

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA

PAULO MAGALHÃES GOMES RAMACCIOTTI

**Relação entre inflamação e alterações musculares na COVID-19: Um
estudo em pacientes adultos e idosos**

SÃO CARLOS - SP

2023

PAULO MAGALHÃES GOMES RAMACCIOTTI

Relação entre inflamação e alterações musculares na COVID-19: Um estudo em pacientes adultos e idosos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (PPGGero) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) para Defesa Pública de Mestrado em Gerontologia.

Linha de Pesquisa: Saúde, Biologia e Envelhecimento

Orientador: Prof. Dr. Henrique Pott Junior

SÃO CARLOS - SP

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA

Folha de Aprovação

Assinatura dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Mestrado do candidato PAULO MAGALHÃES GOMES RAMACCIOTTI, realizada em 08/09/2023.

Prof. Dr. Henrique Pott Junior (Orientador)
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia.
Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos.

Profa. Dra. Marcia Regina Cominetti (Efetivo)
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia.
Departamento de Gerontologia, Universidade Federal de São Carlos.

Profa. Dra. Carla Helena Augustin Schwanke (Efetivo)
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica.
Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Karina Gramani Say (Suplente)
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia.
Departamento de Gerontologia, Universidade Federal de São Carlos.

Prof. Dr. Luis Marcelo Inaco Cirino (Suplente)
Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

À minha amada esposa Paola, porto seguro cujos olhos sempre me serviram de farol
nas marés mais turbulentas, e por sempre acreditar e me fazer acreditar;
Aos meus meninos Dante e Kiko, por darem sentido à vida e por torná-la mais leve,
sempre com alegria e longas risadas.

Agradecimentos

A **Deus**, Pai Amado, cujos desígnios muitas vezes se tornaram claros somente com o passar do tempo, e que me deu a possibilidade de trabalhar com o que amo,

Aos **queridos pacientes**, cujas importantes informações colhidas em momentos de angústia e desesperança possam respeitosamente ser transformadas em alento aos nossos futuros irmãos enfermos,

Ao meu orientador e amigo **Prof. Dr. Henrique Pott Junior** que, com parceria e inesgotável paciência sempre acreditou em mim e me ajudou como ninguém no início da construção do caminho que sempre sonhei,

Aos queridos amigos do querido **Departamento de Gerontologia da UFSCar**, em nome da **Profa. Dra. Karina Gramani Say** e da **Profa. Dra. Vivian Ramos Melhado**,

Ao querido **Prof. Dr. Luis Marcelo Inaco Cirino**, navegador que me mostrou ser possível unir gentileza e titulação,

A minha amada mãe **Lúcia** (*in memoriam*), que me ensinou serem sempre a doçura e o sorriso o caminho mais apropriado,

Ao meu pai "**De Tarso**", pela abnegação, disciplina e exemplo de dedicação constante aos valores da família,

À **Gis**, pelo cuidado incondicional de mãe que a vida me deu,

Às minhas irmãs **Ju e Marina**, pela torcida incondicional e presença de sempre - e por me darem meus sobrinhos; e minha prima-irmã **Dri**, pela incansável disponibilidade e capricho.

A **Sandro Ed Hilário, Daniel Azevedo, Ricardo Vieira e Pedro Cobra Neto**, irmãos que a vida me presenteou, pelo carinho e apoio, nas conquistas e nas dificuldades.

“At the bottom of the fall we were able to stand again on dry land.”

Sir Ernst H Shackleton

RESUMO

Introdução: Alterações musculares no COVID-19 são comuns, mas suas causas e gravidade ainda são debatidas. A fisiopatologia é controversa, sendo as principais hipóteses efeito direto do vírus ou lesão indireta por inflamação. Alguns estudos sugerem que idade, comorbidades e gravidade da doença podem desempenhar um papel moderador na relação entre inflamação e alterações musculares.

Objetivos: Este estudo busca investigar a relação entre inflamação e alterações musculares em adultos e idosos hospitalizados com COVID-19. Além disso, visa explorar se idade, comorbidades (updated Charlson Comorbidity Index, uCCI) e gravidade da doença (Modified Early Warning Score, MEWS) desempenham um papel moderador nessa relação.

Métodos: Um estudo com 155 adultos hospitalizados por COVID-19 (maio a dezembro de 2020) mediu parâmetros clínicos e laboratoriais na admissão hospitalar. Os participantes foram agrupados com base em mialgia, miosite ou rabdomiólise e comparados. A análise de moderação avaliou idade, comorbidades e gravidade da doença como moderadores da relação entre parâmetros inflamatórios e alterações musculares (mialgia e miosite, separadamente). Regressões logísticas e binomiais negativas foram usadas para analisar fatores associados a mialgia, miosite e níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK).

Resultados: Entre os pacientes avaliados, 34,8% apresentavam sintomas de mialgia, 16,8% miosite e 3,2% rabdomiólise. Os pacientes com mialgia eram mais jovens e apresentavam maior saturação periférica de oxigênio, maiores níveis séricos de albumina e proteína C-reativa e menores de IL-2 e IL-6. Regressão logística mostrou uma associação significativa da idade com mialgia no modelo multivariado incluindo os escores MEWS e uCCI, IL-2 e IL-6. Em relação à miosite, houve diferenças significativas apenas nos parâmetros laboratoriais, como menor contagem de plaquetas e maiores níveis séricos de creatinina, PCR, IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α . Regressão logística mostrou que apenas o sintoma mialgia teve uma associação significativa com miosite no modelo

multivariado incluindo idade, MEWS, uCCI e níveis séricos de IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α . A heterogeneidade da amostra pode ter feito com que a associação significativa cessasse nos modelos ajustados. Os níveis séricos de CPK mostraram uma associação significativa com o escore MEWS e os níveis séricos de IFN- γ em uma regressão binomial negativa incluindo idade, MEWS, uCCI e níveis séricos de IFN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF. Todos os cinco pacientes com rabdomiólise relataram mialgia, possuíam idade avançada, baixo escore uCCI e moderado escore MEWS.

Conclusões: Alterações musculares são frequentes em adultos e idosos que contraíram a COVID-19. Para identificar níveis anormais de CPK, que estão ligados à gravidade da doença e aos níveis séricos de IFN- γ , a mialgia é uma ferramenta eficaz. Embora a relação entre inflamação e alterações musculares ainda não esteja clara, idade, comorbidades e gravidade da doença devem ser consideradas como variáveis de ajuste. É imperativo detectar e tratar precocemente as queixas de mialgia. Para pacientes mais velhos que podem não se queixar de mialgia, o escore MEWS pode auxiliar no diagnóstico. Nosso estudo criou um fluxograma mais preciso para investigar mialgia em pacientes com COVID-19 do que a literatura atual oferece. Os profissionais de saúde devem priorizar avaliações abrangentes de sintomas clínicos e exames laboratoriais ao avaliar pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Mialgia, Miosite, Rabdomiólise, Inflamação, Citocinas, Adulto, Idoso.

ABSTRACT

Introduction: Muscular changes in COVID-19 are common, but their causes and severity are still debated. Pathophysiology is controversial, with the main hypotheses being either a direct effect of the virus or an indirect injury due to inflammation. Some studies suggest that age, comorbidities, and disease severity may mediate the relationship between inflammation and muscular changes.

Objectives: This study aims to investigate the relationship between inflammation and muscle changes among adults and elderly people hospitalized with COVID-19, and whether age, comorbidities (updated Charlson Comorbidity Index, uCCI), and disease severity (Modified Early Warning Score, MEWS) moderate this relationship.

Methods: A study with 155 hospitalized adults with COVID-19 (May to December 2020) measured clinical and laboratory parameters on hospital admission. Participants were grouped based on myalgia, myositis, or rhabdomyolysis and compared. Moderation analysis assessed age, comorbidities, and disease severity as moderators of the relationship between inflammatory parameters and muscular changes (myalgia and myositis separately). Logistic and negative binomial regressions were used to analyze factors associated with myalgia, myositis, and serum CK levels.

Results: Of the patients evaluated, 34.8% had symptoms of myalgia, 16.8% myositis, and 3.2% rhabdomyolysis. Patients with myalgia were younger and had higher peripheral oxygen saturation, higher serum albumin and C-reactive protein, and lower IL-2 and IL-6. Logistic regression showed a significant association between age and myalgia in the multivariable model, including MEWS and uCCI scores, IL-2 and IL-6. Regarding myositis, only the laboratory parameters showed significant differences, with lower platelet count and higher serum creatinine, CRP, IFN- γ , IL-6, IL-10, and TNF- α . Logistic regression showed that only myalgia symptoms were significantly associated with myositis in the multivariable models, including age, MEWS, uCCI, and serum levels of IFN- γ , IL-6, IL-10, and TNF- α . The heterogeneity of the sample may have caused the significant association to cease in the adjusted models. Serum CK levels showed a significant association with

MEWS score and serum levels of IFN- γ in a negative binomial regression, including age, MEWS, uCCI, and serum levels of IFN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and TNF. All five patients with rhabdomyolysis reported myalgia, had advanced age, low uCCI score, and moderate MEWS score.

Conclusions: Muscular changes are frequent in adults and older adults who contracted COVID-19. To identify disease severity and serum IFN- γ levels associated with abnormal CK levels, myalgia can be used as an effective tool. Although the relationship between inflammation and muscular changes is still unclear, age, comorbidities, and disease severity must be considered adjustment variables. It is imperative to detect and treat myalgia complaints early. For older patients who may not complain of myalgia, the MEWS score can assist in the diagnosis. Our study has created a more accurate flowchart for investigating myalgia in patients with COVID-19 than the current literature offers. Health professionals should prioritize comprehensive assessments of clinical symptoms and laboratory tests when assessing COVID-19 patients.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Myalgia, Myositis, Rhabdomyolysis, Inflammation. Cytokines, Adult, Aged.

Lista de ilustrações

Figura 1. Grafo acíclico dirigido ilustrando a hipótese de trabalho (p. 29)

Figura 2. Um modelo de moderação simples descrito como um diagrama conceitual (p.38).

Figura 3. Distribuição relativa da amostra conforme grupos de alteração muscular (p.41).

Figura 4. Boxplot mostrando a variabilidade da (A) idade e (B) saturação periférica de oxigênio de acordo com a presença do sintoma mialgia (p.42).

Figura 5. Boxplot mostrando a variabilidade da (A) albumina e (B e C) interleucinas 2 e 6 de acordo com a presença do sintoma mialgia (p.45).

Figura 6. Mialgia e idade: resultados da análise de regressão logística (p.48).

Figura 7. Distribuição relativa dos casos de miosite com base na presença ou não do sintoma de mialgia (p.52).

Figura 8. (A) Boxplot mostrando a variabilidade da concentração sérica de CPK (U/l). (B) Distribuição relativa dos valores da concentração sérica de CPK (p.61).

Figura 9. Gráfico mostrando a correlação entre a pontuação no MEWS e a concentração sérica de CPK (mg/dL), ajustado pela concentração sérica de Interferon- γ em um modelo de Regressão Binomial Negativa (p.63).

Figura 10. Fluxograma para avaliação das alterações musculares em pacientes com COVID-19 (p.71).

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo por presença do sintoma mialgia (p.43).

Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo por presença do sintoma mialgia (p.44).

Tabela 3. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-2 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.46).

Tabela 4. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.47).

Tabela 5. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-2 (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.48).

Tabela 6. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.49).

Tabela 7. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-2 (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.49).

Tabela 8. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.50).

Tabela 9. Modelo de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos marcadores séricos de inflamação, ajustado pelas variáveis idade, e escores uCCI e MEWS (p.51).

Tabela 10. Características de pacientes com alterações musculares estratificadas de acordo com a presença de miosite (p.53).

Tabela 11. Características laboratoriais de pacientes com alterações musculares estratificadas de acordo com a presença de miosite (p.54).

Tabela 12. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IFN- γ (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.55).

Tabela 13. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.56).

Tabela 14. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-10 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.56).

Tabela 15. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de TNF- α (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.56).

Tabela 16. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IFN- γ (Modelo 1), Escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.57).

Tabela 17. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), Escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.57).

Tabela 18. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-10 (Modelo 1), Escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.57).

Tabela 19. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de TNF- α (Modelo 1), Escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.58).

Tabela 20. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IFN- γ (Modelo 1), Escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.58).

Tabela 21. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), Escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.58).

Tabela 22. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-10 (Modelo 1), Escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.59).

Tabela 23. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de TNF- α (Modelo 1), Escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação) (p.59).

Tabela 24. Modelo de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos marcadores séricos de inflamação, ajustado pelas variáveis idade, e escores uCCI e MEWS (p.60).

Tabela 25. Modelo de Regressão Binomial Negativo investigando a concentração sérica de CPK (mg/dL) em função das variáveis idade, escores uCCI e MEWS, e marcadores séricos de inflamação (p.62).

Tabela 26. Modelo final de Regressão Binomial Negativo investigando a concentração sérica de CPK (mg/dL) em função das variáveis MEWS e Interferon- γ (p.63).

Tabela 27. Características dos pacientes com rabdomiólise (p.64).

Lista de Abreviaturas

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2)

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019* (Doença por Coronavírus 2019)

OMS: Organização Mundial da Saúde

CTCAE: Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos

ACC: *American College of Cardiology* (Colégio Americano de Cardiologia)

AHA: *American Heart Association* (Sociedade Americana do Coração)

NHLBI: *National Heart, Lung and Blood Institute* (Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue)

NINDS: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e AVC (Acidente Vascular Cerebral)

CPK: Creatina Quinase

LSN: Limite Superior da Normalidade

ACE2: *Angiotensin Converting Enzyme-2* (Enzima Conversora da Angiotensina 2)

TMPRSS2: *Transmembrane Serine Protease 2* (Protease celular transmembrânica 2)

RNA: *Ribonucleic Acid* (Ácido Ribonucleico)

IL-1: Interleucina-1

IL-2: Interleucina-2

IL-4: Interleucina-4

IL-7: Interleucina-7

IL-6: Interleucina-6

IL-10: Interleucina-10

IL-12: Interleucina-12

IL-13: Interleucina-13

IL-17: Interleucina-17

G-CSF: *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (Fator estimulador de colônias de granulócitos)

M-CSF: *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (Fator estimulador de colônias de macrófagos)

IP-10: *Interferon-gamma-induced Protein 10* (Proteína induzida por interferon-gama-10)

MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (Proteína Quimiotática de Monócitos-1)

MIP-1 α : *Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha* (Proteína Inflamatória de Macrófagos-1-alfa)

HGF: Hepatocyte Growth Factor (Fator de Crescimento Hepático)

IFN- γ : *Interferon-gamma* (Interferon-gama)

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha* (Fator de Necrose Tumoral alfa)

PCR: Proteína C-Reativa

hsCRP: *High-Sensitivity C-Reactive Protein* (Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade)

IL-1 β : Interleucina-1 beta

AIDS: *Acquired Immuno-Deficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule-1* (Molécula de Adesão Intercelular-1)

HU-UFSCar: Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos

RT-PCR: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

uCCI: updated Charlson Comorbidity Index (Índice Charlson de Comorbidades atualizado)

MEWS: Modified Early Warning Score (Escore Modificado de Alerta Precoce)

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio

AVDI: Alerta, reativo à Voz, reativo à Dor, Irresponsivo

AST: Aspartato aminotransferase

ALT: Alanina transaminase

IFCC: Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic Acid (Ácido Etilenodiaminotetracético)

Sumário

RESUMO	7
ABSTRACT	9
Lista de ilustrações	11
Lista de Tabelas	12
Lista de Abreviaturas	15
INTRODUÇÃO	19
<i>As queixas musculares na COVID-19</i>	19
<i>Fisiopatologia das alterações musculares na COVID-19</i>	21
<i>O mecanismo de lesão celular direta</i>	21
<i>O mecanismo de lesão celular indireta</i>	23
<i>Idade, inflamação e musculatura</i>	24
<i>Hipótese de trabalho</i>	28
OBJETIVOS	30
Objetivo geral	30
Objetivos específicos	30
REVISÃO DA LITERATURA	31
METODOLOGIA	33
<i>Desenho do estudo e local</i>	33
<i>Critérios de elegibilidade</i>	33
<i>Aspectos éticos</i>	33
<i>Variáveis coletadas</i>	34
<i>Carga de comorbidades</i>	35
<i>Gravidade da doença</i>	35
<i>Dosagem dos marcadores sistêmicos de inflamação</i>	36
<i>Subgrupos de análise</i>	36
<i>Tamanho da amostra</i>	37
<i>Análise de moderação</i>	38
<i>Análise estatística</i>	39
<i>Análise Descritiva</i>	39
<i>Análise Inferencial</i>	40

RESULTADOS	41
Mialgia	41
Moderadores da inflamação sobre o sintoma mialgia	45
Idade como moderador.....	46
Carga de comorbidades como moderador.....	48
Gravidade da doença como moderador.....	49
Marcadores inflamatórios, mialgia e as variáveis de confusão	50
Miosite	51
Moderadores da inflamação sobre a miosite	55
Idade como moderador.....	55
Carga de comorbidades como moderador.....	57
Gravidade da doença como moderador.....	58
Marcadores inflamatórios, miosite e as variáveis de confusão	59
Creatinofosfoquinase (CPK)	61
Caracterização clinico-laboratorial dos casos de rabdomiólise	64
DISCUSSÃO	66
CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	75
ANEXO 1	81

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia com manifestações clínicas muito semelhantes a uma pneumonia viral surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. A análise do sequenciamento genético de amostras do trato respiratório inferior destas pessoas indicou um novo coronavírus como o agente causador, o qual foi nomeado como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2) e sua doença como doença do coronavírus de 2019 (do inglês *Coronavirus disease 2019*, COVID-19) (CUI; LI; SHI, 2019; GORBALENYA et al., 2020; SU et al., 2016; ZHU et al., 2020c).

