ocorre, principalmente, devido à proximidade física entre os locais de produção dessas espécies reativas e o DNA mitocondrial (mtDNA), resultando no acúmulo progressivo de danos no mtDNA ao longo do tempo (GIORGI et al., 2018). Há um aumento do dano oxidativo nas mitocôndrias, acompanhado pela redução do número de cópias do mtDNA, o que pode levar à disfunção mitocondrial, tal queda da atividade mitocondrial acarreta no declínio da eficiência antioxidante manifestando um estado crônico de estresse oxidativo (GIORGI et al., 2018; ROTTENBERG, HOEK, 2017).

A autofagia é um processo degradativo relacionado com a resposta ao estresse celular, a atua no sentido de permitir a remoção seletiva de proteínas e organelas danificadas, desnecessárias ou disfuncionais (BAECHLER et al., 2019 - 10.1080/15548627.2019.1591672). A fim de evitar a morte celular, ocorre a depuração das mitocôndrias danificadas antes que a sinalização apoptótica mediada por mitocôndrias possa ser induzida, mitigando assim o estresse celular, no processo de mitofagia (BAECHLER et al., 2019; YUN et al., 2020). Sua regulação está associada à expressão de

ERO, principalmente em situações de distúrbios metabólicos como a privação de nutrientes como aminoácidos e carboidratos (YUN et al., 2020).

O aumento do estresse oxidativo, possivelmente agravado pela deficiência de vitamina D, desempenha um papel significativo no dano muscular esquelético observado durante o processo de envelhecimento, tornando-se um mecanismo-chave na sarcopenia (KOZAKOWSKA et al., 2015; WANG et al., 2021). As ERO desempenham um papel fundamental no metabolismo proteico e, quando em excesso, pode danificar proteínas de diversas naturezas, induzindo a inativação de enzimas, perda de receptores e declínio da função imune convergindo a um efeito exacerbado do mecanismo fisiológico da regeneração muscular (KOZAKOWSKA, 2015; WANG, 2021).

Além disso, a vitamina D é uma molécula fundamental encontrada, além de outros tecidos, na musculatura esquelética, uma vez que é absorvida pelos seus respectivos receptores encontrados nos tecidos musculares, e atua de forma a realizar a manutenção do volume muscular regulando a absorção de cálcio no intestino e a manutenção das concentrações séricas deste íon e de fosfato (DZIK, KACZOR, 2019). Está associada com as fibras de contração rápida e a sua presença pode melhorar a força muscular e a coordenação, auxiliando na prevenção de quedas; situações de menor atuação ou deficiência de vitamina D estão associadas tanto com diminuição da massa e força muscular esquelética, como também com um risco aumentado de 2,2 vezes de desenvolver sarcopenia (DZIK, KACZOR, 2019).

BIOMARCADORES DE ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E SARCOPENIA ASSOCIADOS À IDADE

A imunidade dentro do organismo humano tende a modelar-se ao longo da vida resultante de aspectos genéticos, estilo de vida e fatores ambientais que, no decorrer do tempo, determinam padrões de comportamento inflamatório crônico e lesivo mesmo na ausência de um gatilho ou agente patogênico (REA et al., 2018). Os músculos possuem um potencial regenerativo dependente das células imunes, principalmente de macrófagos M2 e da estimulação das células satélites, porém tais propriedades possuem a tendência de reduzir-se com o envelhecimento (SCIORATI et al., 2020).

A relação entre inflamação e a senescência celular é estabelecido em um conceito denominado de *inflammaging*, que reúne diversos mecanismos que induzem uma elevação dos níveis de citocinas, perda de volume e funcionalidade das células imunes que, em conjunto, representam uma maior susceptibilidade às doenças relacionadas à idade tais como as neoplasias, doenças neurodegenerativas, distúrbios cardiovasculares, entre outros (LIVSHITS, KALINKOVICH, 2019; CAMPISI et al., 2019).

A senescência celular é um fenômeno progressivo caracterizado pela interrupção do ciclo celular por alterações na estrutura dos telômeros que induzem danos persistentes ao material genético, promovendo um estado apoptótico e a expressão de fatores pró-

inflamatórios estando ligado à uma condição conhecida como fenótipo secretor associado à senescência (FSAS) (CAMPISI et al., 2019). A elevação de alguns marcadores como a Ativina A, Serpina E1, ICAM-1 e TIMP-1, que são agentes no metabolismo das fibras musculares, sobretudo na manutenção da matriz extracelular, estão associados à este tipo de fenótipo (PICCA et al., 2022).

