

Alterações musculares na doença pulmonar obstrutiva crônica Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease

título condensado: Alterações musculares na DPOC

Victor Zuniga Dourado¹, Irma de Godoy²

¹ Fisioerapeuta; Prof. Dr. adjunto de Fisioterapia da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo), *campus* de Baixada Santista

² Médica pneumologista; Profa. Livre-Docente adjunta de Pneumologia na Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp (Univesidade Estadual de São Paulo)

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Victor Zuniga Dourado

Av. Ana Costa 95

11060-001 Santos SP

e-mail: vzuniga2006@yahoo.com.br

Apresentação: set. 2003

Aceito para publicação: dez. 2004

RESUMO: Aumentou recentemente o interesse da comunidade científica nas causas da intolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Além do desuso imposto principalmente pela inatividade física, há evidências de alterações no músculo esquelético do portador de DPOC. Esta revisão expõe sucintamente as principais alterações muculoesqueléticas encontradas nos portadores de DPOC, dando ênfase a estudos referentes às alterações funcionais, estruturais e bioenergéticas. A perda de força muscular ocorre principalmente nos membros inferiores; a força muscular se mantém nos membros superiores em função do grande número de atividades de vida diária exercidas com a parte superior do corpo. Alguns pacientes com DPOC também apresentam diminuição da área de secção transversal tanto de braço quanto de coxa. A literatura descreve ainda diminuição de enzimas oxidativas, manutenção de enzimas glicolíticas e redução de fosfocreatina muscular, resultando em perda da capacidade aeróbia. Além da diminuição crônica do condicionamento, fatores como desnutrição, miopatia causada pelo uso crônico de corticosteróides, redução dos hormônios anabólicos e do metabolismo de aminoácidos, inflamação e estresse oxidativo estão envolvidos na patogênese das alterações musculares. Os fatores determinantes dessas disfunções ainda não estão totalmente esclarecidos. Estratégias como exercício físico, estimulação elétrica neuromuscular, suplementação com anabolizantes e com creatina e terapia antioxidante são racionais para o tratamento das alterações musculares.

Descritores: DPOC; Alterações musculares; Intolerância ao exercício

ABSTRACT: Intolerance to exercise in COPD patients has recently drawn increased attention, as muscular changes have been suggested to be the main factor responsible for the physical impairment. In addition to deconditioning related to physical inactivity, there are evidences of skeletal muscle changes in these patients. This article briefly reviews the skeletal muscle dysfunction in patients with COPD, underlining muscular functional, structural, and bioenergetic changes. Loss of muscle strength occurs mainly in lower limbs; muscle strength remains near to normal in upper limbs probably due to daily-life activities being performed by the upper body. Some patients with COPD present reduced arm and leg muscle crosssectional area. There are evidences that oxidative and phosphocreatine capacity is reduced with normal glicolytic enzymes concentration, resulting in poor aerobic capacity. Malnutrition, miopatya caused by chronic use of corticosteroids, reduced anabolic hormones, deconditioning, reduced aminoacids metabolism, local or systemic inflammation, and oxidative stress, may contribute to the pathogenesis of skeletal muscle dysfunction in COPD. The decisive factors of this dysfunction are not still totally explained. Strategies as exercise, neuromuscular electrical stimulation, supplementation with anabolic agents and creatine, and antioxidant therapy, are rationale for the muscle abnormalities management.

Key words: COPD; Skeletal muscle dysfunction; Exercise intolerance

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam intolerância ao exercício em consequência de alterações funcionais do pulmão e de disfunção muscular esquelética^{1,2}. A contribuição da disfunção muscular esquelética para a diminuição da capacidade de exercício em pacientes com DPOC foi sugerida primeiramente por Killian *et al.*³, que observaram que pacientes com DPOC freqüentemente se queixavam de sensação de fadiga nos membros inferiores como fator limitante para o desempenho (Figura 1).

inserir Figura 1

Além da diminuição crônica do condicionamento comum em pacientes com DPOC, as alterações musculares têm como outros possíveis mecanismos a desnutrição, a miopatia causada pelo uso crônico de corticosteróides, os baixos níveis de hormônios anabólicos circulantes, redução do metabolismo de aminoácidos, inflamação local e sistêmica e estresse oxidativo. A disfunção envolve alterações funcionais, estruturais e bioenergéticas, resultando em diminuição da capacidade para realizar exercícios^{4,5}.