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o surto deste novo coronavírus havia se tornado uma pandemia. Esta tem sido a realidade nos últimos três anos, com mais de 769 milhões de casos registrados e cerca de 7 milhões de óbitos (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION WEBSITE, [s.d.]). Os sintomas da doença podem variar, sendo geralmente leves a moderados e semelhantes aos da gripe. Entretanto, aproximadamente 20% dos pacientes infectados desenvolvem uma doença hipoxêmica mediada por inflamação grave, popularmente conhecida como "síndrome de tempestade de citocinas" (DISSER et al., 2020; GUAN et al., 2020; JIANG et al., 2020; SUN et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020; ZHU et al., 2020c).

Além disso, queixas e alterações musculares tem sido observadas com frequência em todas as formas de gravidade da doença. Tais queixas incluem mialgias, miosites e rabdomiólise.

As queixas musculares na COVID-19

Existe pouca consistência na terminologia usada para descrever queixas musculares na literatura vigente. Para abordar essa questão, recorreu-se às definições encontradas em documentos estabelecidos, como o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) do *U.S. National Cancer Institute*, o *American College of*

Cardiology (ACC), o *American Heart Association* (AHA) e o *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) (“CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events”, [s.d.]; PASTERNAK et al., 2002). Esses documentos fornecem definições rigorosas e padronizadas para a terminologia usada para descrever queixas musculares.

De acordo com as referências, o termo **mialgia** é utilizado para identificar queixas de dor ou desconforto muscular que não são acompanhadas de um aumento de creatinofosfoquinase (CPK). Esta manifestação pode afetar os ligamentos, tendões, fâscias, ossos, músculos e órgãos. Caso a CPK esteja acima do limite superior da normalidade (LSN), mas abaixo de 10 vezes o LSN, exceto na presença de lesão renal associada, então o sintoma pode ser classificado como **miosite**. Por outro lado, a **rabdomiólise**, associada à lesão renal aguda, é uma complicação potencialmente fatal da miosite, caracterizada pela elevação acentuada da mioglobulina e CPK, que ultrapassa 10 vezes o LSN (ALEXANDER; JOSHI; MEHENDALE, 2022; PASTERNAK et al., 2002). Embora ainda existam poucos materiais sobre o assunto, acredita-se que miosite e rabdomiólise são marcadores de formas graves da COVID-19 e complicações tardias (PALIWAL et al., 2020).

Os mecanismos envolvidos na etiopatogenia das alterações musculares na COVID-19 ainda são desconhecidos. Embora seja possível que as lesões sejam diretamente provocadas pela ação do vírus na célula hospedeira, há também a hipótese de que lesões indiretas possam ser resultado das alterações sistêmicas provocadas pela infecção (ALEXANDER; JOSHI; MEHENDALE, 2022; BEYDON et al., 2021; DISSER et al., 2020). A hipótese de um mecanismo de miosite autoimune também é algo que se tem considerado. Contudo, até o momento, os exames imunológicos realizados com o objetivo de investigar esta hipótese apresentaram resultados negativos (BEYDON et al., 2021).

Várias pesquisas têm sido realizadas para avaliar as principais hipóteses, entender a amplitude das alterações e identificar os fatores relacionados. Um estudo epidemiológico, que envolveu o maior número de participantes, consistindo em 55 estudos com 8.697 pacientes, estimou que 21,9% dos mesmos relataram mialgia, contudo, o estudo não estratificou essa queixa em mialgia, miosite e rabdomiólise (ZHU

et al., 2020a). Outra pesquisa, realizada por Wiersinga e colaboradores, também apresentou resultados semelhantes, com a prevalência de mialgia variando entre 15 e 44%, mas também não estratificou as alterações musculares (WIERSINGA et al., 2020). Esses estudos ilustram a necessidade de mais pesquisas para melhor compreender a presença e a extensão das alterações musculares na COVID-19.

Fisiopatologia das alterações musculares na COVID-19

A fisiopatologia das lesões musculares na COVID-19 parece estar relacionada a mecanismos diretos e indiretos (HANNAH et al., 2022; SAUD et al., 2021). O primeiro mecanismo diz respeito à disseminação viral hematogênica, onde o vírus é capaz de invadir e lesionar as células musculares diretamente. Em relação ao segundo, o mais importante, pode-se citar a resposta inflamatória, principalmente na “tempestade de citocinas”, que costuma ser muito mais intensa nos casos mais graves da enfermidade (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). Essa hipótese tem sido amplamente aceita como uma forma de explicar a participação das lesões musculares na COVID-19 (ALEXANDER; JOSHI; MEHENDALE, 2022).

O mecanismo de lesão celular direta

O entendimento deste mecanismo de lesão celular direta pelo SARS-CoV-2 requer detalhes acerca do vírus e da forma como interage com as células do hospedeiro. Estudos indicam que o processo de invasão é mediado pelo acoplamento das proteínas virais espiculares S ao receptor celular da metalopeptidase ACE2 (XU et al., 2020). A ACE2 tem a função primária de regular a vasoconstrição periférica e preservar a pressão arterial sistêmica (DONG et al., 2020; HAMMING et al., 2007). Por outro lado, estudos recentes destacaram a participação de outros componentes, como a enzima furina e a protease TMPRSS2, neste processo (HOFFMANN et al., 2020; ESSALMANI et al., 2022).

O processo de invasão viral baseado no acoplamento das proteínas virais espiculares S com o receptor celular da metalopeptidase ACE2 é composto por diversas

etapas. O domínio S1 da proteína S viral possui o receptor responsável pela ligação ao receptor da ACE2, e o domínio S2 é responsável pela ancoragem da membrana viral e da maquinaria de fusão com a célula. A clivagem da proteína S nas subunidades S1/S2 e S2' é promovida pelo sinérgico emprego da proproteína convertase furina no sítio S1/S2 e da protease celular transmembrânica TMPRSS2 no sítio S2', ocasionando a fusão da membrana viral e celular com a liberação do RNA viral no citoplasma (BESTLE et al., 2020; CHEN et al., 2021; DONG et al., 2020; ESSALMANI et al., 2022; HAMMING et al., 2007; HOFFMANN et al., 2020; KOCH et al., 2021; LAURO et al., 2021). Além disso, outras proteases como a catepsina-L, TMPRSS11A e TMPRSS11D também têm papéis menores na invasão viral in vitro (BESTLE et al., 2020). A entrada do RNA viral na célula leva à produção de vírus e a alterações graves nas funções celulares, com possibilidade de dano celular e ativação do processo de apoptose. A conclusão a partir desta observação é que o acoplamento das proteínas virais espiculares S ao receptor celular da metalopeptidase ACE2 resulta na invasão das células hospedeiras e na geração de vírus, com potencial para provocar lesão tecidual.

O receptor viral da ACE2 é essencial para entender o tropismo do SARS-CoV-2 em humanos, pois a avaliação da sua distribuição pode fornecer indicações valiosas sobre o impacto da infecção nos diversos tecidos. Além disso, outras componentes que estão presentes nas células hospedeiras também precisam ser consideradas para uma análise mais consistente do processo viral, como a protease TMPRSS2 e a proproteína furina. Estas componentes são relevantes porque estão relacionadas com a abertura do sítio de ligação do vírus às células-alvo para permitir a infecção, e, portanto, estão ligadas diretamente ao mecanismo de lesão celular. Assim, é fundamental investigar a expressão e distribuição das proteínas em estudo para desenvolver tratamentos eficazes para o SARS-CoV-2.

No organismo humano, o receptor ACE2 está amplamente distribuído e é encontrado principalmente nas células do sistema respiratório, como os pneumócitos do tipo II e as células epiteliais respiratórias, além do coração, sistema urogenital, sistema gastrointestinal e sistema vascular (CUI; LI; SHI, 2019; HAMMING et al., 2004; ZOU et al., 2020). A presença do receptor nos tecidos respiratórios e na mucosa oral contribui significativamente para a alta taxa de transmissão entre humanos (XU et al., 2020). Por

fim, a expressão deste receptor em músculos esqueléticos também foi comprovada (FERRANDI; ALWAY; MOHAMED, 2020).

Além do receptor de ACE2, a proteína TMPRSS2 também é amplamente encontrada nos tecidos epiteliais respiratórios, urogenitais e gastrointestinais, assim como em células vasculares, células musculares lisas, pericitos, fibras musculares, células satélites musculares, macrófagos e células imunes (BESTLE et al., 2020; DISSER et al., 2020; ESSALMANI et al., 2022) .

A furina, por sua vez, é expressa em grande quantidade pelo organismo e pode ser encontrada sobretudo em células neuroendócrinas, hepáticas, intestinal e cerebral. Estudos indicam ainda que ela se encontra em maior expressão em doenças crônicas, tais como câncer, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes do tipo 2 e doenças pulmonares (BESTLE et al., 2020; ESSALMANI et al., 2022).

O mecanismo de lesão celular indireta

O SARS-CoV-2 tem sido associado com uma resposta inflamatória sistêmica descontrolada, conhecida como tempestade de citocinas. Esta condição leva ao desenvolvimento de doença respiratória grave, incluindo síndrome do desconforto respiratório, com um ou mais sinais de disfunção orgânica e, em casos graves, choque, e falência múltipla de órgãos (FAJGENBAUM; JUNE, 2020; GIANNIS; ZIOGAS; GIANNI, 2020; GUAN et al., 2020; HUANG et al., 2020; SCHETT et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Os estudos têm demonstrado que a tempestade de citocinas é caracterizada pelo desequilíbrio de citocinas, havendo presença anormalmente elevada de interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 4 (IL-4), 7 (IL-7), 6 (IL-6), 10 (IL-10), 12 (IL-12), 13 (IL-13), 17 (IL-17), fator de estímulo das colônias granulocíticas (G-CSF), fator de estímulo das colônias de macrófagos (M-CSF), quimiocina 10 (IP-10), quimiocina 1 de macrófagos (MCP-1), quimiocina 1 de macrófagos de ímãs (MIP-1 α), fator de crescimento hepatotrópico (HGF), interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (DISSER et al., 2020b; TIZAOUI et al., 2020). Dentro do contexto muscular, estas citocinas estão diretamente ligadas à proteólise de fibras musculares, redução da síntese de proteínas, bloqueio da

atividade de células satélites, aumento da fibrose, diminuição da força muscular e maior suscetibilidade a lesões (DISSER et al., 2020; REID; LI, 2001). Em particular, o aumento da IL-6 pode levar à perturbação da homeostase das células musculares, acelerando as lesões destas (HANNAH et al., 2022; VANDERVEEN et al., 2019). Além disso, existem estudos que correlacionam a infecção por COVID às lesões musculares crônicas de caráter autoimune, que causam ou exacerbam estados inflamatórios que simulam miopatias idiopáticas inflamatórias (HANNAH et al., 2022; KONDO et al., 2021).

Ainda que os mecanismos de lesão muscular direta e indireta estejam cada vez mais demonstrados e estudados pela academia, ainda não há clareza sobre a extensão das lesões causadas por mecanismos indiretos inflamatórios nas alterações musculares em adultos com infecção por SARS-CoV-2 (ALEXANDER; JOSHI; MEHENDALE, 2022). Assim, o conhecimento sobre essas lesões pode direcionar tratamentos específicos da doença e prevenir esse tipo de lesão.

Idade, inflamação e musculatura

Com o passar dos anos, o sistema imunológico vai se reorganizando e sofrendo alterações, de tal forma que o indivíduo mais velho se torna mais vulnerável às infecções, neoplasias e problemas autoimunes (RIBEIRO et al. 2021). Essas transformações recebem o nome de imunossenescência e são resultado de um contínuo estímulo antigênico que ocorre ao longo da vida. Uma das modificações mais comuns é a involução do timo, assim como a diminuição dos linfócitos T regulatórios e o aumento dos linfócitos T de memória e das células disfuncionais. O perfil de secreção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias também se desregula, levando a um estado crônico de inflamação de baixo grau (FRANCESCHI et al., 2000; MILLER, 1996; MORLEY; BAUMGARTNER, 2004; NASCIMENTO et al., 2021).

A estimulação crônica dos macrófagos por meio de substâncias que se acumulam com o passar dos anos, como moléculas endógenas alteradas ou fora de seus locais adequados, ou debris celulares provenientes de células danificadas ou mortas, leva a este desbalanço de citocinas, o que pode aumentar os riscos de comorbidades e mortalidade, incluindo doenças cardiovasculares, artrite, doença pulmonar obstrutiva

crônica, sarcopenia, diabetes mellitus do tipo 2, perda de massa muscular e óssea, neoplasias, declínio cognitivo, anemia e disfunções autoimunes (MICHAUD et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2020; POTT-JUNIOR et al., 2020; RIBEIRO et al., 2021;;QUESSADA et al., 2021).

Neste contexto, os marcadores inflamatórios que se encontram anormalmente elevados durante o envelhecimento incluem a Proteína C-Reativa (PCR), a Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (*High Sensitive C Reactive Protein - hsCRP*), a Interleucina-6, a Interleucina-1 β , a Interleucina-18 e o TNF- α , todas desempenhando papéis distintos (FRANCESCHI et al., 2017; MORLEY; BAUMGARTNER, 2004):

- A PCR é uma proteína não específica produzida pelo fígado, que se eleva quando há inflamação no corpo. O teste de Proteína C-Reativa de alta sensibilidade (hsCRP), mais sensível que o teste padrão de Proteína C-Reativa, é capaz de detectar níveis mais baixos desta substância. Esta proteína está elevada na presença de estados inflamatórios agudos e crônicos, tais como neoplasias, doenças cardiovasculares, resistência à insulina, obesidade, tabagismo, estresse, fibrilação atrial, uso crônico de estrógeno, consumo de café e até mesmo envelhecimento (MORLEY; BAUMGARTNER, 2004; VELISSARIS et al., 2017).
- A IL-6 foi uma das primeiras interleucinas a ser relacionada com o envelhecimento, e tem forte correlação com morbidade e mortalidade nesta faixa etária (FRANCESCHI et al., 2017). O aumento de IL-6 pode levar a perda óssea e de massa muscular, assim como a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Esta citocina é liberada por macrófagos e linfócitos T por meio de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β , conferindo assim ação pró-inflamatória. Estudos mostraram que, em idosos, altos níveis de IL-6 estão inversamente associados a fatores como ganho muscular, força e aptidão física, e diretamente relacionados à morte. Além disso, a IL-6 promove a degradação de proteínas musculares em doenças como câncer, estágio final de insuficiência renal crônica e AIDS, através de mecanismos lisossomais (catepsinas) e não lisossomais (ubiquitin-proteasoma) (FRANCESCHI et al., 2017; MORLEY; BAUMGARTNER, 2004). Paradoxalmente, o aumento de IL-6 de células de músculo esquelético é considerado benéfico em resposta à fase aguda durante o exercício

físico, especialmente na população mais jovem, por meio de mecanismo de feedback negativo (SACHECK et al., 2006).