O FSAS possui a propriedade de auto-induzir, de forma persistente, a via de sinalização intracelular NF- κ B levando a secreção de interleucina (IL) do tipo 1 α (IL-1 α), do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), IL-6 que atuam na manutenção de um ambiente pró-inflamatório (LI et al., 2019). Um estudo realizado com camundongos, com Doença Renal Crônica induzida, avaliou a relação da senescência dos mioblastos com a perda de volume e função muscular encontrando uma associação diretamente proporcional entre a concentração de biomarcadores de senescência e citocinas inflamatórias circulantes como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6 e IL-1 β (HUANG et al., 2023).

Tem-se evidenciado, cada vez mais, a forte associação entre a atrofia e perda de massa muscular esquelética, funcionalidade deficiente principalmente na contratilidade, a altos níveis IL-1 β , IL-6, TNF- α e proteína C reativa (PCR) e, mais recentemente, a citocina TNF-related inducer of apoptosis (TWEAK) que apresenta-se de forma aumentada, também, em condições iniciais da sarcopenia (PICCA et al, 2022; LI et al, 2019). Nesse sentido, verifica-se a atividade do músculo como imunomodulador, em situações lesivas crônicas, por meio da secreção de moléculas caracterizadas como miocinas que atuam na regeneração e na manutenção da homeostase metabólica das fibras musculares (SCIORATI et al., 2020; PARK, CHOI, 2023).

Alguns ensaios clínicos demonstraram a elevação plasmática de IL-6 e IL-10 na sarcopenia, assim como, a importante associação da razão entre elas e seus efeitos a favor e contra a instalação da condição inflamatória com predominância de IL-6 (RONG et al., 2018; XIONG et al., 2023). O aumento de IL-6 quando comparado com o IL-10 possui maior destaque em indivíduos de maior idade e índice de massa corporal (IMC) e menores níveis de atividade física e risco nutricional (RONG et al., 2018).

De igual modo, achados recentes demonstram uma correlação relevante entre os níveis de IL-17 e a progressão da sarcopenia, esta citocina é conhecida por seu papel nos distúrbios inflamatórios autoimunes e sua fisiopatologia na sarcopenia necessita de uma maior elucidação (XIONG et al., 2023). Assim, também, tem-se demonstrado a atividade do inflamassoma do *NOD-like receptor pyrin-domain containing 3* (NLRP3) como regulador dos distúrbios metabólicos, sobretudo da atividade glicolítica muscular, que nas condições inflamatórias ativa a via das caspases, estimula a secreção de IL-1 β e atua na autofagia celular gerando produtos que atuam como padrões moleculares associados a danos (DAMP) (XIONG et al., 2023; EGGELBUSCH et al., 2022).

Um estudo comparativo com uma amostra de idosos diagnosticados com sarcopenia e indivíduos-controle avaliou a associação entre componentes celulares da resposta imune com a condição clínica onde verificou-se que, em pacientes com sarcopenia, há uma elevada contagem de leucócitos, sobretudo polimorfonucleares além do aumento do número de plaquetas quando em comparação com os linfócitos circulantes (ZHAO et al., 2021). Nesse sentido, a progressão da condição de imunossenescência impacta negativamente nas populações de células T com uma menor variabilidade na expressão de seus receptores, assim como um declínio na concentração de linfócitos B e, consequentemente, redução da titulação de anticorpos solúveis no plasma contribuindo para a imunodeficiência (VENTURA et al., 2017; YANES et al., 2017).

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO, SÍNDROME PÓS-COVID-19 AGUDA E A SARCOPENIA

O próprio envelhecimento está associado ao aumento da senescência celular, embora as células senescentes representam um estado de crescimento celular interrompido, elas também secretam altos níveis de citocinas inflamatórias (WELCH et al., 2020). Assim, os efeitos da inflamação e da doença aguda podem ser exacerbados com a idade, resultando em um estado de resistência anabólica, que exige uma maior ingestão de proteína para estimular a síntese de proteína muscular (WELCH et al., 2020). Portanto, o cenário inflamatório e de imunossenescência somado à infecção viral aguda, e seus desdobramentos a médio e longo prazo, induzem à perda da força e funcionalidade muscular como descrito na Figura 01.