Quando expostos a situações dinâmicas repetidas, os pacientes com DPOC apresentam aumento da demanda ventilatória que os obriga a evitar tais atividades e, em consequência, são acometidos por sedentarismo crônico⁴. Este, por sua vez, reduz a força e a massa musculares e a capacidade aeróbia que resulta em demanda ventilatória ainda mais intensa para as mesmas atividades dinâmicas, fechando o ciclo denominado dispnéia-sedentarismo-dispnéia⁴ (Figura 2).

inserir Figura 2

Tendo em vista que a função ventilatória pode ser melhorada apenas parcialmente por terapias clínicas, o recondicionamento muscular tem papel fundamental na tentativa de reduzir a demanda ventilatória e diminuir a sensação de dispnéia⁶. A disfunção muscular periférica nesses pacientes tem-se mostrado, pelo menos parcialmente, reversível⁷ e algumas estratégias terapêuticas têm sido propostas. Entre elas podem ser citadas: o exercício aeróbio, o treino de força, a suplementação com esteróides anabolizantes⁸ e com creatina⁹ e a estimulação elétrica neuromuscular¹⁰.

Esta revisão inclui investigações abordando as alterações musculares e suas consequências nos pacientes com DPOC e tem como objetivo descrever os principais aspectos da disfunção muscular esquelética nesses pacientes. A revisão bibliográfica foi feita nas bases de dados Medline, OVID, Scielo e Lilacs, utilizando unitermos tais como *skeletal muscle dysfunction*, COPD e suas traduções para a língua portuguesa. Dentre os artigos localizados, publicados entre 1990 e 2006, mais de 50, consultados, são listados ao final.

ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO MUSCULAR

O Quadro 1 apresenta as principais alterações musculares funcionais, estruturais e bioenergéticas encontradas em pacientes com DPOC, segundo a literatura revisada. As forças da musculatura respiratória e periférica ficam significativamente reduzidas e a redução se correlaciona positivamente com a intensidade dos sintomas respiratórios e com a capacidade para realizar exercícios^{11,12}. Além disso, há evidências de correlação negativa entre força muscular periférica e aumento significativo dos gastos com recursos de saúde e aumento dos dias de internação em pacientes com DPOC¹³.

Quadro 1 Principais alterações musculares funcionais, estruturais e bioenergéticas encontradas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica segundo a literatura revisada

Alterações funcionais	Alterações estruturais	Alterações bioenergéticas
1) ↓ da força e resistência muscular periférica, sobretudo nos membros inferiores 2) ↓ da força e resistência dos músculos respiratórios 3) ↓ da capacidade para realizar exercícios relacionada às alterações da função muscular periférica e respiratória	1) ↓ da massa muscular, evidenciada pela redução das áreas de secção transversal do braço e da coxa 2) ↓ da área de secção transversal das fibras musculares do tipo I e do tipo II 3) Redistribuição de fibras musculares, com aumento do percentual de fibras do II 4) ↓ do número de contatos entre capilares e fibras musculares do tipo I e IIa	1) ↓ da concentração de enzimas oxidativas: citrato sintase, succinato desidrogenase e β-hidroxiacil coenzima A desidrogenase 2) ↔ ou ↑ da concentração de enzimas glicolíticas: fosfofrutoquinase, hexoquinase e lactato desidrogenase 3) ↓ da concentração e ↑ do tempo necessário para ressíntese de fosfocreatina muscular 4) ↑ da produção de radicais livres de oxigênio e ↓ da concentração de substâncias antioxidantes, resultando em ↑ do estresse oxidativo

↓ = redução; ↔ = manutenção; ↑ = aumento

Segundo Hamilton *et al.*¹¹, a capacidade máxima de exercício em indivíduos com DPOC é reduzida em 27% quando comparada com a observada em indivíduos controles. Tanto em pacientes com DPOC, quanto em controles, a capacidade máxima de exercício está diretamente relacionada à força dos extensores do joelho. Esse estudo¹¹ mostra a participação da fraqueza muscular na intolerância ao exercício e enfatiza a necessidade de abordagens terapêuticas para essa alteração em pacientes com DPOC.

A influência dos músculos da deambulação na capacidade para realizar exercícios em pacientes com DPOC já foi descrita por diversos autores^{2,3,11,12}. Em contrapartida, os dados acerca da influência dos músculos do tronco na capacidade para realizar exercícios estão restritos à medida das pressões respiratórias máximas¹².