- A IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória responsável pela liberação de TNF- α e IL-2. Esta liberação ativa células *T-helper*, gerando diversas ações pro-inflamatórias provocadas pela ativação da ciclooxigenase-2, tais como a produção de Prostaglandina E2, óxido nítrico indutível e moléculas de adesão intercelular, como as moléculas ICAM-1 (*intercelular adhesion molecule-1*). Além disso, ela causa a perpetuação do estado inflamatório pela autoindução, bem como ativa vias ascendentes no sistema autonômico, atravessando a barreira hematoencefálica, e provocando sintomas clínicos como febre, astenia e anorexia (MORLEY; BAUMGARTNER, 2004). A literatura sugere que a IL-1 β pode ser envolvida no processo de envelhecimento e doenças relacionadas à idade, como osteoartrite (VERONESI et al., 2022). No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender completamente a função do IL-1 β no envelhecimento e nas doenças relacionadas à idade.
- O TNF- α é uma citocina envolvida nos processos de envelhecimento e inflamação. Ela é produzida por macrófagos e adipócitos, cuja atuação conjunta à IL-1 β desencadeia anorexia, estimulando a lipólise e inibindo a lipoproteína lipase, contribuindo, portanto, para quadros de caquexia. A funcionalidade principal da lipoproteína lipase é a quebra de triglicerídeos contidos em lipoproteínas, para fornecer ácidos graxos ativos ao organismo e manter a homeostase energética e modular a lipólise nos tecidos adiposos. No entanto, possui funções mais amplas, pois favorece a absorção de triglicerídeos de baixa densidade da circulação sanguínea para as células musculares, garantindo assim a disponibilidade de energia necessária. Além disso, atua como regulador da síntese e degradação de macronutrientes, como lipídios e proteínas, ajudando a formação da massa muscular (MORLEY; BAUMGARTNER, 2004).
- O IFN- γ é uma citocina inflamatória, inicialmente identificada como fator antiviral, e regula várias respostas imunes e processos fisiológicos. É produzida por linfócitos T ativados, células Natural Killers (NK), entre outras. Particularmente, no que tange a células musculares esqueléticas, há um aumento de sua produção em resposta a

lesão delas, e ao IFN- γ se compreende papel na facilitação do processo regenerativo muscular, via redução de processos fibróticos e aumento de novas fibras regenerativas (CHENG et al., 2008).

À medida que o sistema imunológico envelhece, a massa muscular diminui gradualmente (RIBEIRO et al., 2021; NASCIMENTO et al., 2021). Esse processo geralmente se inicia na quinta década de vida, com variação anual de 1 a 2% (SEHL; YATES, 2001). A inflamação crônica tende a aumentar e o aumento da produção de IL-6, IL-1 β e TNF- α , geralmente abundante nestes casos, parece desempenhar um papel importante no catabolismo muscular. Em particular, quando os mioblastos são expostos a IL-1 β e TNF- α , a produção de proteínas sofre redução e há comprometimento na regulação dos processos-chave na diferenciação dos tecidos musculares estriados (GUTTRIDGE et al., 2000; LANGEN et al., 2001, 2004; REID; LI, 2001). Há também aumento do estresse oxidativo que acaba por diminuir a contratilidade miofibrilar (REID; LÄNNERGREEN; WESTERBLAD, 2002; REID; LI, 2001). O treinamento muscular, por outro lado, tem demonstrado ser capaz de reduzir a produção destas citocinas, prevenindo assim a perda de massa muscular (FRANCESCHI et al., 2017; MICHAUD et al., 2013).

A literatura aponta para a existência uma associação entre envelhecimento, marcadores inflamatórios elevados e catabolismo muscular. Além disso, estudos sugerem que certas comorbidades ou a carga acumulada destas comorbidades também podem levar a um aumento nos níveis séricos de marcadores inflamatórios, particularmente aquelas marcadas por processo inflamatório crônico. Diante dessas informações, seria benéfico investigar se vários fatores relacionados à inflamação, como idade, carga de comorbidades e gravidade da doença, têm efeito moderador da relação entre a inflamação e as alterações musculares observadas em pacientes adultos e idosos com COVID-19.

Creatinofosfoquinase (CPK)

A creatinofosfoquinase, também conhecida como creatinoquinase, é uma enzima importante que desempenha um papel vital no processo de produção de energia do

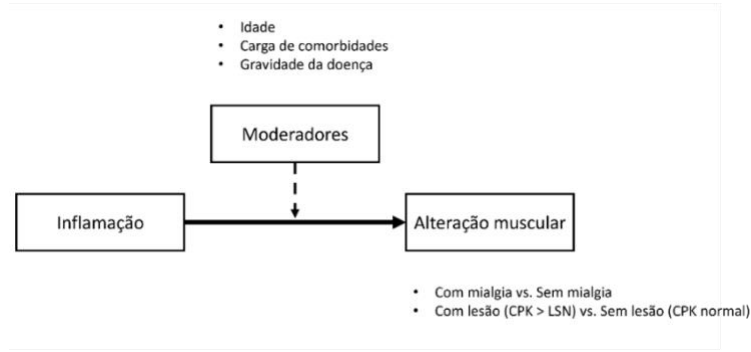
corpo. Especificamente, auxilia na reação da creatina e adenosina trifosfato para produzir fosfocreatina e adenosina difosfato. A Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC) recomenda o uso de um método de ensaio envolvendo EDTA com ativação catalítica por N-acetilcisteína, que deve ser realizado a 37°C (SCHUMANN; KLAUKE, 2003). Este método é considerado a maneira mais confiável e precisa de medir a atividade sérica da CPK.

É importante notar que existe uma grande variação nos níveis plasmáticos de CPK em indivíduos normais, o que torna difícil determinar o que constitui os níveis normais de CPK (MORANDI et al., 2006). Vários fatores podem afetar a atividade sérica da CPK, incluindo sexo, idade, massa muscular, atividade física e raça. Por exemplo, os homens geralmente têm massa muscular maior, resultando em atividades séricas de CPK mais altas do que as mulheres. Como tal, é essencial estabelecer valores de referência que tenham em conta estes fatores. Neste estudo, vamos nos referir aos valores normais superiores sugeridos por Schumann e Klauke (SCHUMANN; KLAUKE, 2003), que são 145 U/l para mulheres e 171 U/l para homens, definidos no percentil 97,5 das amostras de referência.

Hipótese de trabalho

O presente estudo tem como objetivo compreender se a inflamação possui algum efeito sobre a chance de um indivíduo com COVID-19 apresentar alterações musculares - mialgia e miosite, de maneira independente. Como base, parte-se da premissa de que há uma influência da inflamação, a qual pode ser moderada por fatores como idade, sexo, carga de comorbidades e gravidade da doença dos pacientes dentro do contexto COVID-19.

Figura 1. Grafo acíclico dirigido ilustrando a hipótese de trabalho.



OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo deste estudo é compreender como a inflamação e as alterações musculares estão relacionadas em adultos e idosos hospitalizados com COVID-19.

Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo são:

- Determinar a prevalência de alterações musculares (mialgia, miosite e rabdomiólise);
- Descrever as características clínico-laboratoriais daqueles com mialgia;
- Avaliar como a idade, a carga de comorbidades e a gravidade da doença afetam a relação entre os níveis de marcadores de inflamação no soro e a probabilidade de apresentar sintomas de mialgia;
- Descrever as características clínico-laboratoriais daqueles com miosite;
- Avaliar como a idade, a carga de comorbidades e a gravidade da doença afetam a relação entre os níveis de marcadores de inflamação no soro e a probabilidade de apresentar miosite;
- Investigar os níveis séricos de CPK e os seus fatores associados;
- Descrever as características clínico-laboratoriais daqueles com rabdomiólise.

REVISÃO DA LITERATURA

Li e cols. (2020) realizaram uma revisão sistemática que avaliou 1.994 pacientes com diagnóstico de COVID-19, incluindo 10 trabalhos publicados entre dezembro de 2019 a fevereiro de 2020. Os resultados revelaram a presença de mialgia ou fadiga em 35,8% dos pacientes, o que faz deste o terceiro sintoma principal, depois de febre e tosse, que estiveram presentes em 88,5% e 68,6% dos pacientes, respectivamente. Dentre os pacientes participantes do estudo, 60% eram do sexo masculino, e a taxa de fatalidade foi de 5%. O estudo não distinguiu a mialgia de outros tipos de alterações musculares, como miosite e rabdomiólise, e não ofereceu dados laboratoriais referentes aos níveis de CPK. Estes achados sugerem que as alterações musculares são significativas em um contexto de COVID-19 desde as primeiras publicações a respeito do assunto, alertando para a importância de se considerar a presença destes sintomas nos pacientes (LI et al., 2020).

Pouco tempo depois, ZHU e seus colaboradores realizaram, em 2020, uma extensa revisão sistemática a fim de avaliar 55 estudos com um total de 8.697 pacientes com COVID-19, de modo a fornecer um resumo detalhado da doença como referência para futuras pesquisas e decisões clínicas. Observou-se que a proporção de homens foi maior, mas relativamente equilibrada (53,3%) e os sintomas mais frequentes foram febre (78,4%) e tosse (58,3%), seguidos por fadiga (34%) e mialgia (21,9%). Estes últimos foram avaliados separadamente, ao contrário do estudo referenciado anteriormente. Além disso, a meta-análise também forneceu detalhes sobre as alterações laboratoriais na COVID-19, porém não contribuiu para informações sobre os níveis de CPK (ZHU et al., 2020a).

De maneira semelhante, Wiersinga e seus colegas abordaram a temática COVID-19 no ano de 2020, abrangendo a fisiopatologia, transmissão, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento. Em particular, foi relatada uma incidência de mialgia entre os pacientes hospitalizados entre 15 e 44% (WIERSINGA et al., 2020).

Apesar de relevantes, os achados de Zhu e Wiersinga ainda não forneceram informações sobre a prevalência estratificada em mialgia, miosite e rabdomiólise, bem

como sobre a investigação dos possíveis mecanismos etiopatogênicos(WIERSINGA et al., 2020; ZHU et al., 2020a).

Paliwal et al. (2020) foram parcialmente ao encontro dessas lacunas de conhecimento, realizando uma extensa revisão de literatura sobre as manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19, com ênfase nas consequências neuromusculares. Sua revisão foi ampla e abrangeu relatos de casos isolados e estudos de coortes a fim de estabelecer uma correlação entre o SARS-CoV-2 e os nervos periféricos, a junção neuromuscular, os músculos e as possíveis alterações nos nervos cranianos. Os resultados revelaram que a mialgia é frequentemente associada à doença, com prevalência variando entre 19 e 100%. Além disso, foram encontrados 8 relatos de casos de miosite e rabdomiólise, mas não houve classificação mais detalhada das condições, nem avaliação dos parâmetros inflamatórios (PALIWAL et al., 2020).

Em 2021, o estudo conduzido por Elrobaa e cols. buscou fechar a lacuna de conhecimento a respeito dos sistemas acometidos pela COVID-19. Eles concluíram que existem dois mecanismos que podem ser responsáveis pelas manifestações musculoesqueléticas, o mecanismo direto (mediado pela citopatia viral) e o mecanismo indireto (mediado pela inflamação) (ELROBAA; NEW, 2021). No entanto, apesar do grande número de estudos sobre mialgia, a literatura sobre a estratificação das alterações musculares é escassa (HANNAH et al., 2022). Esses autores, assim como outros, notaram que a miosite e a rabdomiólise são mencionadas frequentemente na literatura da doença, mas aparecem como relatos de casos, especialmente nas formas graves da doença (BEYDON et al., 2021; ELROBAA; NEW, 2021; PALIWAL et al., 2020).

Com este cenário, é possível constatar a ausência de informação sobre a real prevalência de alterações musculares (mialgia, miosite e rabdomiólise) em pacientes com COVID-19, assim como os mecanismos patogênicos envolvidos nesses quadros.

METODOLOGIA

Desenho do estudo e local

Trata-se de um estudo observacional, tipo transversal, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (HU-UFSCar) para determinar prevalência de alterações musculares na admissão hospitalar de pacientes com infecção pelo COVID-19 e sua relação com variáveis clínicas e laboratoriais.

Crítérios de elegibilidade

O estudo em questão utilizou informações provenientes do momento de admissão hospitalar e dos registros eletrônicos de saúde do HU-UFSCar. Foram considerados elegíveis os(as) participantes que atenderam aos seguintes critérios:

- Pacientes hospitalizados;
- Idade superior ou igual a 18 anos;
- Diagnóstico de COVID-19 por teste molecular tipo RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*).

Foram considerados inelegíveis os(as) participantes que se enquadraram em algum dos seguintes critérios:

- Recusa a participar da pesquisa;
- Diagnóstico prévio de miopatias, neuropatias, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias, imunossuprimidos, doença renal crônicas estágios IV e V (taxa de filtração glomerular estimada menor que 30 mL/ min /1,73 m²);
- Relato de uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides de uso sistêmico.

Aspectos éticos

Este estudo é uma análise secundária dos dados coletados no estudo "INFECÇÃO PELO COVID-19 E LESÃO HEPATOCELULAR: PREVALÊNCIA E FATORES

ASSOCIADOS", realizado entre março de 2020 e março de 2021 (POTT-JUNIOR et al., 2021). O estudo principal seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinki e o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos aprovou todos os procedimentos de pesquisa envolvendo os participantes (Número: 30184220.8.0000.5504). (ANEXO 1) Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes de serem incluídos no estudo.

Variáveis coletadas

No período de maio a dezembro de 2020, foram prospectivamente coletados dados na unidade respiratória do HU-UFSCar. Esses dados foram relacionados à admissão hospitalar, abrangendo:

- Data de nascimento,
- Sexo (masculino ou feminino),
- Raça (branca, parda ou negra),
- Carga de comorbidades estimada com base no uCCI (*updated Charlson Comorbidity Index*),
- Pressão arterial (em mmHg),
- Frequência cardíaca (em batimentos por minuto, bpm),
- Frequência respiratória (em incursões respiratórias por minuto),
- Temperatura (em °C),
- Saturação periférica de oxigênio (SpO₂, em %),
- Avaliação do nível de consciência de acordo com a escala AVDI,
- Contagem de plaquetas (em $\times 10^3/\text{mm}^3$),
- Bilirrubinas totais e frações (em mg/dL),
- Creatinina (em mg/dL),
- Albumina (em g/dL),
- Creatinofosfoquinase (em U/l),
- Aspartato aminotransferase (AST, em U/l),
- Alanina transaminase (ALT, em U/l)

- Marcadores sistêmicos de inflamação: Proteína C-reativa (PCR, em mg/dL), IL-2 (pg/dL), IL-4 (pg/dL), IL-6 (pg/dL), IL-10 (pg/dL), IFN- γ (pg/dL), e TNF- α (pg/dL).

Carga de comorbidades

A carga de comorbidades foi quantificada usando o índice atualizado de Charlson (*updated Charlson Comorbidity Index*). Esse índice foi tratado tanto como uma pontuação contínua quanto como categorias: pontuações ≥ 4 significam um risco de mortalidade de 10 anos de 5% ou maior (ARMITAGE; VAN DER MEULEN; ROYAL COLLEGE OF SURGEONS CO-MORBIDITY CONSENSUS GROUP, 2010; BRUSSELAERS; LAGERGREN, 2017; CHARLSON et al., 1987; QUAN et al., 2011).

updated Charlson Comorbidity Index

Comorbidades	Pontuação
Insuficiência Cardíaca	2
Demência	2
Doença Pulmonar Crônica	1
Doença Reumática	1
Doença Hepática Moderada	2
Diabetes com complicação crônica	1
Hemiplegia ou Paraplegia	2
Doença Renal	1
Malignidade sem metástase	2
Doença Hepática Moderada a Grave	4
Neoplasia metastática sólida	6
AIDS ¹ (excluindo infecção assintomática)	4
Pontuação Máxima	24

¹AIDS: *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida)

Gravidade da doença

A gravidade da doença foi estimada na admissão hospitalar por meio do escore de deterioração clínica *Modified Early Warning Score* (MEWS) (SUBBE, 2001). Esse escore atribui pontos a alguns parâmetros clínicos coletados durante a avaliação inicial, como pressão arterial sistólica (em milímetros de mercúrio, mmHg), frequência cardíaca

(em batimentos por minuto – bpm), frequência respiratória (em incursões por minuto, irpm), temperatura (em graus Celsius, °C), e escala AVDI (Alerta, reativo à Voz, reativo à Dor, Irresponsivo). A cada parâmetro é atribuída nota de 0 a 3, e uma pontuação de 5 ou mais na escala MEWS mostrou estar associada a um risco aumentado de deterioração clínica:

Modified Early Warning Score

Parâmetros	Pontuação						
	3	2	1	0	1	2	3
Pressão Arterial Sistólica	<70	71-80	81-100	101-199		≥ 200	
Frequência Cardíaca		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Frequência Respiratória		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Temperatura		<35		35-38,4		≥38,5	
Escala AVDI ¹				Alerta	Responsivo à Voz	Responsivo à Dor	Não Responsivo

¹Escala AVDI (Alerta, Voz, Dor, Irresponsivo)

Dosagem dos marcadores sistêmicos de inflamação

Foram coletadas amostras de sangue venoso nas primeiras 12 horas de admissão hospitalar e analisadas por citometria de fluxo, utilizando o kit BD Accuri C6 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA) e o kit citométrico de *bead array* para inflamação humana (BD™ CBA Human Th1 / Th2 Cytokine Kit, BD Biosciences, San Diego, CA, EUA). O procedimento seguiu as instruções dos fabricantes. Os dados foram analisados usando o software FlowJo (FlowJo LLC, Ashland, OR, EUA).

Subgrupos de análise

Os participantes do estudo foram inicialmente classificados com base na presença ou não da mialgia relatada durante a avaliação inicial. Utilizamos as definições previamente estabelecidas pelo CTCAE, ACC, AHA e NHLBI para distinguir entre miosite e rbdomiólise (“CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events”, [s.d.]; PASTERNAK et al., 2002).