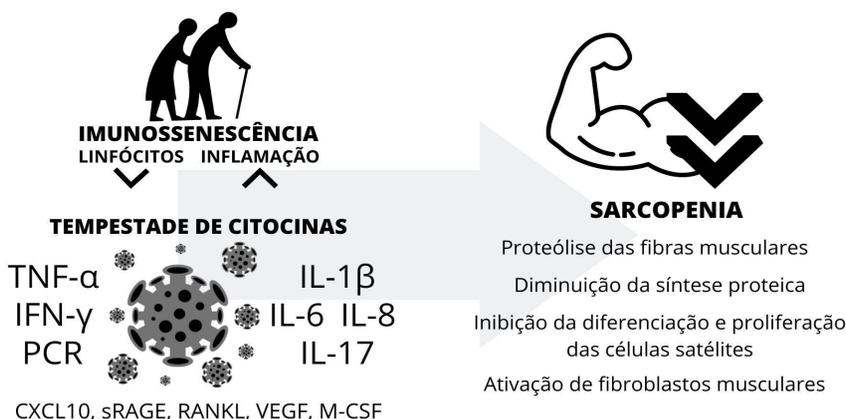


Figura 01 - Imunossenescência e tempestade de citocinas corroboram à sarcopenia.

Na imunossenescência há, paralelamente, uma redução no número de linfócitos bem como uma acentuação de inflamação sistêmica. Pode, sobretudo, ser agravada persistentemente com a COVID-19 e seus desdobramentos com a PACS. Tais condições levam a diversas disfunções no metabolismo musculoesquelético que induzem à sarcopenia.

A população idosa, por conta dos acúmulos de déficits fisiológicos, é conhecida por ser particularmente vulnerável aos impactos da sarcopenia aguda e dos efeitos de processos inflamatórios intensos, como a PACS, tendo a idade associada ao aumento da mortalidade com alterações progressivas e permanentes da homeostase imunoinflamatória (WELCH et al., 2020; YANES et al., 2017). A imunossenescência leva a uma imunidade inata retardada e de inflamação compensatória acentuada, seguida por uma resposta imune adaptativa ineficaz e descoordenada com a senescência dos linfócitos T, essas alterações podem explicar o maior risco de apresentação clínica grave e piores resultados em idosos infectados pelo SARS-CoV-2 (FULOP et al., 2018; PIOTROWICZ et al., 2021).

Tem-se demonstrado que a condição inflamatória pode persistir mesmo após a infecção inicial e resolução dos sintomas agudos, sugere-se uma infecção permanente do vírus em leucócitos, tal cronicidade em indivíduos idosos induz ao FSAS resultado em um estresse celular imune generalizado (TROYER et al., 2020; ISKE et al., 2020). Acredita-se que a PACS, como um estressor agudo, possa induzir ou agravar a fragilidade e, além disso, a interação entre inflamação e imunossenescência é tido como a base da imunopatogênese dessa condição clínica com implicações no envelhecimento a curto e longo prazo (GUARALDI et al., 2022).

À medida que a gravidade da infecção viral aumenta, as vias inflamatórias ativadas levam à produção excessiva de citocinas em um estado conhecido como «tempestade de citocinas» que resulta em desregulação do sistema imunológico inato, levando a várias manifestações teciduais, incluindo o sistema musculoesquelético (YE et al., 2020; CHOUDHARY et al., 2021). Essas moléculas podem ser consideradas marcadores biológicos da patologia e sua circulação ativa pode diminuir a capacidade do indivíduo de se beneficiar de uma resposta imune efetiva, entretanto, são facilmente detectadas no soro dos pacientes afetados (YE et al., 2020; DE BIASI et al., 2020; BEKTAS et al., 2020).

As concentrações séricas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), demonstraram ser mais altas em pacientes com PACS que necessitaram de tratamento intensivo, essa citocina impacta negativamente sobre a síntese de proteínas musculares diminuindo a eficiência da tradução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) (PELUSO et al., 2021; HUANG et al., 2020; WELCH et al., 2020). A proteína C reativa (PCR) é amplamente utilizada como biomarcador de inflamação em geral, e vários estudos mostraram que pacientes gravemente enfermos com PACS apresentam níveis significativamente mais elevados de PCR em comparação com indivíduos saudáveis do grupo controle (DISSER et al., 2020).