Recentemente, estudo realizado por nosso grupo¹⁴ apontou a força muscular periférica (com uma repetição máxima, 1RM) no exercício de puxada alta (latíssimo do dorso, trapézio, rombóides e abdominais), realizado em equipamento de musculação, como fator de previsão para o desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes com DPOC. Nesse estudo, as medidas de 1RM nos exercícios de pressão das pernas (dos quadríceps, isquiotibiais e glúteos – *leg press*), de extensão dos joelhos (quadríceps), de supino reto (peitoral maior, tríceps e abdominais) e de puxada alta apresentaram correlações positivas significativas com a distância percorrida no TC6; entretanto, apenas a medida de 1RM no exercício de puxada alta foi selecionada com determinante da distância percorrida no TC6 após análise de regressão múltipla. Posteriormente, em delineamento longitudinal, observamos que o fortalecimento dos músculos do tronco foi determinante para o aumento da distância percorrida em TC6 após programa de treinamento de força¹⁵. Esses achados sugerem a influência dos músculos do tronco, além dos músculos da deambulação, na capacidade funcional de exercício em pacientes com DPOC^{14,15}.

Gosselink *et al.*¹² estudaram a força muscular respiratória e periférica em 22 indivíduos idosos saudáveis e 40 pacientes com DPOC. Observaram diminuição de 36% na força muscular respiratória e de 25% na força muscular periférica nos pacientes com DPOC quando comparados com o grupo controle; além disso, a força muscular periférica mostrou-se reduzida de forma mais significativa nos membros inferiores.

Estudos recentes mostram que a diminuição de força preferencialmente localizada nos membros inferiores¹⁶ é evidenciada mesmo quando a função muscular é avaliada por métodos involuntários (estimulação elétrica supra-máxima)¹⁷. Heijdra *et al.*¹⁸ avaliaram a força muscular de membros superiores em pacientes com DPOC sem diminuição do índice de massa magra do corpo e concluíram que não houve diferença de força entre os pacientes com DPOC e o grupo controle homogêneo. Entre as explicações possíveis para isso, podem ser citadas: 1) pacientes com DPOC são inativos nas atividades de vida diária – por menor dispêndio de tempo diário com atividades que envolvem sustentação de peso, como caminhar e ficar na posição ortostática e, ao contrário, gastam maior tempo sentados e deitados¹⁹; 2) predomínio das atividades de vida diária realizadas com a parte superior do corpo; 3) grande parte dos músculos de cintura escapular, responsáveis pela elevação dos membros superiores, participa concomitantemente da respiração acessória^{2,4}.

As conseqüências da disfunção muscular esquelética na resistência muscular periférica em portadores de DPOC ainda não estão bem definidas. Um estudo mostra resistência muscular normal em pacientes com DPOC hipoxêmicos²⁰, o que não seria esperado, tendo em vista a redução de enzimas oxidativas encontradas no vasto lateral desses indivíduos^{21,22}. Por outro lado, há relato de redução de 50% da resistência muscular do quadríceps²³. Recentemente, Coronell *et al.*²⁴ observaram que pacientes com DPOC (de leve a muito grave), independentemente do nível de atividade física, apresentam redução significativa da resistência muscular do quadríceps, a qual não está associada com a redução da força muscular, tampouco com a gravidade da doença. Os dados de Coronell *et al.*²⁴ sugerem que outros fatores relacionados à doença, além da diminuição crônica do condicionamento, são determinantes para a resistência muscular à fadiga. Nos membros superiores, um estudo mostra resistência normal de flexores do cotovelo em pacientes com DPOC²⁵, enquanto outro estudo apresenta resultados que mostram redução da resistência muscular nos membros superiores²⁰.

Nos músculos respiratórios, pacientes com DPOC mostram força e resistência muscular expiratória reduzidas quando comparados a indivíduos controles²⁶. O prejuízo expiratório é proporcional à gravidade da doença e está associado com menor força em diferentes grupos musculares²⁶.

ALTERAÇÕES DA ESTRUTURA MUSCULAR

Alguns pacientes com DPOC apresentam diminuição de massa magra do corpo e diminuição da área de secção transversal da coxa quando comparados com indivíduos saudáveis²⁷. Segundo Debigaré *et al.*²⁸, pacientes com DPOC que apresentam área de secção transversal da coxa em valores abaixo de 70cm² mostram evidências de predomínio do catabolismo sobre o anabolismo protéico. Adicionalmente, as áreas de secção transversal da coxa e do braço, avaliadas por meio de tomografia

computadorizada, foram apontados como fatores de previsão independentes de mortalidade para pacientes com DPOC^{29,30}.

