

RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E A FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA

Augusto Graziani e Sousa¹
Guilherme Henrique Iaccino Borges¹
Igor Mundim Zendron¹
Juliana Malta Moreira¹
Nathália Costa Coelho Braga¹
Henrique Poletti Zani²

Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) possui várias consequências, sendo uma das mais importantes a depreciação da atividade muscular esquelética. O presente trabalho visa compreender então como a DPOC afeta essa musculatura e discorrer sobre algumas possíveis maneiras de minimizar esses efeitos. A metodologia utilizada foi a pesquisa nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico de artigos científicos originais e revisões de literatura elaborados entre os anos de 2014 e 2018. Os resultados indicam alto índice de atrofia, principalmente pela via miostatina, afetando expressivamente a morfologia das fibras, além de um notório estresse oxidativo e diâmetro reduzido das fibras, o que interfere em sua capacidade de contração. Com isso, conclui-se que a DPOC atua na disfunção do músculo esquelético através de vários mecanismos, os quais tem consequências severas que, possivelmente, podem ser tratadas com atividades físicas regulares e algumas substâncias farmacológicas.

Palavras-chave: DPOC. Músculo esquelético. Disfunção. Fisiopatologia.

RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND SKELETAL MUSCULAR FUNCTION.

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) has several consequences, one of the most important being the depreciation of skeletal muscle activity. The present work aims at understanding how COPD affects this muscle and discusses some possible ways to minimize these effects. The methodology used was the research in the Scielo, PubMed and Google Academic databases of original scientific papers and literature reviews between the years 2014 and 2018. The results indicate a high index of atrophy, mainly through the myostatin pathway, affecting significantly the morphology of the fibers, besides a notorious oxidative stress and reduced diameter of the fibers, which interferes in its capacity of contraction. With this, it is concluded that COPD acts on skeletal muscle dysfunction through several mechanisms, which have severe consequences that may possibly be treated with regular physical activities and some pharmacological substances.

Keywords: COPD. Skeletal muscle. Dysfunction. Pathophysiology.

1. Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a atual quarta principal causa de mortalidade crônica do mundo, é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo de forma não totalmente reversível. Causada primariamente pelo tabagismo e a veiculação de partículas e gases tóxicos, geralmente está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação desses componentes, incluindo-se variavelmente processos como alterações dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar). Como

consequência, é possível observar limitação do fluxo respiratório, alteração das trocas gasosas, hipersecreção brônquica e efeitos sistêmicos (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2004).

A tosse, a produção de expectoração e a dispneia são os sintomas primordiais mais encontrados e, a depender da contextualização com história de exposição a fatores de risco e da intensidade dos sintomas respiratórios, deve-se levar a suspeita clínica a investigações mais específicas mediadas por avaliação espirométrica, radiológica ou gasométrica e do pH (FERREIRA, 2014, GOLD, 2016).

Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências secundárias significativas, em especial no músculo esquelético, no que se refere a alterações funcionais, estruturais e bioenergéticas (FERREIRA, 2014).

Dado o seu valor prognóstico, a avaliação da disfunção do músculo esquelético deve ser incluída na avaliação de rotina desses pacientes devido a uma notável diminuição da capacidade de exercício e conseqüente má qualidade de vida, dificuldades com atividades diárias, exacerbações agudas e déficits sociais (BARREIROS, 2018, FERREIRA, 2014).

Sendo assim, o presente trabalho visa elucidar as possíveis alterações que debilitam a função do músculo estriado esquelético em pacientes com a DPOC, destacando as principais atuantes fisiológicas nesse processo e discorrer sobre possíveis maneiras de atenuar tais atores.

2. Metodologia

A presente pesquisa se trata de uma mini revisão de literatura estruturada pela busca de artigos científicos originais e revisões de literatura publicados na língua inglesa e portuguesa das bases de dados Scielo, PubMed, Bireme e Google Acadêmico entre os anos de 2014 e 2018, usando-se como descritores de pesquisa: DPOC, disfunção muscular, modelo celular, atrofia e mecanismos biológicos. Tais artigos abordam diferentes vias de dano apresentadas pela DPOC sobre o músculo esquelético, bem como possíveis alvos terapêuticos.

3. Resultados e discussão

Com base na análise das bibliografias utilizadas, observou-se que a DPOC age através de variadas vias de dano para a disfunção do músculo esquelético nos pacientes afetados. De maneira geral, os mioblastos e miotubos derivados de células satélites em pacientes DPOC têm características de morfologia, atrofia e estresse oxidativo prejudiciais. Formam-se miotubos

menores, mais fracos, limitados e mais vulneráveis (POMIES, 2015, SIMOES, 2018, BARREIROS, 2018, GOSKER, 2014, QI, 2014).