1. *Sem mialgia* - indivíduos sem queixa de dor muscular ou fraqueza, independente dos níveis de CPK;
2. *Mialgia* - indivíduos com queixa de dor muscular ou fraqueza, sem aumento de CPK;
3. *Miosite* - indivíduos com aumento de CPK acima do limite superior de normalidade, mas menor que 10 vezes o limite superior de normalidade e sem Injúria Renal Aguda;
4. *Rabdomiólise* - indivíduos com aumento de CPK (acima de 10 vezes o limite superior de normalidade, conforme estabelecido supra) associado a um aumento de creatinina sérica superior a >0.3 mg/dL em 48 horas após internação hospitalar (Injúria Renal Aguda).

Tamanho da amostra

Levando em consideração a possível influência da inflamação na probabilidade de que pacientes com COVID-19 apresentem queixas/alterações musculares, é necessário um tamanho amostral adequado para a identificação precisa destes. A literatura aponta que a prevalência de mialgia, miosite e rabdomiólise em pessoas infectadas pelo vírus é próxima a 20%, o que corresponde ao mesmo valor estimado por Zhu e cols. (2020). Utilizando-se como parâmetros estatísticos o nível de confiança de 5%, um intervalo de confiança de 95% e uma precisão amostral de 7%, o tamanho da amostra pode ser obtido através da resolução:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 p(1 - p)}{d^2}$$

onde,

n = Tamanho da amostra;

Z = Escore Z;

α = Nível de significância;

p = Prevalência esperada;

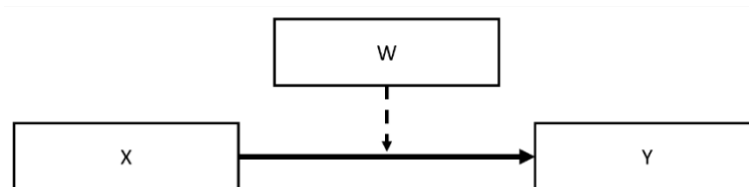
d = Erro absoluto tolerável (precisão da amostra).

O presente estudo estimou seu tamanho amostral com base nos dados presentes na literatura acerca da prevalência de lesões musculares em pacientes infectados pelo COVID-19, assumindo que ocorreria uma similaridade na população brasileira, estando em aproximadamente 20%. Assim, foi calculado um tamanho necessário de **126** pacientes, com 7% de precisão amostral - um intervalo de confiança de 95% (**13% a 27%**).

Análise de moderação

O efeito de uma variável X em outra variável Y é moderado por uma terceira variável W se seu tamanho, sinal ou força depender ou puder ser previsto por W. Nesse caso, diz-se que W é um moderador do efeito de X em Y, ou que W e X interagem em sua influência sobre Y. Os moderadores podem fortalecer, enfraquecer ou reverter a natureza de um relacionamento. Assim, a análise de moderação ajuda a entender quando ou para quem uma determinada variável independente tem um efeito mais forte, mais fraco ou qualquer efeito sobre uma variável dependente. A moderação é ilustrada na Figura 3. Este diagrama mostra como o impacto da variável X em Y é influenciado por W, indicado por uma seta apontando de W para a linha de X a Y.

Figura 2. Um modelo de moderação simples descrito como um diagrama conceitual.



Em geral, a moderação pode ser testada interagindo com variáveis de interesse e plotando as inclinações simples da interação, caso haja moderação. O que precisa ser testado não é se o efeito de X sobre Y existe para alguns valores de W, mas se os efeitos

condicionais de X diferem entre si. Em outras palavras, é verificar se o efeito de X depende do valor de W. Para isso, o teste de interação entre X e W é o apropriado. Seu resultado pode mostrar que a interação é significativamente diferente de zero, ou seja, X e W interagem (interação significativa), ou que o efeito de X em Y não se diferencia para nenhum valor na distribuição de W, logo, X e W não interagem (interação não-significante).

Este estudo visa investigar o impacto da inflamação nas alterações musculares (mialgias ou miosites) em pessoas com COVID-19. A hipótese assumida diz que a inflamação pode ser moderada por fatores externos que estão associados à magnitude da inflamação em indivíduos com COVID-19 e, conseqüentemente, podem interagir entre si. Numerosos estudos indicam que a idade, a carga de comorbidades e a gravidade da doença são fatores associados à magnitude da inflamação, podendo assim afetar a relação entre inflamação e alterações musculares (mialgias ou miosites). Por essa razão, estas três condições foram selecionadas como moderadores para as análises.

Análise estatística

O nível de significância estatística foi avaliado com um valor de p bilateral inferior a 0,05. Os softwares R (versão 4.2.3) e RStudio IDE (RStudio 2023.03.0+386 "Cherry Blossom" Release) foram utilizados para todas as análises.

Análise Descritiva

A análise descritiva para dados quantitativos é apresentada sob a forma de medidas de tendência central e dispersão, conforme seu padrão de distribuição. Para checar se a amostra pode ser considerada como proveniente de uma amostra com distribuição paramétrica foi utilizado o teste para normalidade de Shapiro-Wilk. Para os dados considerados como provenientes de uma amostra com distribuição não-paramétrica, a análise descritiva para dados quantitativos é apresentada sob a forma de mediana (intervalo interquartil), e no contrário, média \pm desvio-padrão. As variáveis

categóricas são expressas por meio de suas frequências absolutas (frequências relativas).

Análise Inferencial

O teste de Wilcoxon comparou variáveis contínuas entre grupos e o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas.

Para testar a moderação, analisamos a interação entre os moderadores escolhidos (idade, carga de comorbidades medidas pelo escore uCCI e gravidade da doença medida pelo escore MEWS) e os marcadores séricos de inflamação que mostraram diferenças significativas nas comparações entre grupos de alterações musculares (mialgia e miosite). Para reduzir a multicolinearidade e facilitar a interpretação, centralizamos tanto os moderadores quanto os marcadores séricos da inflamação subtraindo a média de cada valor da variável. Em seguida, modelos de regressão logística foram utilizados, permitindo o cálculo do Odds Ratio (OR) para avaliar a chance da variável dependente de interesse (mialgia/miosite). Para garantir estimativas precisas, o método sanduíche foi empregado para derivar erros padrão robustos e intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Uma análise de regressão binomial negativa foi utilizada para determinar a relação entre concentração sérica de CPK e idade, carga de comorbidades (medidas pelo escore uCCI), gravidade da doença (medida pelo escore MEWS) e marcadores de inflamação no sangue. Um modelo multivariado com todas as variáveis foi criado primeiro, seguido pelo uso de uma abordagem ambidirecional passo a passo (*stepwise*) com o estimador Akaike Information Criterion (AIC) para selecionar o modelo de melhor ajuste. Os resultados estão apresentados sob a forma de Razão de Prevalências e IC 95%.

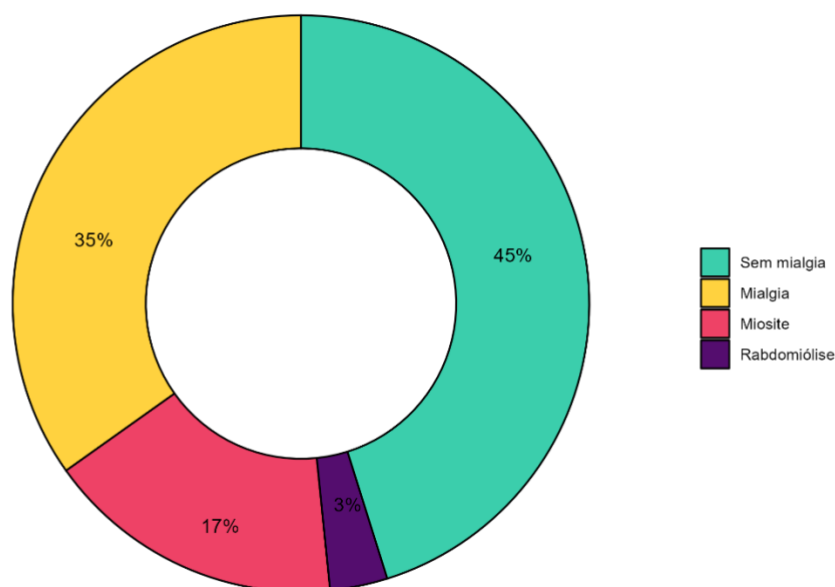
RESULTADOS

Foram analisados 180 (?) pacientes. Destes, 30 foram excluídos, sendo 5 por A, 20 por B e 5 por C. Foram considerados elegíveis um total de 155 participantes. Desses indivíduos, 54,8% (85/155) participantes relataram sentir mialgia.

Mialgia

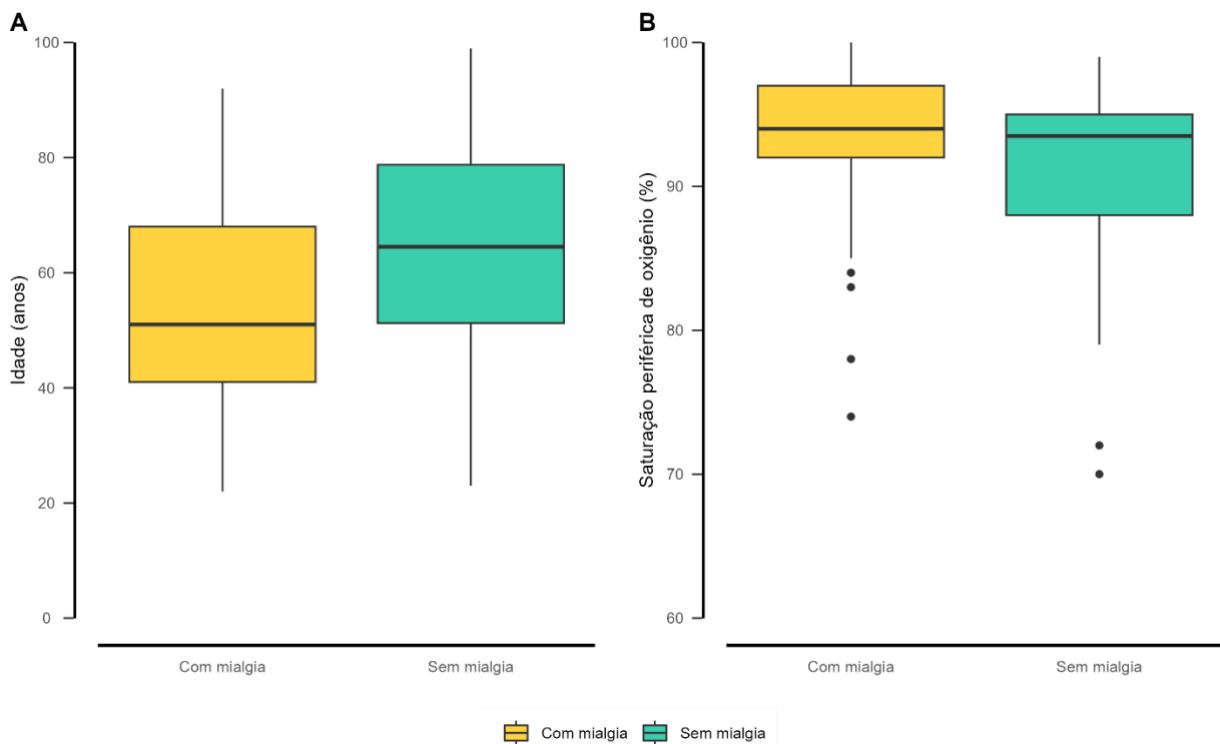
Dentre os participantes que relataram sentir mialgia (85/155), 38,8% (54/155) não possuíam níveis de CPK acima do limite superior de normalidade, 16,8% (26/155) sofriam de miosite, enquanto apenas 5 participantes (3,2%) apresentavam rabdomiólise. A Figura 3 apresenta o percentual de indivíduos pertencentes a cada grupo pré-estabelecido.

Figura 3. Distribuição relativa da amostra conforme grupos de alteração muscular.



A Tabela 1 foi utilizada para expor as características dos sujeitos com base na presença do sintoma mialgia. Verificou-se que não havia diferenças estatisticamente significativas em quase todos os parâmetros avaliados, exceto para idade e saturação periférica de oxigênio. Os participantes sem alterações musculares (mialgia, miosite e rabdomiólise) apresentaram maior mediana de idade e menor mediana de saturação periférica de oxigênio (Figura 4).

Figura 4. Boxplot mostrando a variabilidade da (A) idade e (B) saturação periférica de oxigênio de acordo com a presença do sintoma mialgia.



A Tabela 2 mostra as características laboratoriais dos sujeitos com base na presença do sintoma mialgia. Verificou-se diferenças estatisticamente significativas na concentração sérica de albumina e interleucinas 2 e 6. Curiosamente, os participantes que não apresentaram o sintoma mialgia apresentaram menor mediana de albumina ($p = 0,001$) e maior mediana de interleucinas 2 e 6 ($p = 0,043$ e $p = 0,023$, respectivamente) (Figura 5).

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo por presença do sintoma mialgia.

Variável	Parâmetro	Total (N=155)	Sem mialgia (N=70)	Com mialgia (N=85)	p
<i>Idade</i>	Anos	59 [44, 74]	64.5 [51.2, 78.7]	51 [41, 68]	<0.001
<i>Sexo</i>	Feminino	71 (45.8)	34 (48.6)	37 (43.5)	0.642
	Masculino	84 (54.2)	36 (51.4)	48 (56.5)	
<i>Raça</i>	Branca	110 (71.0)	52 (74.3)	58 (68.2)	0.054
	Parda	30 (19.4)	8 (11.4)	22 (25.9)	
	Preta	14 (9.0)	9 (12.9)	5 (5.9)	
	Dados faltantes	1 (0.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	
<i>Carga de comorbidades</i>	Charlson Comorbidity Index	0 [0, 2]	1 [0, 2]	0 [0, 2]	0.215
	Risco de mortalidade > 5%	13 (8.4)	8 (11.4)	5 (5.9)	0.343
<i>Sinais Vitais</i>	Frequência cardíaca, bpm	91.5 ± 17.7	91.3 ± 18.9	91.7 ± 16.6	0.886
	Frequência respiratória, irpm	22 [20, 27.5]	22 [20, 26]	22 [19, 28]	0.545
	Pressão arterial diastólica, mmHg	80 [70, 90]	80 [70, 90]	80 [70, 90]	0.900
	Pressão arterial sistólica, mmHg	130 [120, 150]	130 [120.5, 149.5]	130 [118, 150]	0.567
	Temperatura axillar, °C	36.2 [35.9, 36.8]	36.2 [36, 36.6]	36.3 [35.9, 37]	0.137
<i>Saturação periférica de Oxigênio, %</i>		94 [90, 96]	93.5 [88, 95]	94 [92, 97]	0.034
<i>Escala de Coma de Glasgow</i>		15 [15, 15]	15 [15, 15]	15 [15, 15]	0.974
<i>Escala AVDI</i>	Alerta	136 (87.7)	59 (84.3)	77 (90.6)	0.101
	Voz	16 (10.3)	11 (15.7)	5 (5.9)	
	Dor	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	
	Irresponsivo	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	
<i>Gravidade da doença</i>	Modified Early Warning Score	3 [2, 3]	3 [2, 3.75]	3 [2, 3]	0.965
<i>Alterações musculares</i>	Sem mialgia	70 (45.2)	70 (100.0)	0 (0.0)	<0.001
	Mialgia	54 (34.8)	0 (0.0)	54 (63.5)	
	Miosite	26 (16.8)	0 (0.0)	26 (30.6)	
	Rabdomiólise	5 (3.2)	0 (0.0)	5 (5.9)	

Dados quantitativos estão apresentados sob a forma de mediana [intervalo interquartil] ou média ± desvio-padrão, conforme teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas são expressas por meio de suas frequências absolutas (frequências relativas).