Resultados de biópsias musculares em pacientes com DPOC, quando comparados aos obtidos em indivíduos normais, mostram atrofia tanto das fibras musculares do tipo I quanto do tipo II⁴. Nos membros superiores não foi observada desproporção entre os dois tipos de fibras musculares, provavelmente em função da grande necessidade da parte superior do corpo nas atividades de vida diária¹⁶, enquanto, nos membros inferiores, foi descrita redução do percentual das fibras musculares do tipo I em relação às do tipo II⁴. A hipoxemia e a diminuição crônica do condicionamento podem, em parte, explicar a maior proporção de fibras tipo II encontradas em portadores de DPOC⁴.

Em consequência da hipoxemia e da diminuição crônica do condicionamento, há substituição de miosina de cadeia leve (MCL), típica de fibra do tipo I, por miosina de cadeia pesada (MCP), típica de fibra do tipo II⁴. Satta *et al.*³¹ mostraram proporção significativamente maior de MCP IIb, no vasto lateral de indivíduos com DPOC, e correlação positiva entre a menor proporção de MCL com os valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁).

A relação entre a quantidade de capilares e a de fibras musculares não se mostrou significativamente reduzida em pacientes com DPOC quando comparado aos resultados obtidos em grupo controle pareado por idade. Contudo, o número de contatos entre os capilares e as fibras do tipo I e do tipo IIa apresentou-se diminuído nos pacientes com DPOC³².

Jobin *et al.*³³ avaliaram 15 indivíduos (8 com DPOC e 7 controles) durante teste de esforço máximo em cicloergômetro e, posteriormente, os submetem a biópsia do músculo vasto lateral. Os resultados mostraram quantidade reduzida de capilares sanguíneos associada à diminuição do consumo máximo de oxigênio (VO₂max) nos portadores de DPOC quando comparados ao grupo controle. Além disso, a relação entre a quantidade de capilares musculares por fibra muscular se mostrou reduzida nos pacientes com DPOC. Os autores concluíram que as alterações capilares podem ser incluídas entre as causas da redução da capacidade para realizar exercícios em pacientes com DPOC e que as alterações provavelmente são causadas pela diminuição crônica do condicionamento.

Os fatores citados acima, associados à redução de 25% da quantidade de mioglobina circulante, podem contribuir para a reduzida oferta de oxigênio característica da musculatura periférica de portadores de DPOC⁴.

ALTERAÇÕES DA BIOENERGÉTICA MUSCULAR

Quanto às enzimas oxidativas, há descrição de redução de citrato sintase, succinato desidrogenase e β-hidroxiacil coenzima A desidrogenase em biópsias do vasto lateral de pacientes com DPOC^{21,22,34}. Por outro lado, quando analisadas amostras da quantidade de enzimas glicolíticas como fosfofrutoquinase, lactato desidrogenase e hexoquinase, estas se encontram inalteradas ou aumentadas em relação à quantidade encontrada em indivíduos controles homogêneos^{21,22,34}. A hipoxemia e o prolongado tempo de inatividade física parecem contribuir para essas alterações enzimáticas⁴.

Pacientes com DPOC apresentam quantidade reduzida de fosfocreatina (CP) e baixa capacidade de ressintetizá-la³⁵. O tempo de recuperação da CP é duas vezes mais lento em pacientes com DPOC³⁵. O sistema ATP-CP é fundamental nos primeiros instantes de qualquer atividade física e sua atividade protela a lactacidose³⁶. Assim, o déficit da CP associado à baixa concentração de enzimas oxidativas e à manutenção ou aumento da concentração de enzimas glicolíticas faz com que a acidose metabólica devida ao acúmulo de ácido láctico ocorra precocemente nesses indivíduos³⁴ (Figura 3).

inserir Figura 3

ETIOLOGIA DAS ALTERAÇÕES MUSCULARES NA DPOC

A disfunção muscular esquelética na DPOC é multifatorial³⁴. Embora a inflamação sistêmica, o uso crônico de fármacos, a hipoxemia, a redução de hormônios anabólicos e a depleção nutricional possam contribuir para o desenvolvimento das alterações musculares²⁷, a diminuição crônica do condicionamento apresenta-se como o principal mecanismo envolvido^{2,16,37-39}.