Primordialmente, a atrofia muscular observada em pacientes com DPOC é salientada por meio de dois mecanismos. Observa-se primeiramente a maior expressão de *miostatina (MSTN)*/ *fator de crescimento e diferenciação 8 (GDF-8)*, um fator que atua para limitar a massa muscular através da inibição das vias de síntese proteica pela modulação positiva da via do proteassoma. Juntamente com a redução do diâmetro dos miotubos pós-diferenciados, sugerindo que a síntese proteica é diminuída e a degradação de proteínas é aumentada, por meio do sistema proteolítico ubiquitina-protease (POMIES, 2015, TRENDELENBURG, 2009).

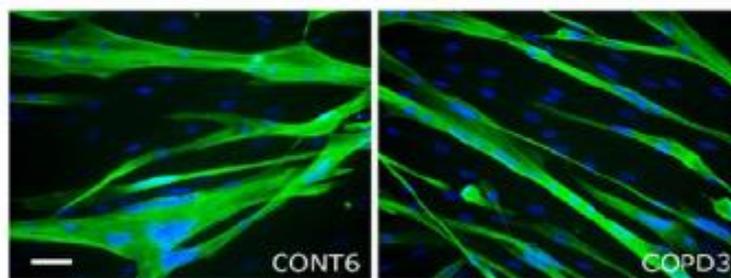
O segundo mecanismo é a atrofia das fibras do tipo II. As fibras de contração rápida são de menor tamanho em pacientes com DPOC avançada e com baixa massa muscular, contribuindo para a fraqueza do músculo. Isso foi observado por meio de biópsia de quadríceps, que relacionou tal atrofia muscular à hipoxemia, devido ao número reduzido de capilares e contatos que poderiam prejudicar a oferta de oxigênio para as miofibrilas. Fatores como o envelhecimento, desnutrição e o tratamento sistêmico com corticosteroides podem piorar a atrofia da fibra de contração rápida observada na DPOC (GOSKER, 2014, BARREIROS, 2018)

O grau em que o treinamento físico baseado em resistência pode induzir a plasticidade da fibra muscular ainda é discutível. Certamente, pacientes com DPOC apresentam um deslocamento no tipo de fibra exibindo menos fibras do tipo I (oxidativas) e maior proporção de fibras do tipo II (glicolíticas) nos músculos do quadríceps. Avaliando 8 estudos, autores determinaram como patológico do músculo vasto lateral os quadros em que a proporção de fibras tipo I é menor que 27% e tipo IIx (mais glicolítica), maior que 29%. Esse deslocamento para fibras glicolíticas está associado ao aumento da mortalidade e o treinamento físico para pacientes com DPOC pode apenas reverter parcialmente essa mudança de tipo de fibra. Além disso, o tabagismo pode contribuir na diminuição do tamanho e proporções da fibra tipo I e redução da atividade mitocondrial (GOSKER, 2014, BARREIROS, 2018, SIMOES, 2018).

No mesmo contexto, a miogênese e a regeneração muscular dependem de etapas críticas para ativação de células satélites quiescentes, proliferação, migração, diferenciação, fusão e maturação. A fusão de uma célula satélite com uma miofibrila existente resulta em um aumento no número de mionúcleos e, portanto, na quantidade total disponível de maquinaria genética para a produção de proteínas e reabastecimento do pool de mionúcleos. No entanto, à medida que as células satélites se reproduzem ao longo da vida útil, os telômeros são encurtados. Assim, em

pacientes com DPOC, apesar da observação de que o número de células satélites está inalterado no músculo do membro estudado em comparação com os controles, as células satélites apresentam telômeros mais curtos em decorrência do maior saldo de atrofia e cobrança metabólica, o que sugere esgotamento da capacidade regenerativa muscular, debilitação da manutenção da massa muscular e redução do diâmetro dos miotubos derivados dessas células satélites afetadas (SIMOES, 2018, POMIES, 2014).

Figura 1: Imagens representativas de miotubos de um indivíduo controle (CONT6) e um paciente com DPOC (DPOC3) mostrando fluorescência de dupla marcação usando um anticorpo anti-troponina T (verde) e Hoechst (azul);



Por outro lado, nota-se um expressivo acúmulo de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS / RNS), já que o tabagismo, a longo prazo, estimula a atividade dos macrófagos alveolares e neutrófilos advindos da circulação, que liberam radicais superóxido e peróxido de hidrogênio. Além disso, a fumaça induz alterações robustas e persistentes na estrutura e função mitocondrial das células epiteliais brônquicas humanas, como a fragmentação, ramificação, densidade da matriz e redução do número de cristas. Nesse contexto, existem evidências de que o monóxido de carbono tem um efeito inibidor direto in vitro sobre a atividade da *citocromo c oxidase* – como ela reduziria moléculas de oxigênio ao final da cadeia respiratória, isso significa uma atenuação da resposta antioxidante e, por consequência, um aumento da carga oxidativa e uma diminuição da tolerância ao exercício (GOSKER, 2014).