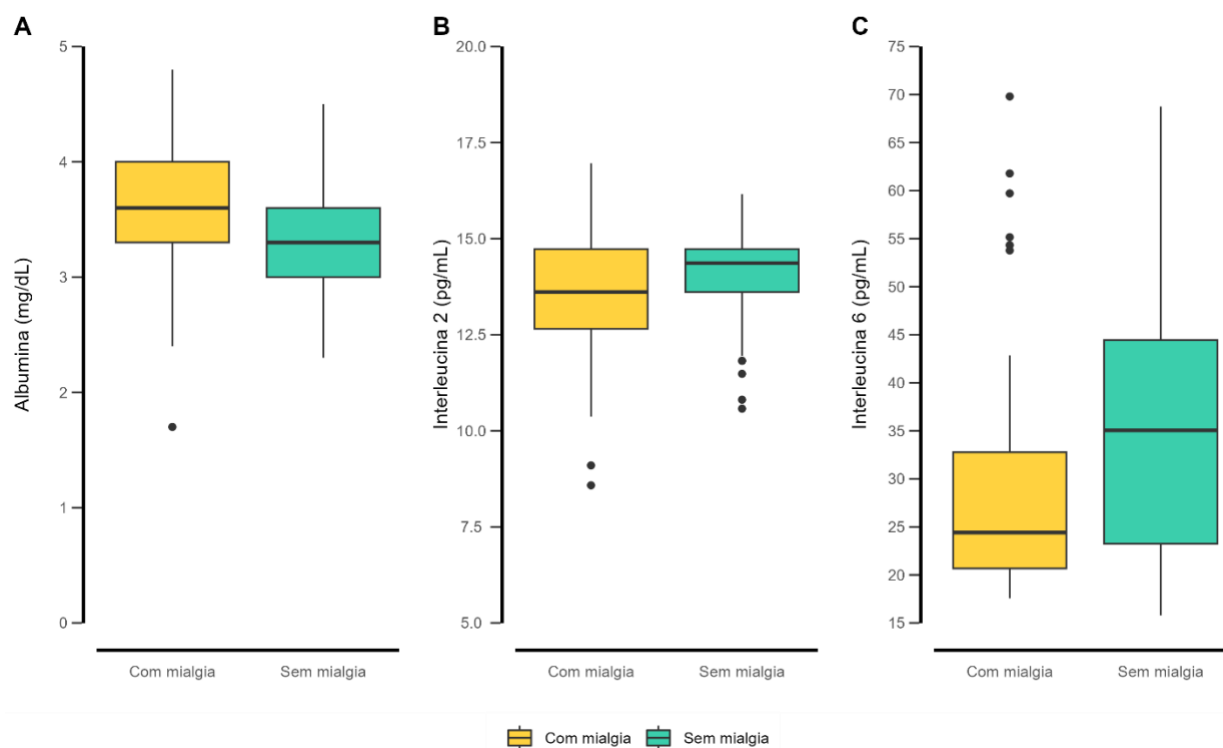
Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo por presença do sintoma mialgia.

Variável	Total (N=155)	Sem mialgia (N=70)	Com mialgia (N=85)	p
Contagem de plaquetas, x10 ³ mm ³	231 [179.5, 272]	217 [182, 274.7]	239 [179, 272]	0.501
Bilirrubinas totais, mg/mL	0.4 [0.3, 0.6]	0.4 [0.3, 0.6]	0.4 [0.3, 0.5]	0.715
Creatinina, mg/mL	0.90 [0.70, 1.25]	0.90 [0.70, 1.37]	0.90 [0.70, 1.20]	0.584
Albumina, g/mL	3.50 [3.15, 3.90]	3.30 [3.00, 3.60]	3.60 [3.30, 4.00]	0.001
CPK, U/l	86.00 [48.00, 198.50]	72.00 [43.50, 134.75]	97.00 [57.00, 421.00]	0.004
PCR, mg/dL	6.68 [1.16, 13.52]	7.21 [2.07, 14.26]	6.52 [0.81, 12.91]	0.415
Interferon- γ , pg/mL	14.84 [13.90, 17.08]	14.98 [14.04, 16.80]	14.70 [13.60, 18.39]	0.990
IL-2, pg/mL	14.11 [12.88, 14.73]	14.36 [13.61, 14.83]	13.61 [12.65, 14.73]	0.043
IL-4, pg/mL	20.00 [19.05, 20.93]	20.28 [19.41, 21.14]	19.91 [18.82, 20.78]	0.131
IL-6, pg/mL	36.08 [22.54, 93.89]	42.75 [24.82, 111.30]	26.75 [21.23, 61.79]	0.023
IL-10, pg/mL	40.20 [36.90, 48.12]	42.30 [37.48, 48.50]	39.19 [36.73, 47.20]	0.322
TNF- α , pg/mL	13.11 [12.75, 14.54]	13.05 [12.62, 14.04]	13.27 [12.89, 14.72]	0.063

CPK, Creatinofosfoquinase; PCR: Proteína C Reativa; IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose Tumoral.

Dados quantitativos estão apresentados sob a forma de mediana [intervalo interquartil] ou média \pm desvio-padrão, conforme teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas são expressas por meio de suas frequências absolutas (frequências relativas).

Figura 5. Boxplot mostrando a variabilidade da (A) albumina e (B e C) interleucinas 2 e 6, de acordo com a presença do sintoma mialgia.



Ao realizar uma análise exploratória dos dados, pode-se identificar três principais fatores de distinção entre os grupos categorizados com base na existência do sintoma de mialgia. A primeira distinção é a idade, com variações perceptíveis nos sintomas em diferentes faixas etárias. Outro fator foi a gravidade da doença, avaliada por meio dos níveis de saturação periférica de oxigênio. O terceiro fator é a inflamação, que foi medida pelo exame dos níveis de albumina, IL-2 e IL-6.

Moderadores da inflamação sobre o sintoma mialgia

Foi realizado uma análise de moderação para investigar os potenciais efeitos moderadores da idade, carga de comorbidade e gravidade da doença na associação entre os níveis séricos dos marcadores inflamatórios IL-2 e IL-6 e a chance de

experimental mialgia. Esses marcadores foram selecionados com base na diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem mialgia. O objetivo principal foi examinar se esses fatores tiveram algum impacto na direção e/ou na força da relação entre os níveis séricos de interleucinas 2 e 6 e a ocorrência do sintoma de mialgia.

Idade como moderador

Foi realizada uma análise de moderação, associando os marcadores inflamatórios (IL-2 e IL-6) com a presença de mialgia (variável dependente) e idade como moderador.

- **IL-2:** Os resultados da análise de moderação mostraram uma associação negativamente significativa entre idade e mialgia. O OR encontrado foi de 0,97 com um IC 95% variando de 0,95 a 0,99, e o valor p foi de 0,001. Por outro lado, a análise determinou que não houve efeito significativo da IL-2 na mialgia, com OR de 0,82 e IC de 95% variando de 0,65 a 1,04 e p-valor de 0,095. Além disso, a interação entre a idade e os níveis séricos de IL-2 não teve efeito significativo na probabilidade de apresentar mialgia, conforme indicado pelo valor de p de 0,383.

Tabela 3. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-2 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-2, pg/mL	p=0,065		p=0,095
Idade, anos		p<0,001	p=0,001
Interação IL-2 : Idade			p=0,383

- **IL-6:** Os resultados da análise de moderação mostraram uma associação negativamente significativa entre idade e mialgia. O OR encontrado foi de 0,97

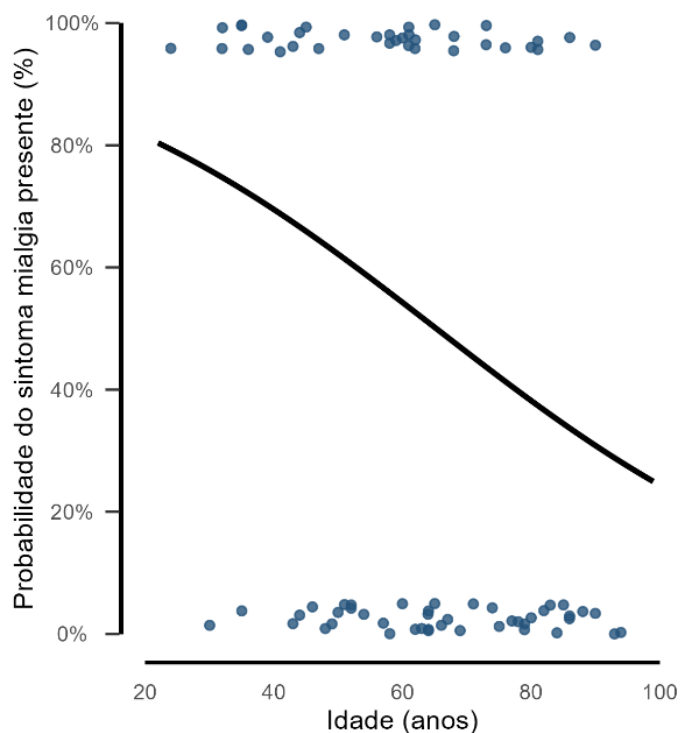
com um IC 95% variando de 0,95 a 0,99, e o valor p foi de 0,001. Por outro lado, a análise determinou que não houve efeito significativo da IL-6 na mialgia, com OR de 1,00 e IC de 95% variando de 1,00 a 1,00 e p-valor de 0,825. Além disso, a interação entre a idade e os níveis séricos de IL-6 não teve efeito significativo na probabilidade de apresentar mialgia, conforme indicado pelo valor de p de 0,318.

Tabela 4. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-6, pg/mL	p=0,544		p=0,825
Idade, anos		p<0,001	p=0,001
Interação IL-6: Idade			p=0,318

Diante desses resultados, a idade não foi um fator moderador da relação entre os marcadores inflamatórios (IL-2 e IL-6) e a queixa mialgia, mas um fator de confusão. A associação entre estes marcadores e a queixa foi estatisticamente insignificante, enquanto a idade mostrou uma associação estatisticamente significativa com a queixa mialgia mesmo na presença de IL-2 e IL-6. Os resultados de um modelo de regressão logística que representa a presença de mialgia em função da idade (em anos) são apresentados na Figura 6. Quanto maior a idade, menor a chance de um indivíduo com COVID-19 relatar a queixa de mialgia.

Figura 6. Mialgia e idade: resultados da análise de regressão logística.



Carga de comorbidades como moderador

Foi realizada uma análise de moderação, associando os marcadores inflamatórios (IL-2 e IL-6) com a presença de mialgia (variável dependente) e o escore uCCI como moderador. Os resultados desta análise não mostraram achados estatisticamente significativos, tanto em termos de efeito principal quanto de interação.

Tabela 5. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-2 (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-2, pg/mL	p=0,065		p=0,066
Escore uCCI		p=0.154	p=0,246
Interação IL-2: Escore uCCI			p=0,529

Tabela 6. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-6, pg/mL	p=0,544		p=0,643
Escore uCCI		p=0,154	p=0,164
Interação IL-6: Escore uCCI			p=0,672

Diante desses resultados, a carga de comorbidades não foi um fator moderador da relação entre os marcadores inflamatórios (IL-2 e IL-6) e a queixa mialgia, mas um fator de confusão. A associação entre estes marcadores, a carga de comorbidades e a queixa mialgia foi estatisticamente insignificante.

Gravidade da doença como moderador

Foi realizada uma análise de moderação, associando os marcadores inflamatórios (IL-2 e IL-6) com a presença de mialgia (variável dependente) e o escore MEWS como moderador.

- **IL-2:** Os resultados da análise de moderação não mostraram uma associação significativa entre o escore MEWS e mialgia. O OR encontrado foi de 0,92 com um IC 95% variando de 0,74 a 1,14, e o valor p foi de 0,443. Por outro lado, a análise determinou que houve efeito significativo da IL-2 na mialgia, com OR de 0,79 e IC de 95% variando de 0,64 a 0,98 e p-valor de 0,030. Além disso, a interação entre o escore MEWS e os níveis séricos de IL-2 não teve efeito significativo na probabilidade de apresentar mialgia, conforme indicado pelo valor de p de 0,108.

Tabela 7. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-2 (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-2, pg/mL	p=0,065		p=0,030
Escore MEWS		p=0.947	p=0,443
Interação IL-2: Escore MEWS			p=0,108

- **IL-6:** Os resultados desta análise não mostraram achados estatisticamente significativos, tanto em termos de efeito principal quanto de interação.

Tabela 8. Modelos de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-6, pg/mL	p=0,544		p=0,571
Escore MEWS		p=0.947	p=0,756
Interação IL-6: Escore MEWS			p=0,091

Diante desses resultados, a gravidade da doença não foi um fator moderador da relação entre os marcadores inflamatórios (IL-2 e IL-6) e a queixa mialgia, mas um fator de confusão. A associação entre estes marcadores, a gravidade da doença e a queixa mialgia foi estatisticamente insignificante.

Marcadores inflamatórios, mialgia e as variáveis de confusão

Levando em conta que as variáveis idade, escores uCCI e MEWS apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de acordo com a presença da queixa miálgica, aplicamos um modelo de regressão logística para analisar a queixa miálgica em função dos marcadores séricos de inflamação em um modelo multivariado ajustado às variáveis idade, escores uCCI e MEWS. (Tabela 9) Os resultados desta análise mostraram que a idade foi o único fator independentemente associado à queixa mialgia: quanto maior a idade, menores as chances de o paciente apresentar a queixa.

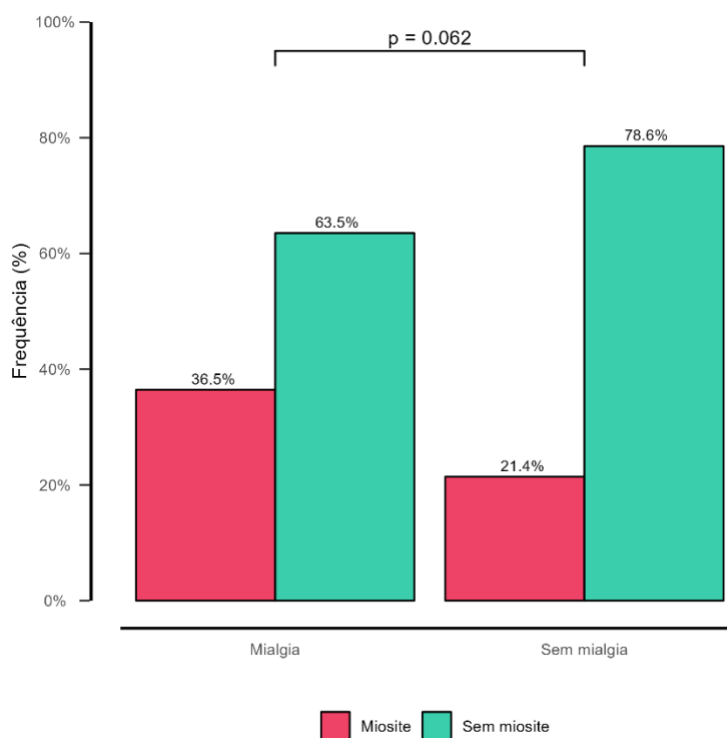
Tabela 9. Modelo de Regressão Logística investigando a queixa mialgia em função dos marcadores séricos de inflamação, ajustado pelas variáveis idade, e escores uCCI e MEWS.

Parâmetro	Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%)	p
Idade, anos	0,97 (0,94 - 0,99)	0,002
Escore MEWS	0,98 (0,80 - 1,20)	0,841
Escore uCCI	1,08 (0,82 - 1,41)	0,576
IL-2, pg/mL	0,81 (0,64 - 1,03)	0,090
IL-6, pg/mL	1,00 (1,00 - 1,00)	0,854

Miosite

A prevalência global de indivíduos que apresentaram miosite foi de 29,7% (46/155), independente da presença do sintoma mialgia. Dos participantes, 21,4% daqueles que não relataram ter mialgia apresentavam miosite. Enquanto isso, entre aqueles que relataram queixas de mialgia, a proporção foi de 36,5% (31 de 85). No entanto, não houve diferença estatística significativa observada entre os dois grupos ($p = 0.062$). Na Figura 7, é apresentada a distribuição dos casos de miosite com base na presença ou não do sintoma de mialgia.

Figura 7. Distribuição relativa dos casos de miosite com base na presença ou não do sintoma de mialgia.



A Tabela 10 foi elaborada para apresentar os dados referentes aos indivíduos com miosite, categorizando as informações clínicas com base na presença de miosite. Após a análise, observou-se que não houve diferenças significativas entre os grupos.

A Tabela 11 oferece uma análise minuciosa das características laboratoriais. Vale a pena notar que os subgrupos apresentaram variações notáveis. Por fim, a gravidade do comprometimento muscular foi associada à contagem de plaquetas ($p = 0,026$), níveis séricos de creatinina ($p < 0,001$), proteína C reativa ($p = 0,021$), bem como IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α .

Com base nesta análise exploratória, observou-se uma correlação entre a presença de miosite e marcadores séricos de inflamação, a despeito da presença de mialgia. No entanto, ainda não está claro se fatores como idade, comorbidades e gravidade da doença têm algum impacto nessa relação.

Tabela 10. Características de pacientes com alterações musculares estratificadas de acordo com a presença de miosite.