Diminuição crônica do condicionamento

Em função da dispnéia, os pacientes com DPOC passam a ter estilo de vida marcado pela inatividade física⁵. De forma semelhante ao que ocorre em idosos normais sedentários, os pacientes com DPOC apresentam decréscimo de enzimas aeróbias e redistribuição de fibras musculares, que resultam em diminuição de força e da resistência musculares⁵. Esses achados sugerem a influência da diminuição crônica do condicionamento na disfunção muscular esquelética nesses pacientes⁵.

Algumas evidências suportam essa afirmativa: 1) a fraqueza muscular encontra-se preferencialmente nos membros inferiores devido à maior quantidade de atividades de vida diária realizada com os braços²; 2) em indivíduos normais, a densidade mitocondrial pode dobrar seu valor em cinco semanas de treinamento aeróbio; no entanto, uma semana de inatividade pode provocar a perda de 50% da densidade adquirida³⁶; 3) a redução da concentração de enzimas oxidativas no vasto lateral dos pacientes com DPOC²¹ não se confirma quando a biópsia é realizada no deltóide³⁸ ou no tibial anterior, mesmo em pacientes sob administração de prednisolona³⁷, dado o caráter postural desses músculos, o que justifica a maior atividade e preservação da estrutura e função muscular; 4) a redução de força muscular no quadríceps de pacientes com DPOC não se confirma nos músculos abdominais, devido à grande atividade desse grupo muscular na expiração forçada e na tosse³⁹.

Depleção nutricional

Outra condição envolvida na disfunção muscular é a desnutrição. Pacientes com DPOC apresentam prevalência de depleção nutricional entre 26 e 47%^{40,41}. Por outro lado, pacientes com peso do corpo normal podem apresentar desnutrição e atrofia muscular⁴². Portanto, a diminuição da massa muscular não está sempre associada à desnutrição⁵. Kutsuzawa *et al.*³⁵ investigaram a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e o metabolismo energético muscular em pacientes com DPOC e em indivíduos saudáveis. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro, de indivíduos desnutridos e o segundo, de eutróficos. Os resultados sugeriram que o metabolismo muscular alterado não é influenciado pelo estado nutricional dos

indivíduos. Por outro lado, Palange *et al.*⁴³ observaram que pacientes com peso do corpo menor que 90% do ideal apresentaram menor capacidade para realizar exercícios e lactacidose precoce quando comparados aos pacientes sem alteração do estado nutricional. Adicionalmente, o índice de massa magra do corpo, um dos principais atributos do estado nutricional, é fator independente de previsão de mortalidade em pacientes com DPOC⁴⁴.

Uso crônico de corticosteróides

Muitos pacientes são tratados com corticosteróides e alguns autores já correlacionaram o uso crônico dessas drogas com diminuição da força do quadríceps e outras alterações musculares na DPOC⁴⁵. O medicamento causa alterações principalmente em músculos proximais⁴⁵. O uso prolongado de corticosteróides (maior que um mês) provoca redução significativa dos níveis de testosterona, a qual resulta em disfunção sexual⁴⁶, estimula a proteólise e inibe tanto a síntese protéica quanto o transporte de aminoácidos para os músculos, resultando em perda de massa e força muscular⁴⁶. Ainda não é conhecido quanto tempo persiste a miopatia após a interrupção da administração de corticosteróides. A hipóxia, hipoxemia e a presença de mediadores inflamatórios provavelmente influenciam o tempo de persistência da disfunção muscular⁵.

Redução de hormônios anabólicos

Os hormônios responsáveis pelo desenvolvimento dos músculos são o hormônio do crescimento (GH) e os esteróides androgênicos. Indivíduos idosos saudáveis apresentam taxa reduzida de fator de crescimento insulino-dependente (IGF-1), principal mediador da ação do GH nos músculos. Nos homens, os níveis de testosterona declinam com a idade⁴⁷. Esse declínio está associado a disfunção sexual⁴⁶, fraqueza e atrofia muscular⁴⁸ e osteopenia⁴⁹. Na DPOC, os níveis de testosterona são ainda mais baixos. Há evidências de baixos níveis de testosterona nas exacerbações da doença, além de baixos níveis de IGF-1 em ambos os gêneros⁵. Van Vliet *et al.*⁵⁰ compararam, pela primeira vez, pacientes com DPOC com indivíduos saudáveis quanto aos níveis de testosterona e observaram níveis de testosterona significativamente reduzidos, associados à redução de força muscular, e prevalência de hipogonadismo significativa-mente maior nos pacientes (50%) quando comparados aos saudáveis (25%).

