27 ESTRATÉGIAS EMERGENTES PARA O RECONDICIONAMENTO MUSCULAR ESQUELÉTICO NA DPOC

J. ALBERTO NEDER

Associate Researcher in Exercise Pathophysiology,
Department of Physiology, St. George's Hospital Medical School,
University of London, London, England.
Centre for Exercise Science and Medicine, Institute of Biomedical and Life Sciences,
University of Glasgow, Glasgow, Scotland.
** Trabalho parcialmente subsidiado pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) e* European Respiratory Society

Introdução

A necessidade orgânica de realizar atividades que envolvam o deslocamento corporal, mesmo que mínimo, está intimamente relacionada com a própria existência da sociedade humana. Nesse sentido, a definição de "exercício" é muito mais ampla do que o conceito recreacional ou de desempenho atlético: na verdade, realizamos exercício continuamente, como parte primordial da nossa identidade como seres vivos. Entende-se, portanto, porque a limitação física – cujo ápice é a incapacidade de sair da condição estática de repouso – possui papel central na preocupação do homem com a sua saúde, e por conseguinte, na própria história da práxis médica.

Os acometimentos patológicos crônicos dos principais sistemas orgânicos comumente envolvem uma redução na habilidade, e mesmo na disposição, de enfrentar os desafios trazidos pelo exercício físico – desafios esses aparentemente triviais para o indivíduo sadio. Isso é particularmente verdadeiro para os sistemas mais diretamente envolvidos na captação e transporte dos gases vitais (oxigênio ou O_2 e dióxido de carbono ou CO_2) para as células, e dessas para o meio ambiente, *i.e.*, os sistemas respiratório e cardiovascular (Figura 1).(1)

Os esforços investigativos e terapêuticos das últimas décadas trouxeram inegáveis avanços para o diagnóstico e o controle clínico de diversas condições cardiorrespiratórias crônicas. Infelizmente, porém, estratégias terapêuticas clínicas, efetivamente curativas no sentido clássico (*restitutio ad integrum*), estão disponíveis para uma minoria de entidades. Para o extenso e crescente grupo de pacientes com distúrbios crônico-degenerativos, existe um grande arsenal químico paliativo, que, além de possuir eficácia e segurança discutíveis, apresenta um impacto variável na qualidade de vida.

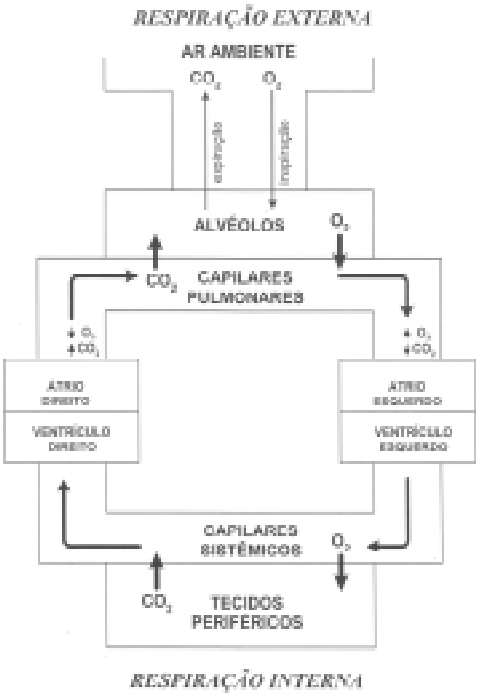


Figura 1. O processo respiratório sistêmico: note como os pulmões ("respiração externa") e o sistema cardiovascular estão integrados na função comum de manter a homeostase da respiração celular interna. O exercício exige um acoplamento perfeito entre estes dois processos vitais. *Modificado da referência (1)*

Dessa forma, é notável a necessidade clínica atual de buscarem-se respostas objetivas para os problemas práticos que afligem o cotidiano dos pacientes com disfunção avançada, e pouco reversível, dos sistemas orgânicos-chaves – tipificados esses pela insuficiência cardíaca e pela doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Nesse contexto, a reabilitação – um conceito tido como arcaico nos primórdios da era da biologia molecular – assumiu um papel inesperadamente relevante e contemporâneo.