Portanto, a referente falha celular na manutenção desses ambientes debilita a homeostase, com destaque a modificações de redução-oxidação nos ácidos nucleicos, peroxidação de lipídios e proteínas que resultam em dano macromolecular e/ou disfunção de estruturas e organelas (BAUMANN, 2016). Assim, o estresse oxidativo imposto pelo tabagismo, juntamente com inflamação sistêmica e hipóxia, são importantes contribuintes para a patogênese da perda e disfunção do músculo esquelético, redução da capacidade de exercício, composição corporal e força muscular dos pacientes (POMIES, 2015, SIMOES, 2018, BARREIROS, 2018).

Curiosamente, as células satélites de pacientes com DPOC conservaram características patológicas, como estresse oxidativo intrínseco elevado, mesmo quando elas foram retiradas de seu contexto fisiológico e colocadas em condições de cultura *in vitro*. Isso porque a epigenética aponta alterações hereditárias no fenótipo celular em resposta a fatores ambientais através da expressão de vários genes pela metilação do DNA induzida por EROS (POMIES, 2015).

Pouco se sabe a respeito do tratamento de DPOC em humanos, porém existem vários estudos, realizados em ratos, que buscam a cura e um tratamento eficaz para tal efemeridade. A ativação farmacológica da enzima AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato) possui um papel muito relevante nesses estudos, visto que exerce influências negativas sobre os processos inflamatórios, aumentando a liberação e / ou a produção de citocinas anti-inflamatórias, aumenta a fagocitose macrofágica e liga as vias catabólicas para gerar trifosfato de adenosina (ATP), enquanto desliga as vias biossintéticas que consomem ATP, diminuindo, assim, os efeitos da DPOC, sobre a musculatura esquelética. Nesse contexto, a ativação farmacológica da enzima AMPK pode ser feita por meio do AICARibose (AICAR) e pelo resveratrol. Sendo o AICAR mais eficiente para minimização de efeitos como a redução de peso, aumento do TNF- α no soro e no músculo esquelético (QI, 2014).

Além da abordagem supracitada, a AMPK pode também ser ativada por meio do treinamento aeróbico de resistência, que aumenta a biogênese mitocondrial e gera um estímulo intenso para o aumento da massa muscular, induzido pela ativação da mTOR, uma proteína quinase que possui grande relevância no tratamento de caquexia em pacientes com DPOC (SIMOES, 2018).

4. Conclusão

A partir da realização dessa mini revisão de literatura, foi possível concluir que a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica atua através de diversas vias de alteração do músculo esquelético para o resultado de sua disfunção. Assim sendo, é necessária, antes de tudo, uma educação eficiente quanto à prevenção pela dissociação ao fumo e outras substâncias tóxicas veiculadas por fumaça e, terapeuticamente falando, a realização de atividades físicas regulares e acompanhamento atento dos devidos profissionais para possível uso guiado de substâncias farmacológicas que visem minimizar as consequências do quadro.

Referências

GOSKER, Harry R. et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives – **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 5, p. 1033-1047, 2014.

POMIES, Pascal et al. Reduced myotube diameter, atrophic signalling and elevated oxidative stress in cultured satellite cells from COPD patients. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 19, n. 1, p. 175-186, 2015.

BARREIRO, Esther; JAITOVICH, Ariel. Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis and potential therapeutic targets. **Journal of thoracic disease**, v. 10, n. Suppl 12, p. S1415, 2018.

SIMOES, Davina CM; VOGIATZIS, Ioannis. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by exercise training in COPD?. **Journal of thoracic disease**, v. 10, n. Suppl 12, p. S1367, 2018.

QI, Yong et al. Inhibition of AMPK expression in skeletal muscle by systemic inflammation in COPD rats. **Respiratory research**, v. 15, n. 1, p. 156, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA: II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) - Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento. **J Bras Pneumol**. 30(5):10-4, 2004.

GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016 [Internet]. 2016. Available from: <http://goldcopd.org>.

FERREIRA, Dulce Sofia Antunes. Alterações fisiológicas e funcionais na pessoa com DPOC, em fase de agudização, após a implementação de exercícios ativos resistidos dos membros superiores. 2014. Tese de Doutorado.

BAUMANN, Cory W. et al. Age-induced oxidative stress: how does it influence skeletal muscle quantity and quality?. **Journal of Applied Physiology**, v. 121, n. 5, p. 1047-1052, 2016.

TRENDELENBURG, Anne Ulrike et al. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 296, n. 6, p. C1258-C1270, 2009.