Redução do metabolismo de aminoácidos

Algumas manifestações extrapulmonares da DPOC influenciam negativamente o metabolismo de aminoácidos e promovem perda muscular. Concentrações séricas mais baixas de glutamato, glutamina e alanina foram encontradas em pacientes com DPOC de predomínio enfisematoso. Esses aminoácidos desempenham papel importante na gliconeogênese, na nutrição dos leucócitos e fibroblastos e nas reações de transaminação²⁷.

Inflamação local e sistêmica e estresse oxidativo

A inflamação, local ou sistêmica, característica da fisiopatologia da DPOC, apresenta influência negativa nos músculos esqueléticos periféricos por meio da intensificação do estresse oxidativo⁵¹. A inflamação sistêmica mostrou associação com eventos cardiovasculares e foi apontado como fator de previsão de mortalidade em pacientes com DPOC⁵². Recentemente, Montes de Oca *et al.*⁵³ observaram a

presença de mediadores inflamatórios em elevadas concentrações no tecido muscular de pacientes com DPOC. Posteriormente, Yend *et al.*⁴⁸ observaram, em população de 2273 pacientes com DPOC, associação entre VEF₁ e força muscular do quadríceps. Os autores também observaram correlação entre os elevados níveis de IL-6 e a força do quadríceps e entre IL-6 e a capacidade para realizar exercícios.

O estresse oxidativo, intimamente relacionado à inflamação, pode explicar em parte as alterações musculares em pacientes com DPOC. Esses pacientes apresentam elevada produção de radicais livres de oxigênio e metabolismo antioxidante reduzido, o que influencia negativamente na estrutura e função muscular e resulta em prejuízo da capacidade para realizar exercícios⁵⁴.

Os resultados de Rabinovich *et al.*⁵⁴, de Montes de Oca *et al.*⁵³ e de Yend *et al.*⁴⁸ argumentam em favor da influência da inflamação, local e sistêmica, e do estresse oxidativo na patogênese das anormalidades musculares encontradas nos pacientes com DPOC.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A disfunção dos músculos esqueléticos periféricos é uma das principais manifestações extrapulmonares da DPOC. Embora essa disfunção tenha causa multifatorial, a diminuição crônica do condicionamento apresenta-se como principal fator na patogênese das anormalidades musculares. Nesse sentido, algumas estratégias de tratamento têm sido propostas. O exercício aeróbio pode resultar em aumento da capacidade máxima (VO₂max) e funcional (TC6) de exercício, da concentração de enzimas oxidativas e do percentual de fibras musculares do tipo I; entretanto, tem pouco ou nenhum efeito na redução de força e massa muscular⁴. O treinamento de força pode aumentar a força e massa muscular e apresenta resultados mais consistentes relacionados à melhora da qualidade de vida^{55,56}. A estimulação elétrica neuromuscular é estratégia emergente para melhorar a capacidade para realizar exercícios, sobretudo nos pacientes com DPOC muito grave, os quais não toleram atividades físicas mesmo extremamente leves¹⁰. As estratégias ergogênicas, principalmente suplementação com esteróides anabolizantes⁸ e com creatina⁹, já mostraram resultados positivos em pacientes com DPOC. A terapia antioxidante pode ser estratégia racional para os pacientes com DPOC, tendo em vista que a N-acetilcisteína já mostrou efeitos positivos na capacidade residual funcional de 523 pacientes com DPOC⁵⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos pacientes com DPOC apresentam disfunção muscular esquelética. São evidentes alterações musculares funcionais, estruturais e bioenergéticas; entretanto, os fatores determinantes dessa disfunção ainda não estão esclarecidos. Fatores como desnutrição, uso crônico de corticosteróides, diminuição de hormônios anabólicos, diminuição crônica do condicionamento, redução do metabolismo de aminoácidos, inflamação local ou sistêmica, e estresse oxidativo, podem estar envolvidos na patogênese das anormalidades musculares nesses pacientes. As estratégias para pesquisas futuras devem ter como objetivo a determinação dos principais fatores desencadeantes da disfunção muscular e a real influência de cada um deles, além de estabelecer estratégias de tratamento efetivas.