Variável	Parâmetro	Sem miosite (N=109)	Com miosite (N=46)	p
<i>Idade</i>	Anos	58 [43, 74]	62 [47.2, 75.7]	0.420
<i>Sexo</i>	Feminino	55 (50.5)	16 (34.8)	0.107
	Masculino	54 (49.5)	30 (65.2)	
<i>Raça</i>	Branca	82 (75.2)	28 (60.9)	0.255
	Parda	18 (16.5)	12 (26.1)	
	Preta	8 (7.3)	6 (13.0)	
	Dados faltantes	-	1 (0.9)	
<i>Carga de comorbidades</i>	Charlson Comorbidity Index	0 [0, 2]	0 [0, 2]	0.915
	Risco de mortalidade > 5%	8 (7.3)	5 (10.9)	0.684
<i>Sinais Vitais</i>	Frequência cardíaca, bpm	92.4 ± 17.5	89.5 ± 18.0	0.359
	Frequência respiratória, irpm	22 [20, 26]	22 [20, 28]	0.914
	Pressão arterial diastólica, mmHg	80 [70, 90]	78.5 [70, 8]	0.357
	Pressão arterial sistólica, mmHg	131 [120, 150]	129 [118, 145.2]	0.490
	Temperatura axillar, °C	36.2 [35.9, 36.7]	36.4 [35.9, 37.0]	0.223
<i>Saturação periférica de Oxigênio, %</i>		94 [91, 96]	93 [90, 95]	0.093
<i>Escala de Coma de Glasgow</i>		15 [15, 15]	15 [15, 15]	0.871
<i>Escala AVPU</i>	Alerta	97 (89.0)	39 (84.8)	0.290
	Voz	0 (0.0)	1 (2.2)	
	Dor	10 (9.2)	6 (13.0)	
	Irresponsivo	2 (1.8)	0 (0.0)	
<i>Modified Early Warning Score Alterações musculares</i>	Pontuação	3 [2, 3]	3 [2, 3.7]	0.753
	Sem mialgia	55 (50.5)	15 (32.6)	
	Mialgia	54 (49.5)	31 (67.4)	

Dados quantitativos estão apresentados sob a forma de mediana [intervalo interquartil] ou média ± desvio-padrão, conforme teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas são expressas por meio de suas frequências absolutas (frequências relativas).

Tabela 11. Características laboratoriais de pacientes com alterações musculares estratificadas de acordo com a presença de miosite.

Variável	Sem miosite (N=109)	Com miosite (N=46)	p
Contagem de plaquetas, $\times 10^3 \text{ mm}^3$	239 [193, 284]	196 [167, 247.2]	0.026
Bilirrubinas totais, mg/mL	0.40 [0.30, 0.50]	0.40 [0.30, 0.60]	0.466
Creatinina, mg/mL	0.80 [0.70, 1.10]	1.00 [0.83, 1.60]	<0.001
Albumina, g/mL	3.50 [3.20, 4.00]	3.30 [3.12, 3.77]	0.118
CPK, U/l	63 [43, 95]	408 [261, 687]	<0.001
PCR, mg/dL	4.95 [0.74, 12.66]	9.71 [5.31, 19.61]	0.002
Interferon- γ , pg/mL	14.55 [13.60, 16.95]	15.37 [14.12, 19.90]	0.021
IL-2, pg/mL	13.97 [12.76, 14.86]	14.11 [13.28, 14.70]	0.843
IL-4, pg/mL	19.91 [19.05, 21.14]	20.21 [19.19, 20.78]	0.941
IL-6, pg/mL	33.73 [21.64, 64.28]	42.85 [25.67, 133.57]	0.016
IL-10, pg/mL	39.30 [36.45, 46.41]	43.67 [39.06, 55.03]	0.015
TNF- α , pg/mL	13.11 [12.67, 14.19]	13.30 [12.94, 16.01]	0.055

CPK, Creatinofosfoquinase; PCR: Proteína C Reativa; IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose Tumoral.

Dados quantitativos estão apresentados sob a forma de mediana [intervalo interquartil] ou média \pm desvio-padrão, conforme teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas são expressas por meio de suas frequências absolutas (frequências relativas).

Moderadores da inflamação sobre a miosite

Foi realizado uma análise de moderação para investigar os potenciais efeitos moderadores da idade, carga de comorbidade e gravidade da doença na associação entre os níveis séricos dos marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α e a chance de experimentar miosite. Esses marcadores foram selecionados com base na diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem miosite. O objetivo principal foi examinar se esses fatores tiveram algum impacto na direção e/ou na força da relação entre os níveis séricos de IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α e a ocorrência de miosite.

Idade como moderador

Foi realizada uma análise de moderação, associando os marcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α) com a presença de miosite (variável dependente) e a idade como moderador. Os resultados desta análise não mostraram achados estatisticamente significativos, tanto em termos de efeito principal quanto de interação.

Tabela 12. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IFN- γ (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IFN- γ , pg/mL	p=0,049		p=0,086
Idade, anos		p=0,544	p=0,618
Interação IFN- γ : Idade			p=0,780

Tabela 13. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-6, pg/mL	p=0,076		p=0,160
Idade, anos		p=0.544	p=0,564
Interação IL-6: Idade			p=0,152

Tabela 14. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-10 (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-10, pg/mL	p=0,430		p=0,526
Idade, anos		p=0.544	p=0,790
Interação IL-10: Idade			p=0,798

Tabela 15. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de TNF- α (Modelo 1), idade (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
TNF- α , pg/mL	p=0,196		p=0,245
Idade, anos		p=0.544	p=0,556
Interação TNF- α : Idade			p=0,304

Diante desses resultados, a idade não foi um fator moderador da relação entre os marcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α) e a miosite, mas um fator de confusão.

Carga de comorbidades como moderador

Foi realizada uma análise de moderação, associando os marcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α) com a presença de miosite (variável dependente) e o escore uCCI como moderador. Os resultados desta análise não mostraram achados estatisticamente significativos, tanto em termos de efeito principal quanto de interação.

Tabela 16. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IFN- γ (Modelo 1), Escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IFN- γ , pg/mL	p=0,049		p=0,097
Escore uCCI		p=0.761	p=0,682
Interação IFN- γ : Escore uCCI			p=0,909

Tabela 17. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-6, pg/mL	p=0,076		p=0,078
Escore uCCI		p=0.761	p=0,996
Interação IL-6: Escore uCCI			p=0,203

Tabela 18. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-10 (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-10, pg/mL	p=0,430		p=0,741
Escore uCCI		p=0.761	p=0,883
Interação IL-10: Escore uCCI			p=0,698

Tabela 19. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de TNF- α (Modelo 1), escore uCCI (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
TNF- α , pg/mL	p=0,196		p=0,146
Escore uCCI		p=0,761	p=0,629
Interação TNF- α : Escore uCCI			p=0,465

Diante desses resultados, a carga de comorbidades não foi um fator moderador da relação entre os marcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α) e a miosite, mas um fator de confusão.

Gravidade da doença como moderador

Foi realizada uma análise de moderação, associando os marcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α) com a presença de miosite (variável dependente) e o escore MEWS como moderador.

Tabela 20. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IFN- γ (Modelo 1), Escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IFN- γ , pg/mL	p=0,049		p=0,062
Escore MEWS		p=0,666	p=0,156
Interação IFN- γ : Escore MEWS			p=0,094

Tabela 21. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-6 (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-6, pg/mL	p=0,076		p=0,070

Escore MEWS	p=0.666	p=0,676
Interação IL-6: Escore MEWS		p=0,514

Tabela 22. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de IL-10 (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-10, pg/mL	p=0,430		p=0,712
Escore MEWS		p=0.666	p=0,456
Interação IL-10: Escore MEWS			p=0,333

Tabela 23. Modelos de Regressão Logística investigando a miosite em função dos níveis séricos de TNF- α (Modelo 1), escore MEWS (Modelo 2) e a sua interação (Modelo 3 - Análise de moderação).

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
TNF- α , pg/mL	p=0,196		p=0,553
Escore MEWS		p=0.666	p=0,490
Interação TNF- α : Escore MEWS			p=0,490

Diante desses resultados, a gravidade da doença não foi um fator moderador da relação entre os marcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α) e a miosite, mas um fator de confusão.

Marcadores inflamatórios, miosite e as variáveis de confusão

Levando em conta que as variáveis idade, escores uCCI e MEWS poderiam potencialmente exercer efeito de confusão sobre a relação entre os marcadores inflamatórios e o desfecho miosite, usamos a regressão logística para analisar a presença de miosite em função dos marcadores séricos de inflamação em um modelo multivariado ajustado às variáveis idade, escores uCCI e MEWS (Tabela 24). Os resultados desta

análise mostraram que nenhum dos fatores apresentou associação estatisticamente significativa com miosite.

Tabela 24. Modelo de Regressão Logística investigando a miosite em função dos marcadores séricos de inflamação, ajustado pelas variáveis idade, e escores uCCI e MEWS.

Parâmetro	Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%)	P
Idade, anos	1.00 (0.98 - 1.02)	0.998
Escore MEWS	1.05 (0.85 - 1.30)	0.640
Escore uCCI	1.05 (0.78 - 1.40)	0.749
IFN- γ , pg/mL	1.02 (0.99 - 1.06)	0.154
IL-6, pg/mL	1.00 (1.00 - 1.01)	0.205
IL-10, pg/mL	1.00 (1.00 - 1.00)	0.482
TNF- α , pg/mL	1.00 (0.98 - 1.01)	0.554

Realizamos uma análise de regressão logística para determinar se a mialgia poderia prever níveis de CPK excedendo o limite superior da normalidade. O modelo incluiu presença de miosite em função da queixa de mialgia ajustado por marcadores séricos de inflamação, idade, uCCI e pontuações MEWS. Os resultados desta análise estão apresentados na Tabela 25, onde podemos observar que o sintoma mialgia manteve uma associação positiva estatisticamente significativa com a presença de miosite ($p=0,050$).

Tabela 25. Modelo de Regressão Logística investigando a miosite em função da queixa mialgia, ajustado pelos marcadores séricos de inflamação, idade, e escores uCCI e MEWS.

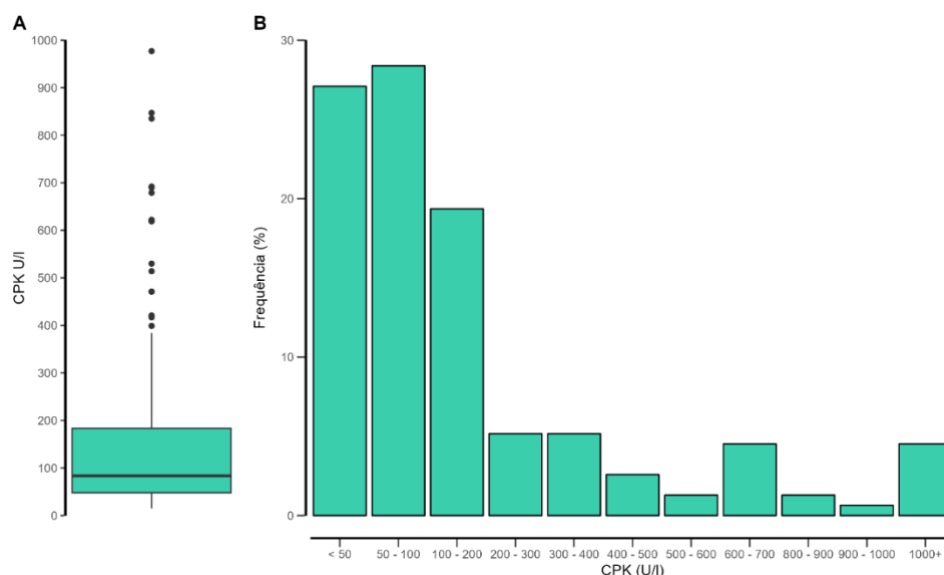
Parâmetro	Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%)	p
Mialgia		
Ausente	Referência	-
Presente	2.18 (1.00 - 4.77)	0.050
Idade, anos	1.01 (0.98 - 1.03)	0.594
Escore MEWS	1.06 (0.85 - 1.31)	0.620
Escore uCCI	1.03 (0.77 - 1.39)	0.830
IFN- γ , pg/mL	1.02 (0.99 - 1.06)	0.202
IL-6, pg/mL	1.00 (1.00 - 1.01)	0.169
IL-10, pg/mL	1.00 (1.00 - 1.00)	0.563
TNF- α , pg/mL	1.00 (0.99 - 1.01)	0.572

Creatinofosfoquinase (CPK)

Diante dos resultados apresentados, a mialgia parece ser um fator adequado para deflagrar a busca por alterações musculares, tais como miosite ou rabdomiólise. Não obstante, a premissa básica que estabelece que a miosite requer elevação nos níveis séricos de CPK exige a análise dos fatores associados a estes níveis para compreender o porquê de tais alterações.

A concentração sérica média de CPK da amostra foi de 315,85 U/l, com desvio padrão de 917,79 U/l e variância de 842.350,72 U/l. A mediana do CPK foi de 86 (1^o - 3^o quartis, 48 - 198.5), e a distribuição foi ligeiramente assimétrica para a direita (Figura 8).

Figura 8. (A) Boxplot mostrando a variabilidade da concentração sérica de CPK (U/l). (B) Distribuição relativa dos valores da concentração sérica de CPK.



A fim de investigar a correlação entre idade, carga de comorbidades (conforme medido pelo escore uCCI), gravidade da doença (conforme medido pelo escore MEWS) e marcadores séricos de inflamação com a concentração sérica de CPK, uma análise de regressão binomial negativa foi conduzida como parte deste estudo. Os resultados para todas as variáveis foram compilados e exibidos na Tabela 25, enquanto o modelo final que foi selecionado com base na estratégia ambidirecional *stepwise* usando o estimador AIC como o melhor critério de ajuste foi apresentado na Tabela 26.

Tabela 25. Modelo de Regressão Binomial Negativo investigando a concentração sérica de CPK (mg/dL) em função das variáveis idade, escores uCCI e MEWS, e marcadores séricos de inflamação.

Variável	Razão de Prevalência (Intervalo de Confiança de 95%)	p
Idade, anos	1.00 (0.99 - 1.01)	0.936
Escore uCCI	1.05 (0.91 - 1.22)	0.506
Escore MEWS	1.32 (1.19 - 1.47)	<0.001
Interferon- γ , pg/mL	1.01 (1.00 - 1.02)	0.014
IL-2, pg/mL	1.03 (0.98 - 1.08)	0.290
IL-4, pg/mL	0.93 (0.85 - 1.01)	0.097

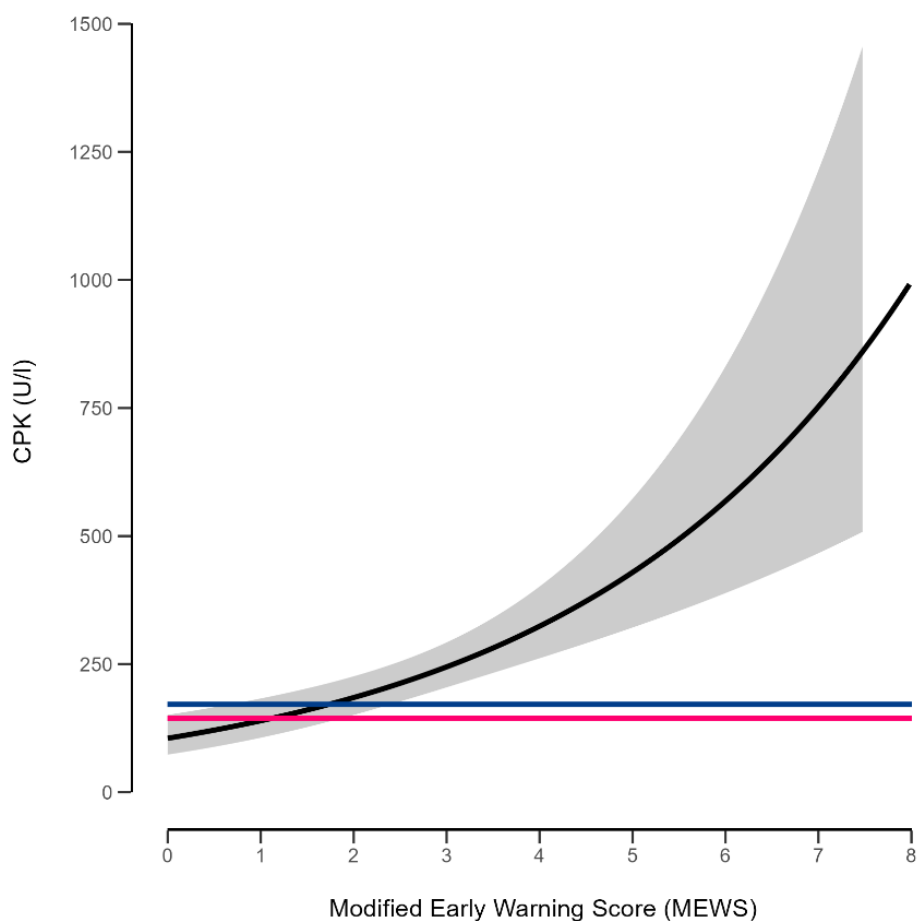
IL-6, pg/mL	1.00 (1.00 - 1.00)	0.229
IL-10, pg/mL	1.00 (1.00 - 1.00)	0.685
TNF- α , pg/mL	1.00 (1.00 - 1.01)	0.856
<i>AIC = 2017.7</i>		

Tabela 26. Modelo final de Regressão Binomial Negativo investigando a concentração sérica de CPK (mg/dL) em função das variáveis MEWS e Interferon- γ .