As citocinas e moléculas de sinalização como o ligante de quimiocina motivo C-X-C do tipo 10 (CXCL10), o interferon gama (IFN- γ), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 e TNF- α , estão envolvidas na resposta imune e inflamatória durante e após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2 e, pacientes que, relativamente, se recuperaram, apresentaram sinais precoces de disfunção musculoesquelética (LIU et al., 2020; BAX et al., 2021).

Outras moléculas como o receptor solúvel para produtos finais de glicação avançada (sRAGE), receptor ativador do ligante do fator nuclear B (RANKL), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) foram encontrados elevados no soro de pacientes em infecção e estados pós-infecciosos, tendo sua ação associada à indução de proteólise das fibras musculares e diminuição da síntese de proteínas (CHOUDHARY et al., 2021; VALLÉE et al., 2021).

A elevada concentração de IL-6 pode estar relacionada à gravidade do processo infeccioso e ao desenvolvimento de fraqueza muscular, juntamente com a IL-1 β e IL-17, pode contribuir para a fibrose, estimulando a atividade dos fibroblastos musculares e, em associação com TNF- α e IFN- γ pode inibir a diferenciação e proliferação das células satélites que são células progenitoras envolvidas nos crescimento e regeneração das fibras musculares (LIU et al., 2020; BAX et al., 2021; DISSER et al., 2020).

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E ESTRATÉGIAS DE REABILITAÇÃO PARA A POPULAÇÃO IDOSA

No que tange às linhas de tratamento integrada para a sarcopenia e para a PACS na população idosa, ainda não são conhecidos intervenções farmacológicas, sendo utilizado como prioridade os cuidados que abordam mudanças no estilo de vida para auxiliar na melhora dessa condição (LU et al., 2021; BRUYÈRE et al., 2022). Nesse sentido, os principais procedimentos para melhorar a relação dos idosos com a sarcopenia e com a PACS são os exercícios físicos de resistência e uma nutrição adequada, embora esses dois tratamentos sejam mais eficientes juntos, algumas evidências demonstram que também há eficácia quando realizados de forma separada (CHO et al., 2022).

Com relação aos exercícios físicos, para a melhora e prevenção da sarcopenia são necessários treinamentos regulares de resistência física que podem ajudar na hipertrofia do músculo melhorando sua função, possibilitando o aumento da aptidão física e do desempenho na realização de atividades básicas da vida diária (VIKBERG et al., 2019). Contudo, recomenda-se uma maior adaptabilidade às condições individuais, principalmente no que se refere à carga, intensidade e número de repetições, observando como estes pode afetar negativamente a qualidade de vida dessa população, uma vez que o elevado esforço físico pode trazer complicações como disfunções cardiovasculares, prejuízos nos ossos e articulações e uma acentuação do estado pró-inflamatório (YASUDA, 2022).

Uma técnica utilizada para melhorar a resistência muscular, com redução de danos, são exercícios que utilizam o peso corporal do próprio indivíduo, com isso, pode adaptar-se gradualmente e, posteriormente, com a supervisão profissional, poderá aumentar sua performance (VIKBERG et al., 2019). Dois fatores importantes para a obtenção de resultados satisfatórios no processo de reabilitação, e que representam também uma dificuldade neste aspecto, são a constância regular na realização dos exercícios e a aderência à prática (YASUDA, 2022).

Uma problemática que envolve a degeneração muscular é a ocorrência de uma diminuição da quantidade de ingestão alimentar média durante o processo de envelhecimento, o que se justifica pela menor demanda energética; dessa forma, pode impactar diretamente na manutenção da massa e da função muscular (ROBINSON et al., 2018). Macronutrientes como proteínas de forma geral, vitaminas B, C e D, e íons como Cálcio, Selênio e Magnésio demonstraram-se como potenciais moléculas que auxiliam no combate à sarcopenia e suas complicações (CHO et al., 2022; GANAPATHY, NIEVES, 2020).

Os aminoácidos necessários para a síntese da proteína muscular são adquiridos das proteínas intrínsecas da alimentação balanceada, dessa forma, podem ser embutidas também na dieta através da suplementação com *whey protein*, obviamente levando em consideração a função renal e entérica para a metabolização dos compostos, ainda que, haja a necessidade de mais estudos acerca desse complemento nutricional (GANAPATHY, NIEVES, 2020). Além disso, algumas evidências demonstram a necessidade da ingestão de proteínas para evitar a perda da massa magra e a redução da força de prensão (ROBINSON et al., 2018).