REFERÊNCIAS

- 1 Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:442-7.
- 2 Bernard S, Leblanc P, Whitton F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:629-34.
- 3 Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1992;146:935-40.
- 4 American Thoracic Society, European Respiratory Society Statement. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1s-28s.
- 5 Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:662s-70s.
- 6 Neder JA. Estratégias emergentes para o condicionamento muscular esquelético na DPOC. In: Fernandes ALG, Mendes ES, Terra Filho M, editors. *Pneumologia: atualização e reciclagem*. 2a.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.1-13.
- 7 Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:288-93.
- 8 Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:870-8.
- 9 Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:531-7.
- 10 Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackey E, Cochrane LM, Clark CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 2002;57:333-7.
- 11 Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiopulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2021-31.
- 12 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:976-80.
- 13 Decramer M, Benedetto FD, Ponte AD, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med*. 2005;99:9s-10s.
- 14 Dourado VZ, Antunes LCO, Tanni SE, Paiva SAR, Padovani CR, Godoy I. Relationship of upper-limb and thoracic muscle strength to 6-min walk distance in COPD patients. *Chest*. 2006;129:551-7.
- 15 Dourado VZ. Treino de força para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Botucatu; 2006. Tese (doutorado) Faculdade de Medicina de Botucatu / Unesp.
- 16 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopul Rehabil*. 2000;20:353-60.
- 17 Man WDC, Soliman MGG, Nikolettou D, Harris ML, Rafferty GF, Mustafa N, et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:655-9.
- 18 Heijdra YF, Pinto-Plata V, Frants R, Rassulo J, Kenney L, Celli B. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free-mass index are comparable to control subjects. *Chest*. 2003;124:75-82.

- 19 Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-7.
- 20 Zattara-Hartman MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve.* 1995;18:495-502.
- 21 Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and functional status in patients with COPD. *Thorax.* 2000; 55:848-53.
- 22 Allaire J, Maltais F, Doyon JF, Noël M, Leblanc P, Carrier G. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax.* 2004;59:673-8.
- 23 Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest.* 1998;113:900-5.
- 24 Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2004;24:129-36.
- 25 Newell SZ, Mckenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax.* 1989;44:903-12.
- 26 Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:132-6.
- 27 Jagoe RT, Engelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22:52-63.
- 28 Debigaré R, Côté CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1712-7.
- 29 Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LéBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166: 809-13.
- 30 Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest.* 2005;128:2108-15.
- 31 Satta A, Migliore GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, et al. Fiber types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J.* 1997;10:2853-60.
- 32 Whittom F, Jobin J, Simard M, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-74.
- 33 Jobin J, Maltais F, Doyon JF, Leblanc P, Simard PM, Simard A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopul Rehabil.* 1998;18:432-7.
- 34 Jakobsson P, Jordfelt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:374-7.
- 35 Kutsuzawa T, Shioia S, Kurita D, Haida M, Otha Y, Yamabaiashi H. ³¹P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146: 019-24.
- 36 McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Aprimoramento da capacidade de transferência da energia. In: McArdle WD, Katch FI, Katch VL, editors. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano.* 5ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan; 2003. p.470-2.
- 37 Pouw EM, Koerts-de Lang E, Gosker HR, Freling G, van der Vusse GJ, Wouters EF, et al. Muscle metabolic status in patients with severe COPD with and without long-term prednisolone. *Eur Respir J.* 2000;16:247-52.

- 38 Gea JG, Pasto M, Carmona MA, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001; 17:939-45.
- 39 Man WDC, Hopkinson N S, Harraf F, Nikolettou D, Polkey MI, Moxham J. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:718-22.
- 40 Paiva SAR, Godoy I, Vanucchi H, Favaro RMD, Geraldo RRC, Campana AO. Assessment of vitamin A status in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64:928-34.
- 41 Godoy I, Castro e Silva MH, Togashi RH, Geraldo RRC, Campana AO. Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency? A study of fat-free-mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4:102-8.
- 42 Engelen MAM, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in an outpatient population with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1994;7:1793-7.
- 43 Palange P, Forte S, Onorati P, Pravati V, Manfredi F, Serra P, et al. Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest*. 1998;114:12-8.
- 44 Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:53-9.
- 45 Decramer M, Debock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:1958-64.
- 46 Creutzberg E. Leptin in regulation to systemic inflammation and regulation of the energy balance. *Eur Respir Mon*. 2003; 24:56-67.
- 47 Abbasi AA, Drinka PJ, Mattson DE, Hudman D. Low circulating levels of insulin-like growth factors and testosterone in chronically institutionalized elderly man. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41:975-82.
- 48 Yende S, Waterer GW, Tolley EA. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease and in well functioning elderly subjects. *Thorax*. 2006;61:10-6.
- 49 Berry J, Baum C. Reversal of chronic obstructive pulmonary disease-associated weight loss. *Drugs*. 2004; 64:1041-52.
- 50 VanVliet M, Spruit MA, Verleden G, Kasran A, Van Herck E, Pitta F, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1105-11.
- 51 Sin DD, Man SFP. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax*. 2006;61:1-3.
- 52 Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation*. 2003;107:1514-9.
- 53 Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:390-7.
- 54 Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbo N, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1114-8.
- 55 O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest*. 2004; 126:903-14.
- 56 Puhan MA, Schunemann HJ, Scharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax*. 2005; 60:367-75.
- 57 Decramer M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Rutten-van Molken M, van Schayck CP. The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study (BRONCUS): hypothesis and design. BRONCUS-trial Committee. *Eur Respir J*. 2001;17: 329-36.