Variável	Razão de Prevalência (Intervalo de Confiança de 95%)	p
Escore MEWS	1.32 (1.19 - 1.47)	<0.001
Interferon- γ , pg/mL	1.01 (1.01 - 1.02)	<0.001
<i>AIC = 2008.8</i>		

Ao analisar os dados, evidenciou-se que o modelo final foi composto pela combinação do escore MEWS e a concentração sérica de Interferon- γ . Este modelo mostrou a correspondência mais próxima dos valores de concentração sérica de CPK. Para melhor compreensão, uma representação visual do modelo final e seus constituintes foi criada na Figura 9.

Figura 9. Gráfico mostrando a correlação entre a pontuação no MEWS e a concentração sérica de CPK (mg/dL), ajustado pela concentração sérica de Interferon- γ em um modelo de Regressão Binomial Negativa. A linha preta representa os valores ajustados do modelo, enquanto a área cinza indica o intervalo de confiança de 95%. A linha sólida azul e rosa, indica o limite superior da normalidade para a concentração sérica de CPK (U/I) em homens e mulheres, respectivamente. Podemos observar que os pacientes que apresentam aumento de CPK acima do LSN estão diretamente relacionados a escores de MEWS acima de 2.



Caracterização clínico-laboratorial dos casos de rbdomiólise

Dos 155 casos, 5 pacientes apresentaram rbdomiólise, com prevalência global de 3,2%. Todos os pacientes afetados relataram ter mialgia. De maneira geral, os casos de rbdomiólise foram mais comuns entre pacientes mais velhos com escores MEWS mais altos, mas escores uCCI mais baixos (Tabela 2).

Tabela 27. Características dos pacientes com rbdomiólise.

Variável	Parâmetro	Total (N=7)
Idade	Anos	62 [51, 74.5]
Sexo	Feminino	1 (14.3)

	Masculino	6 (85.7)
<i>Raça</i>	Branca	5 (71.4)
	Parda	2 (28.6)
<i>Carga de comorbidades</i>	Charlson Comorbidity Index	0 [0, 1.5]
	Risco de mortalidade > 5%	0 (0)
<i>Sinais Vitais</i>	Frequência cardíaca, bpm	96.4 ± 21.6
	Frequência respiratória, irpm	28 [21.5, 36.5]
	Pressão arterial diastólica, mmHg	70 [64, 77]
	Pressão arterial sistólica, mmHg	120 [109, 125.5]
	Temperatura axilar, °C	36.3 [36.2, 37.5]
<i>Saturação periférica de Oxigênio, %</i>		93 [84.5, 93]
<i>Escala de Coma de Glasgow</i>		15 [13, 15]
<i>Escala AVPU</i>	Alerta	4 (57.1)
	Voz	1 (14.3)
	Dor	2 (28.6)
	Sem resposta	0 (0)
<i>Gravidade da doença</i>	Modified Early Warning Score	3 [2.5, 6]
<i>Perfil laboratorial</i>	Contagem de plaquetas, x10 ³ mm ³	197 [178, 230.5]
	Bilirrubinas totais, mg/mL	0.40 [0.30, 0.45]
	Creatinina, mg/mL	1.60 [1.35, 2.15]
	Albumina, g/mL	3.30 [3.25, 3.75]
	CPK, U/l	2160 [1549, 5321]
	PCR, mg/dL	13.39 [9.61, 19.40]
	Interferon- γ , pg/mL	27.97 [14.12, 111.53]
	IL-2, pg/mL	14.11 [13.49, 14.86]
	IL-4, pg/mL	19.41 [18.48, 19.91]
	IL-6, pg/mL	54.33 [28.90, 65.80]
IL-10, pg/mL	41.88 [38.71, 51.29]	
	TNF- α , pg/mL	17.32 [13.05, 131.11]

CPK, Creatinofosfoquinase; PCR: Proteína C Reativa; IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose Tumoral.

Dados quantitativos estão apresentados sob a forma de mediana [intervalo interquartil] ou média ± desvio-padrão, conforme teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas são expressas por meio de suas frequências absolutas (frequências relativas).

DISCUSSÃO

Neste estudo, verificou-se que 55% dos pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 apresentaram mialgia. Alguns casos também apresentaram miosite e rabdomiólise, porém em menor percentual. Pacientes mais jovens com níveis séricos menores de IL-2 e IL-6, maior saturação periférica de oxigênio e níveis séricos de albumina eram mais propensos a apresentar mialgia. Pacientes com miosite apresentaram menor número absoluto de plaquetas e maiores níveis séricos de creatinina, PCR, IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α . Idade, carga de comorbidades e gravidade da doença não moderaram a relação entre os níveis séricos de marcadores inflamatórios e a chance de apresentar mialgia ou miosite. No entanto, a gravidade da doença e os níveis de IFN- γ apresentaram associação estatisticamente significativa com os níveis séricos de CPK em um modelo multivariado. Já os casos de rabdomiólise foram mais comuns entre pacientes mais velhos com escores MEWS mais altos, mas escores uCCI mais baixos. Esses achados sugerem que a miosite deve ser buscada ativamente, independentemente da presença de mialgia, principalmente naqueles com maior gravidade de acordo com o escore MEWS.

Nosso estudo constatou que 54,8% dos 155 participantes apresentaram mialgia, maior do que estudos anteriores. Wiersinga et al. relataram uma prevalência variando de 15 a 44% em 2020, enquanto o estudo de Zhu et al. com 8.697 pacientes mostrou uma prevalência de 21,9% (WIERSINGA et al., 2020; ZHU et al., 2020a). A revisão sistemática de Li et al. em 2020 encontrou mialgia ou fadiga em 35,8% dos pacientes (LI et al., 2020). No entanto, o estudo observacional de 2020 de Lechien et al. em 18 hospitais europeus em que foram avaliados 1.420 pacientes, encontrou uma prevalência de mialgia de 62,5% entre pacientes com COVID-19 com grau leve a moderado, em pacientes mais jovens e com menores comorbidades (LECHIEN et al., 2020). Os resultados do nosso estudo indicam uma maior prevalência de mialgia do que a maioria dos estudos anteriores, comparável aos achados de Lechien et al.

É importante ter informações claras sobre a definição e categorização da mialgia e outros eventos relacionados. Em muitas das publicações revisadas, não ficou claro

como o sintoma de mialgia foi relatado, e quando presente, não houve uma forma padronizada de categorizar a mialgia, o que gerou definições conflitantes. Alguns estudos basearam-se no relato espontâneo de pacientes, enquanto outros perguntaram ativamente sobre o sintoma, como fizemos em nosso estudo. A única exceção foi o estudo de Lechien, que utilizou questionários preenchidos pelos pacientes (LECHIEN et al., 2020). Vale destacar também que alguns estudos não distinguiram fraqueza de mialgia (LI et al., 2020).

Devido a essa falta de clareza, informações importantes podem ter sido negligenciadas ou não totalmente relatadas. Neste estudo, usamos os critérios definidos pelo CTCAE, ACC, AHA e NHLBI como referência para estabelecer um fluxograma de direcionamento para a avaliação das alterações musculares em adultos e idosos com COVID-19. O processo de pesquisa começa com a presença de mialgia, seguida da verificação da presença de miosite e rabdomiólise com base nos níveis de CPK e lesão renal. Dos 85 pacientes com mialgia, 26 indivíduos (16,8% do total de participantes) apresentaram miosite e 5 participantes (3,2% do total de participantes) apresentaram rabdomiólise. Portanto, nosso estudo apresentou uma estratificação mais detalhada e padronizada dos pacientes com mialgia, o que é inédito na literatura atual.

Identificamos três fatores principais de distinção entre os grupos categorizados com base na presença de sintomas de mialgia: idade, gravidade da doença e inflamação, a qual foi avaliada pelos níveis séricos de IL-2 e IL-6. Para compreender melhor como essas diferenças estão relacionadas, partimos da premissa de que a inflamação influencia na queixa de mialgia, a qual pode ser moderada pelos fatores idade, carga de comorbidades e gravidade da doença dos pacientes, no contexto da COVID-19 (LUPORINI, R.L., 2021; POTT-JUNIOR et al., 2021).

A análise de moderação descobriu que idade, carga de comorbidades e gravidade da doença não foram moderadores da relação entre IL-2/IL-6 e mialgia. No entanto, essas variáveis foram consideradas fatores de confusão no modelo multivariado, o que resultou na perda da significância estatística dos marcadores inflamatórios. Verificamos que pacientes com queixas de mialgia tendem a ser mais jovens. Por outro lado, os dados do

estudo de Lechien et al. contradizem nossos achados, pois suas pesquisas sugerem que a queixa era mais comum entre pacientes idosos (LECHIEN et al., 2020).

Apesar da contradição, é possível interpretar os dados de forma, a nosso ver, mais adequada. Hannah et al. identificaram uma tendência de a mialgia diminuir o risco de mortalidade (HANNAH et al., 2022). Tal raciocínio nos leva a crer que a apresentação de mialgia poderia ser um fator protetor para desfechos clínicos adversos. Entretanto, nosso entendimento é de que o sintoma mialgia relatado pelos pacientes estudados apresenta um significativo viés de subjetividade. Pacientes mais jovens e menos graves tendem a ter níveis de comunicação mais fidedignos e confiáveis, e, conseqüentemente, fornecem informações mais detalhadas acerca dos seus sintomas. Por causa disso, pode-se explicar a associação entre menor idade e maior incidência referida de mialgia. Assim sendo, uma forma mais adequada de obtenção destes dados poderia trazer uma análise mais confiável dos resultados.

A prevalência de miosite na amostra do estudo foi de 29,7% (46/155). Entre esses pacientes, 15 apresentavam CPK elevada, mas sem mialgia, e não puderam ser classificados de acordo com as subdivisões usuais porque o diagnóstico requer sintomas de mialgia e níveis aumentados de CPK. A mediana de idade desses participantes é de 64 anos, 60% são do sexo masculino, com poucas comorbidades (mediana 0 pontos uCCI) e gravidade moderada (mediana 2 pontos MEWS) - sendo a idade o único fator notável. Mais uma vez, é necessário fundamentar a estratificação desses diagnósticos.

Até agora, a literatura não forneceu dados consistentes sobre a prevalência de mialgia, miosite e rabdomiólise em adultos e idosos com COVID-19. Ela se limita a relatos de casos (BEYDON et al., 2021; PALIWAL et al., 2020; SAUD et al., 2021; ZHANG et al., 2020) ou trabalhos que destacam a prevalência de mialgia, mas sem estratificação adequada e avaliação de miosite (ABDULLAHI et al., 2020; GUAN et al., 2020; HANNAH et al., 2022; HUANG et al., 2020; LECHIEN et al., 2020; LI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020; ZHU et al., 2020a, 2020b).

Entendendo as divergências da classificação observadas acima, primeiro procuramos analisar os indivíduos que tinham valores séricos de CPK acima do limite de

normalidade, levantando se houve ou não presença de mialgia. Não foram encontradas diferenças significativas entre eles, mas a estatística apontou para uma possível tendência de associação ($p=0.062$). Visto que não havia diferença estatisticamente significativa, optou-se por classificar a presença de miosite com base somente no aumento de CPK, desconsiderando o sintoma de mialgia para avaliações seguintes.

A análise comparativa entre grupos com relação à presença de miosite apontou para uma diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α , suportando a hipótese de que a inflamação influenciaria a chance de um indivíduo com COVID-19 apresentar miosite. Por essa razão, consideramos que esse efeito poderia também ser influenciado por fatores como idade, comorbidades e gravidade da doença. Para investigar essas dúvidas, recorreremos a uma análise de moderação para examinar se esses fatores tiveram alguma influência na direção e/ou força da relação entre os níveis séricos de IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α e a ocorrência de miosite. Contudo, a análise realizada confirmou que nenhum dos fatores avaliados influenciou a relação entre os níveis séricos de IFN- γ , IL-6, IL-10 e TNF- α e a miosite.

Além disso, não foi observada nenhuma associação estatisticamente significativa entre os marcadores inflamatórios e a doença quando ajustados os fatores de confusão, tais como idade, comorbidades e gravidade da doença. Em particular, estes fatores de confusão são importantes a considerar quando se avalia de forma apropriada a associação entre exposição (inflamação) e desfecho (mialgia/miosite) em estudos de associação. Curiosamente, o sintoma mialgia foi o único fator que demonstrou associação estatisticamente significativa com miosite no modelo multivariado, incluindo os marcadores inflamatórios e os fatores de confusão supracitados. Estes achados trazem duas implicações potenciais: em primeiro lugar, validam a importância do sintoma mialgia como gatilho para iniciar a busca por alterações musculares em pacientes adultos com COVID-19, mas ao mesmo tempo reforçam a importância de considerar a idade como um fator de confusão para o relato de queixas musculares. Em outras palavras, isso significa dizer que, em pacientes adultos, pode-se usar a queixa de mialgia como um

disparador da busca por alterações musculares, enquanto em idosos ela deixa de ser sensível, devendo-se buscar a lesão ativamente.

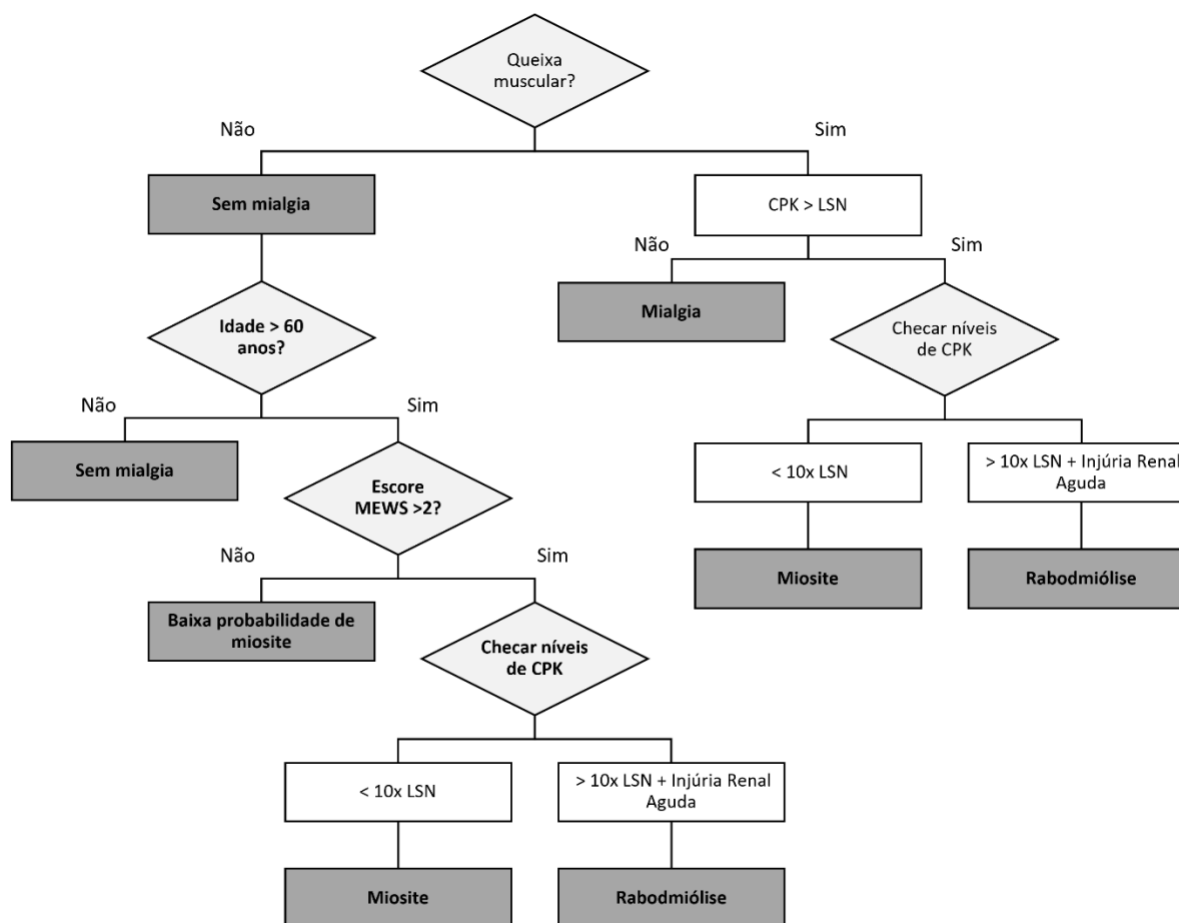
Indo ao encontro desta lacuna, observamos que os níveis séricos de CPK estão significativamente associados à gravidade da doença, estimada pelo escore MEWS, e com os níveis séricos de IFN- γ . Ao comparar o coeficiente do escore MEWS (RP = 1,32) ao coeficiente dos níveis séricos de IFN- γ (RP = 1,01), fica evidente que a magnitude do dano muscular (entendida por meio dos níveis séricos de CPK) possui uma maior força de associação com a gravidade da doença do que com os níveis séricos de IFN- γ . De maneira mais específica, um escore MEWS igual ou superior a 2 está associado à presença de níveis séricos de CPK acima do limite superior de normalidade tanto em homens quanto em mulheres. Além disso, estudos mostraram que quando as células musculares são lesadas, há um aumento na produção de IFN- γ , que auxilia no processo de regeneração (CHENG et al., 2008). Esta nova informação sugere que os níveis elevados de IFN- γ observados em pacientes com COVID-19 podem não ser apenas devido à inflamação, mas sim devido ao processo de reparo que ocorre dentro do corpo. Para uma compreensão mais abrangente das alterações musculares que ocorrem em pacientes com COVID-19, novos estudos devem ser realizados para explorar esse aspecto da fisiopatologia da doença.