REFERÊNCIAS

AUNAN, J. R. et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. **British Journal of Surgery**, v.103, n.2, p.29–46, 2016.

AVERSA, Z. et al. The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. **Bone**, v.127, n.1, p.26–36, 2019.

BAX, F. et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19. **Neurological Sciences**, v.42, n.6, p.2173–2178, 2021.

BEKTAS, A. et al. A public health perspective of aging: do hyper-inflammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome, and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging? **Immunity & Ageing**, v.17, n.1, p.23-32, 2020.

BEYFUSS, K.; HOOD, D. A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle. **Redox Report**, v.23, n.1, p.100–117, 2018.

BRUYÈRE, O. et al. Lifestyle approaches to prevent and retard sarcopenia: A narrative review. **Maturitas**, v.161, n.1, p.44–48, 2022.

CAMPISI, J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. **Nature**, v.571, n.7764, p.183–192, 2019.

CARO, J. C. et al. The impact of COVID-19 lockdown stringency on loneliness in five European countries. **Social Science & Medicine**, v.314, n.1, p.115492-115503, 2022.

CEBAN, F. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.101, n.1, p.93–135, 2022.

CHEN, P. J. et al. An overview of mental health during the COVID-19 pandemic. **Diagnosis**, v.8, n.4, p.403–412, 2021.

CHO, M. R. et al. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. **Journal of Korean Medical Science**, v.37, n.18, p.146-155, 2022.

CHOUHARY, S. et al. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. **Microbial Pathogenesis**, v.150, p. 104673-104692, 2021.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v.48, n.1, p.16–31, 2019.

DE BIASI, S. et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards Th17 in patients with COVID-19 pneumonia. **Nature Communications**, v.11, n.1, p.3434-3450, 2020.

DENNISON, E. M. et al. Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets. **Nature Reviews Rheumatology**, v.13, n.6, p.340–347, 2017.

DISSER, N. P. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v.102, n.14, p.1197–1204, 2020.

DIXIT, N. M. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? **American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice**, v.5, n.1, p.100025-100033, 2021.

DZIK, K. P.; KACZOR, J. J. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. **European Journal of Applied Physiology**, v.119, n.4, p.825–839, 2019.

EGGELBUSCH, M. et al. The NLRP3 inflammasome contributes to inflammation-induced morphological and metabolic alterations in skeletal muscle. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v.13, n.6, p.3048–3061, 2022.

FULOP, T. et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? **Frontiers in Immunology**, v.8, n.1960, p.1-10, 2018.

GANAPATHY, A.; NIEVES, J. W. Nutrition and Sarcopenia - What Do We Know? **Nutrients**, v.12, n.6, p.1755-1779, 2020.

GIORGI, C. et al. Mitochondria and Reactive Oxygen Species in Aging and Age-Related Diseases. In: **International Review of Cell and Molecular Biology**. [s.l.] Elsevier, 2018. 340p. 209–344.

GOBBI, M. et al. Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v.10, n.23, p.5623-5631, 2021.

GOMES, M. J. et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. **Oncotarget**, v.8, n.12, p.20428–20440, 2017.

GUARALDI, G. et al. The interplay of post-acute COVID-19 syndrome and aging: a biological, clinical and public health approach. **Ageing Research Reviews**, v.81, n.1, p.101686-101695, 2022.

HASHIM, M. J. et al. Population Risk Factors for COVID-19 Mortality in 93 Countries. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v.10, n.3, p.204-208, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v.395, n.10223, p.497–506, 2020.

HUANG, Y. et al. The impact of senescence on muscle wasting in chronic kidney disease. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v.14, n.1, p.126–141, 2023.

ISKE, J. et al. Senolytics prevent mt-DNA-induced inflammation and promote the survival of aged organs following transplantation. **Nature Communications**, v.11, n.4289, p.1-12, 2020.

JANIRI, D. et al. Post-COVID-19 Psychiatric Symptoms in the Elderly: The Role of Gender and Resilience. **Journal of Personalized Medicine**, v.12, n.12, p.2016-2025, 2022.

KAEBERLEIN, M. Longevity and aging. **F1000Prime Reports**, v.5, n.5, p.1-8, 2013.

KOZAKOWSKA, M. et al. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v.36, n.6, p.377–393, 2015.