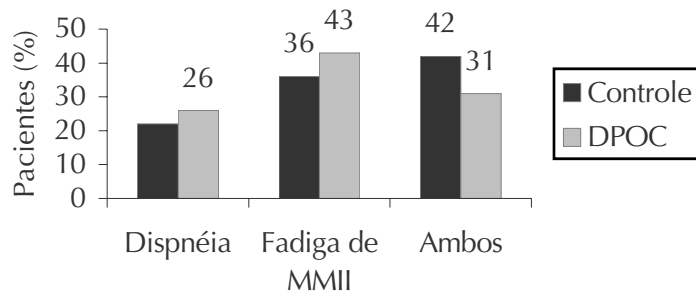


Figura 1 Sintomatologia no exercício máximo em 92 pacientes com DPOC e em 320 indivíduos saudáveis homogêneos. A maioria dos pacientes com DPOC interrompeu o teste incremental máximo, por sintomas de fadiga de membros inferiores (MMII), o que sugere a influência dos músculos esqueléticos periféricos em sua capacidade para realizar exercícios. Dados do estudo de Killian *et al.*³

Figura 2 Ciclo de dispnéia-sedentarismo-dispnéia apresentado por pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

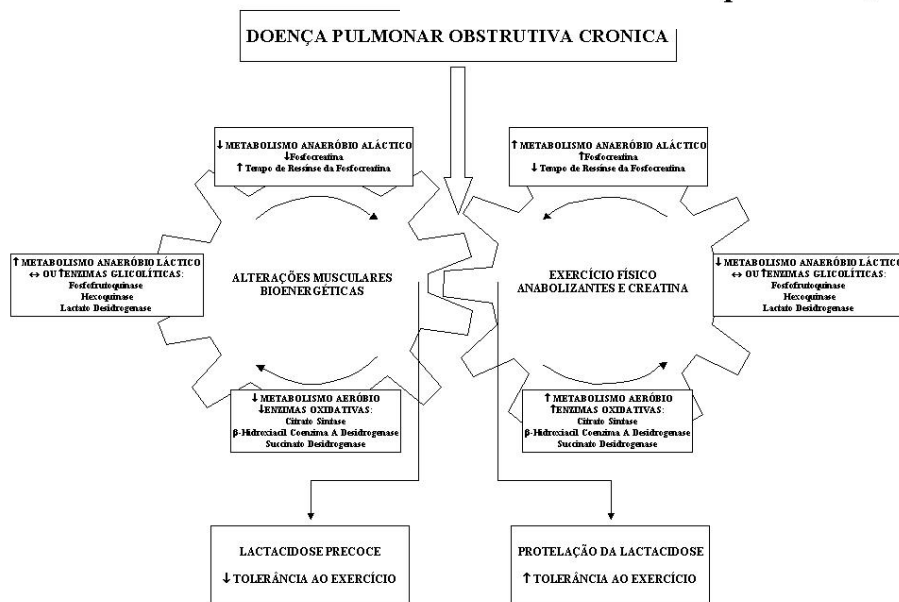
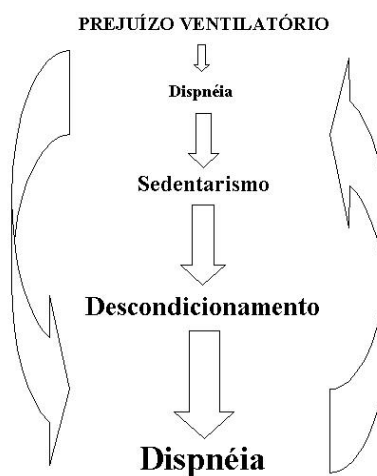


Figura 3 Mecanismo de lactacidose precoce apresentado por pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e duas possíveis estratégias de tratamento (engrenagem à direita)

Atenção, diagramação: autor pede para retirar a palavra “ anabolizantes” da roda à direita