A literatura apresenta dados conflitantes a respeito do assunto. Saud et al. (2021) realizaram uma revisão bibliográfica sobre a COVID-19 e miosite e concluíram que, dos 23 casos avaliados de miosite, os marcadores como CPK não têm necessariamente relação com o prognóstico (SAUD et al., 2021). Entretanto, alguns trabalhos relataram uma relação direta entre o aumento da CPK e a mortalidade, mesmo com a presença de rabdomiólise. Orsucci et al. (2021) realizaram um estudo retrospectivo de coorte envolvendo 331 pacientes na Itália, e correlacionaram positivamente o aumento da CPK com um pior prognóstico entre os pacientes com COVID-19. No entanto, eles destacaram a necessidade de mais estudos direcionados a esse assunto, principalmente por não terem tido acesso a informações completas da anamnese dos pacientes, tais como dados sobre dor muscular ou análises laboratoriais de mediadores inflamatórios (ORSUCCI et al., 2021).

Akbar et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre o assunto, envolvendo 2.471 pacientes de 14 estudos. No entanto, eles sugeriram mais estudos a respeito, devido à baixa sensibilidade dos dados obtidos sobre a relação da CPK com a mortalidade. Além disso, também não tiveram acesso a informações suficientes a respeito de pacientes com alterações renais crônicas ou doenças cardiovasculares (AKBAR et al., 2021).

Nossos dados apontam claramente para uma relação direta entre CPK e gravidade da doença, e acreditamos que este é o primeiro estudo que oferece dados clínicos e laboratoriais robustos para confirmar esta relação. Além disso, propomos um fluxograma de investigação de alterações musculares, identificando a fragilidade potencial decorrente do efeito da idade sobre a queixa de mialgia (Figura 10). Também trazemos a solução para abordar essa fragilidade: utilizar o escore MEWS em casos de indivíduos idosos.

Figura 10. Fluxograma para avaliação das alterações musculares em pacientes com COVID-19.



Por fim, apresentamos que a incidência de rabdomiólise em nosso estudo foi de 3,2%. Apesar de o número de pacientes do nosso estudo ser relativamente pequeno, o valor está próximo ao fornecido pela literatura atual (BORKU UYSAL et al., 2020; HANNAH et al., 2022; VALENTE-ACOSTA et al., 2020). Vale a pena destacar os dados conflitantes do estudo de Haroun et al., um estudo retrospectivo de coorte realizado em um hospital americano com 825 pacientes e taxa de rabdomiólise de 17%. Essa elevada incidência pode ser explicada pela definição de caso utilizada, que foi de aumento de níveis de CPK acima de 5 vezes em comparação ao LSN, diferentemente da definição usada pelos autores deste trabalho, "aumento acima de 10 vezes". Outro estudo de destaque foi o de Hannah et al., uma revisão sistemática de 1.920 estudos, que teve como resultado uma incidência de rabdomiólise de 0,2 a 2,2%, entre pacientes

hospitalizados com COVID-19 (HANNAH et al., 2022). Além disso, outros estudos apontaram incidências que variam de 0,2 a 16,9%, porém, sem se determinar claramente os critérios de inclusão de casos para a complicação.

Este estudo foi o primeiro a apresentar detalhes da caracterização clínico-laboratorial de adultos com COVID-19 que apresentaram rabdomiólise: homens com idade superior a 60 anos e sem elevada carga de comorbidades. Estes pacientes deram entrada em nosso serviço com escala de coma de Glasgow de 15, mantendo-se hemodinamicamente estáveis, mas apresentando aumento da frequência respiratória e mediana de 3 pontos na escala MEWS. Laboratorialmente, observaram-se níveis séricos maiores de IL-6 e IL-10 que em pacientes sem miosite. Essas informações são fundamentais, pois além de apresentarem o perfil clínico-laboratorial de adultos com COVID-19 que apresentaram rabdomiólise, chamam a atenção para fatores como a idade, a gravidade da doença e a inflamação. A idade é particularmente significativa, e enfatiza a importância de se fazer uma busca ativa mesmo na ausência de mialgia, podendo-se utilizar o escore MEWS como ferramenta de rastreio.

CONCLUSÕES

A presença de alterações musculares é comum em adultos e idosos diagnosticados com COVID-19. A triagem por meio da mialgia pode efetivamente identificar níveis anormais de CPK, que estão diretamente relacionados à gravidade da doença e aos níveis séricos de IFN- γ . É importante considerar a idade, as comorbidades e a gravidade da doença na avaliação de alterações musculares em pacientes com COVID-19, pois são fatores de confusão apesar de não moderarem a relação entre inflamação e mialgia ou miosite.

A detecção precoce e o tratamento das queixas de mialgia em pacientes mais jovens são vitais para minimizar o impacto dos sintomas. Por outro lado, pacientes mais velhos podem apresentar dificuldades com esses sintomas, sendo o escore MEWS uma ferramenta útil para o diagnóstico nessa população. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde realizem avaliações abrangentes dos sintomas clínicos e exames laboratoriais ao tratar pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAHI, A. et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 26 jun. 2020.
- AKBAR, M. R. et al. The prognostic value of elevated creatine kinase to predict poor outcome in patients with COVID-19 - A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 2, p. 529–534, mar. 2021.
- ALEXANDER, A. J.; JOSHI, A.; MEHENDALE, A. The Musculoskeletal Manifestations of COVID-19: A Narrative Review Article. **Cureus**, 12 set. 2022.
- ARMITAGE, J. N.; VAN DER MEULEN, J. H.; ROYAL COLLEGE OF SURGEONS CO-MORBIDITY CONSENSUS GROUP. Identifying co-morbidity in surgical patients using administrative data with the Royal College of Surgeons Charlson Score. **The British journal of surgery**, v. 97, n. 5, p. 772–81, maio 2010.
- BESTLE, D. et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. **Life Science Alliance**, v. 3, n. 9, p. e202000786, 23 set. 2020.
- BEYDON, M. et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 3, p. e42–e42, mar. 2021.
- BORKU UYSAL, B. et al. Case Report: A COVID-19 Patient Presenting with Mild Rhabdomyolysis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 2, p. 847–850, 5 ago. 2020.
- BRUSSELAERS, N.; LAGERGREN, J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. **Methods of Information in Medicine**, v. 56, n. 05, p. 401–406, 24 jan. 2017.
- CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, jan. 1987.
- CHEN, F. et al. The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 22 out. 2021.
- CHENG, M. et al. Endogenous interferon- γ is required for efficient skeletal muscle regeneration. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 294, n. 5, p. C1183–C1191, maio 2008.
- CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events**. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2023.
- CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 10 mar. 2019.
- DISSER, N. P. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 102, n. 14, p. 1197–1204, 2020.

- DONG, M. et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110678, nov. 2020.
- ELROBAA, I. H.; NEW, K. J. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. **Frontiers in Public Health**, v. 9, 28 set. 2021.
- ESSALMANI, R. et al. Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity. **Journal of Virology**, v. 96, n. 8, 27 abr. 2022.
- FAJGENBAUM, D. C.; JUNE, C. H. Cytokine Storm. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2255–2273, 3 dez. 2020.
- FERRANDI, P. J.; ALWAY, S. E.; MOHAMED, J. S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 129, n. 4, p. 864–867, 2020.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 908, p. 244–54, jun. 2000.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging and ‘Garb-aging’. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 28, n. 3, p. 199–212, mar. 2017.
- GIANNIS, D.; ZIOGAS, I. A.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104362, jun. 2020.
- GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2 mar. 2020.
- GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.
- GUTTRIDGE, D. C. et al. NF- κ B-Induced Loss of *MyoD* Messenger RNA: Possible Role in Muscle Decay and Cachexia. **Science**, v. 289, n. 5488, p. 2363–2366, 29 set. 2000.
- HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of pathology**, v. 203, n. 2, p. 631–7, jun. 2004.
- HAMMING, I. et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. **The Journal of Pathology**, v. 212, n. 1, p. 1–11, maio 2007.
- HANNAH, J. R. et al. Skeletal muscles and Covid-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 40, n. 2, p. 329–338, 25 fev. 2022.
- HOFFMANN, M. 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.e8, abr. 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, fev. 2020.

JIANG, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of General Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 1545–1549, 4 maio 2020.

KOCH, J. et al. TMPRSS2 expression dictates the entry route used by SARS-CoV-2 to infect host cells. **The EMBO Journal**, v. 40, n. 16, 16 ago. 2021.

KONDO, Y. et al. COVID-19 shares clinical features with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 positive dermatomyositis and adult Still's disease. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 39, n. 3, p. 631–638, 21 maio 2021.

LANGEN, R. C. J. et al. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor- κ B. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 7, p. 1169–1180, maio 2001.

LANGEN, R. C. J. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. **The FASEB Journal**, v. 18, n. 2, p. 227–237, fev. 2004.

LAURO, R. et al. Could Antigen Presenting Cells Represent a Protective Element during SARS-CoV-2 Infection in Children? **Pathogens**, v. 10, n. 4, p. 476, 14 abr. 2021.

LECHIEN, J. R. et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 3, p. 335–344, 17 set. 2020.

LI, L. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 577–583, 23 jun. 2020.

LUPORINI, R.L., RODOLPHO, J.M.A., KUBOTA, L.T., MARTIN, A.C.B.M., COMINETTI, M.R., ANIBAL, F.F., POTT-JUNIOR, H. IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19. **Cytokine**. 2021 Jul;143:155507. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155507. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33839002; PMCID: PMC7997704.

MICHAUD, M. et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 14, n. 12, p. 877–882, dez. 2013.

MILLER, R. A. The Aging Immune System: Primer and Prospectus. **Science**, v. 273, n. 5271, p. 70–74, 5 jul. 1996.

MORANDI, L. et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 27, n. 5, p. 303–11, nov. 2006.

MORLEY, J. E.; BAUMGARTNER, R. N. Cytokine-Related Aging Process. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 59, n. 9, p. M924–M929, 1 set. 2004.

NASCIMENTO, C.M.C., CARDOSO, J.F.Z., DE JESUS, I.T.M., DE SOUZA ORLANDI, F., COSTA-GUARISCO, L.P., GOMES, G.A.O., DOS SANTOS ORLANDI, A.A., VASILCEAC, F.A., PAVARINI, S.C.I., GRAMANI-SAY, K., CASTRO, P.C., MARTINS GRATÃO, A.C., ZAZZETTA, M.S., COMINETTI, M.R., POTT-JUNIOR, H. Are body fat and inflammatory markers independently associated with age-related muscle changes? **Clin Nutr**. 2021 Apr;40(4):2009–2015. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.021. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33008653.

ORSUCCI, D. et al. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1734, 16 abr. 2021.

PALIWAL, V. K. et al. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3039–3056, 15 nov. 2020.

PASTERNAK, R. C. et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. **Stroke**, v. 33, n. 9, p. 2337–2341, set. 2002.

POTT-JUNIOR, H., NASCIMENTO, C.M.C., COSTA-GUARISCO, L.P., GOMES, G.A.O., GRAMANI-SAY, K., ORLANDI, F.S., GRATÃO, A.C.M., ORLANDI, A.A.D.S., PAVARINI, S.C.I., VASILCEAC, F.A., ZAZZETTA, M.S., COMINETTI, M.R. Vitamin D Deficient Older Adults Are More Prone to Have Metabolic Syndrome, but Not to a Greater Number of Metabolic Syndrome Parameters. **Nutrients**. 2020 Mar 12;12(3):748. doi: 10.3390/nu12030748. PMID: 32178228; PMCID: PMC7146307.

POTT-JUNIOR, H., BITTENCOURT, N.Q.P., CHACHA, S.F.G., LUPORINI, R.L., COMINETTI, M.R., ANIBAL, F.F. Elevations in Liver Transaminases in COVID-19: (How) Are They Related? **Front Med (Lausanne)**. 2021 Jul 15;8:705247. doi: 10.3389/fmed.2021.705247. PMID: 34336904; PMCID: PMC8319468.

POTT-JUNIOR, H., COMINETTI, M.R. Comorbidities predict 30-day hospital mortality of older adults with COVID-19. **Geriatr Nurs**. 2021 Sep-Oct;42(5):1024-1028. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.06.011. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34256151; PMCID: PMC8214174.

QUAN, H. et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. **American Journal of Epidemiology**, v. 173, n. 6, p. 676–682, 15 mar. 2011.

QUESSADA, L.P.M., NASCIMENTO, C.M.C., ORLANDI, F.S., GRATÃO, A.C.M., VASILCEAC, F.A., PAVARINI, S.C.I., GRAMANI-SAY, K., GOMES, G.A.O., ZAZZETTA, M.S., COMINETTI, M.R., POTT-JUNIOR, H. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, quality of life, inflammation, and depression in older adults: Are they related? **Exp Gerontol**. 2021 Oct 1;153:111503. doi: 10.1016/j.exger.2021.111503. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339822.

REID, M. B.; LÄNNERGRÉN, J.; WESTERBLAD, H. Respiratory and Limb Muscle Weakness Induced by Tumor Necrosis Factor- α . **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 479–484, 15 ago. 2002.

REID, M. B.; LI, Y. P. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. **Respiratory research**, v. 2, n. 5, p. 269–72, 2001.

RIBEIRO, J.C., DUARTE, J.G., GOMES G.A.O., COSTA-GUARISCO, L.P., DE JESUS, I.T.M., NASCIMENTO, C.M.C., SANTOS-ORLANDI, A.A., ORLANDI, F.S., VASILCEAC, F.A., ZAZZETTA, M.S., POTT-JUNIOR, H., COMINETTI, M.R. Associations between inflammatory markers and muscle strength in older adults according to the presence or absence of obesity. **Exp Gerontol**. 2021 Aug; 151:111409. doi: 10.1016/j.exger.2021.111409. Epub 2021 May 19. PMID: 34022276.

SACHECH, J; CANNON J. G., HAMADA K., VANNIER E., BLUMBERG J.; ROUBENOFF R. Age-related loss of associations between acute exercise-induced IL-6 and oxidative stress.

- American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 291, n. 2, p. E340-E349, Ago 2006.
- SAUD, A. et al. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. **Current Rheumatology Reports**, v. 23, n. 8, p. 63, 3 ago. 2021.
- SCHETT, G. et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 16, n. 8, p. 465–470, 2020.
- SCHUMANN, G.; KLAUKE, R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. **Clinica Chimica Acta**, v. 327, n. 1–2, p. 69–79, jan. 2003.
- SEHL, M. E.; YATES, F. E. Kinetics of Human Aging: I. Rates of Senescence Between Ages 30 and 70 Years in Healthy People. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 56, n. 5, p. B198–B208, 1 maio 2001.
- SU, S. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. **Trends in Microbiology**, v. 24, n. 6, p. 490–502, jun. 2016.
- SUBBE, C. P. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. **QJM**, v. 94, n. 10, p. 521–526, 1 out. 2001.
- SUN, L. et al. Clinical features of patients with coronavirus disease 2019 from a designated hospital in Beijing, China. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 2055–2066, 12 out. 2020.
- TIZAOU, K. et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 15, p. 2906–2923, 2020.
- VALENTE-ACOSTA, B. et al. Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. **BMJ Case Reports**, v. 13, n. 6, p. e236719, 24 jun. 2020.
- VANDERVEEN, B. N. et al. The regulation of skeletal muscle fatigability and mitochondrial function by chronically elevated interleukin-6. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 3, p. 385–397, mar. 2019.
- VELISSARIS, D. et al. C-Reactive Protein and Frailty in the Elderly: A Literature Review. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 9, n. 6, p. 461–465, 2017.
- VERONESI, F. et al. Ageing and Osteoarthritis Synergically Affect Human Synoviocyte Cells: An In Vitro Study on Sex Differences. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 23, p. 7125, 30 nov. 2022.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION WEBSITE. **WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 20 ago. 2023.
- WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 25 ago. 2020.
- XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 8, 24 dez. 2020a.

XU, X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 457–460, 21 mar. 2020b.

ZHANG, Q. et al. A Rare Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Induced Viral Myositis With Subsequent Rhabdomyolysis. **Cureus**, 12 maio 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

ZHU, J. et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. **Family Medicine and Community Health**, v. 8, n. 2, p. e000406, 5 abr. 2020a.

ZHU, J. et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1902–1914, 24 out. 2020b.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020c.

ZOU, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185–192, 12 abr. 2020.

ANEXO 1