LARSSON, L. et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. **Physiological Reviews**, v.99, n.1, p.427–511, 2019.

LI, C. et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v.10, n.3, p.586–600, 2019.

LIU, J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, v.55, n.1, p.102763-102772, 2020.

LIVSHITS, G.; KALINKOVICH, A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. **Ageing Research Reviews**, v.56, n.1, p.100980-100998, 2019.

LU, L. et al. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatrics**, v.21, n.1, p.708-737, 2021.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v.27, n.4, p.601–615, 2021.

PAPADOPOULOU, S. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. **Nutrients**, v.12, n.5, p.1293-1312, 2020.

PARK, M. J.; CHOI, K. M. Interplay of skeletal muscle and adipose tissue: sarcopenic obesity. **Metabolism**, v.144, p.155577-155569, 2023.

PELUSO, M. J. et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v.224, n.11, p.1839–1848, 2021.

- PICCA, A. et al. Circulating Inflammatory, Mitochondrial Dysfunction, and Senescence-Related Markers in Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia: A BIOSPHERE Exploratory Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.22, p.14006-14018, 2022.
- PIEH, C. et al. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. **Journal of Psychosomatic Research**, v.136, n.1, p.110186-110194, 2020.
- PIOTROWICZ, K. et al. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. **Aging Clinical and Experimental Research**, v.33, n.10, p.2887–2898, 2021.
- PREDEBON, M. L. et al. Life satisfaction and health self-assessment of older adults assisted through home care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.74, n.2, p.1-8, 2021.
- REA, I. M. et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n.586, p.1-28, 2018.
- ROBINSON, S. M. et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? **Clinical Nutrition**, v.37, n.4, p.1121–1132, 2018.
- ROCKWOOD, K.; HOWLETT, S. E. Age-related deficit accumulation and the diseases of ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.180, n.1, p.107–116, 2019.
- ROTTENBERG, H.; HOEK, J. B. The path from mitochondrial ROS to aging runs through the mitochondrial permeability transition pore. **Aging Cell**, v.16, n.5, p.943–955, 2017.
- SCIORATI, C. et al. Pharmacological blockade of TNF α prevents sarcopenia and prolongs survival in aging mice. **Aging**, v.12, n.23, p.23497–23508, 2020.
- SCORDO, K. A.; RICHMOND, M. M.; MUNRO, N. Post-COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management. **AACN Advanced Critical Care**, v.32, n.2, p.188–194, 2021.
- TROYER, E. A. et al. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.87, n.1, p.34–39, 2020.
- VALLÉE, A. et al. Interplay of Opposing Effects of the WNT/ β -Catenin Pathway and PPAR γ and Implications for SARS-CoV2 Treatment. **Frontiers in Immunology**, v.12, n.666693, p.1-9, 2021.
- VENTURA, M. T. et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. **Clinical and Molecular Allergy**, v.15, n.1, p.21-39, 2017.
- VIKBERG, S. et al. Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v.20, n.1, p.28–34, 2019.
- WANG, F. et al. Effects of Exercise-Induced ROS on the Pathophysiological Functions of Skeletal Muscle. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2021, n.1, p.1-5, 2021.
- WELCH, C. et al. COVID-19 and Acute Sarcopenia. **Aging and disease**, v.11, n.6, p.1345-1351, 2020.

- WILKINSON, D. J. et al. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. **Ageing Research Reviews**, v.47, n.1, p.123–132, 2018.
- WIRTH, K. J.; SCHEIBENBOGEN, C. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. **Medicina**, v.58, n.3, p.419-427, 2022.
- WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v.180, n.7, p.934-943, 2020.
- XIONG, L. et al. Association between Elderly Sarcopenia and Inflammatory Cytokine Interleukin-17: A Cross-Sectional Study. **BioMed Research International**, v.2023, n.1, p.1–7, 2023.
- YANES, R. E. et al. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. **Seminars in Hematology**, v.54, n.1, p.33–38, 2017.
- YASUDA, T. Selected Methods of Resistance Training for Prevention and Treatment of Sarcopenia. **Cells**, v.11, n.9, p.1389-1401, 2022.
- YE, Q. et al. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. **Journal of Infection**, v.80, n.6, p.607–613, 2020.
- YUN, H. R. et al. Roles of Autophagy in Oxidative Stress. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.9, p.3289-3316, 2020.
- ZHAO, W. et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v.92, n.1, p.104262-104267, 2021.