A reabilitação pulmonar (RP) pode ser definida como um procedimento multidisciplinar desenvolvido para maximizar a capacidade funcional e reduzir a morbidade e/ou a mortalidade associadas à doença pulmonar crônica.(2) Embora: (*i*) a interrupção do tabagismo, (*ii*) a educação, (*iii*) a oxigenoterapia, (*iv*) a intervenção psicológica e nutricional, e (*v*) o treinamento muscular respiratório sejam elementos potencialmente importantes, as evidências demonstram claramente que o treinamento físico é o elemento crucial para o sucesso desses programas.(2-5) Nesse contexto, procura-se atuar no indivíduo apresentando disfunção (*impairment*) com o intuito precípuo de minimizar-lhe a incapacidade (*disability* ou *disablement*), buscando a restituição, a mais plena possível, da sua capacidade de interagir socialmente (*handicap*).

Esse capítulo discorrerá brevemente sobre as estratégias emergentes para a reabilitação muscular esquelética de pneumopatas crônicos, dentre os quais os pacientes com DPOC constituem a grande maioria. Essas novas estratégias estão continua e dinamicamente se desenvolvendo sob o paradigma básico de imiscuírem-se fundamentos científicos sólidos na prática reabilitadora. Como o leitor poderá inferir dessa discussão, raras vezes a atitude clínica pode estar tão diretamente relacionada com a satisfação humana do que no alívio da incapacidade física.

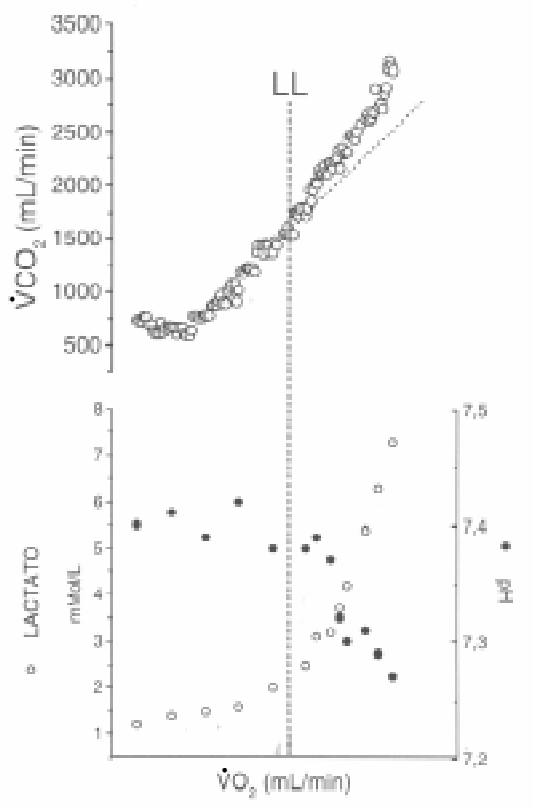
O Papel Central da Musculatura Esquelética na Reabilitação da DPOC

A intolerância ao exercício em pacientes com DPOC pode ser considerada, numa visão simplista, como uma questão de excesso de demanda combinado com baixa capacidade ventilatória. Como resultado, desenvolve-se a "limitação ventilatória" ao exercício, a qual contrasta com a habitual limitação cardiovascular observada em indivíduos normais. Assim, muitos pacientes com DPOC atingem, no exercício, os limites máximos do sistema pulmão - caixa torácica na geração do fluxo aéreo adequado para um dado volume operacional. De fato, isso é mais freqüentemente visto no esforço do que no repouso, já que o exercício traz ao sangue venoso misto um excesso de CO_2 a ser dele removido e um *deficit* de O_2 a ser-lhe adicionado (Figura 1). Como conseqüência da limitação ventilatória, desenvolve-se uma sensação intolerável de dispnéia, que determina a interrupção precoce do esforço. Exposto a situações repetidas e crescentes de desconforto respiratório, o paciente pulmonar crônico afasta-se das atividades mais intensas, o que leva ao aparecimento de um quadro crônico de inatividade física e sedentarismo. Paradoxalmente, esses últimos induzem a maiores demandas ventilatórias para uma mesma atividade, realimentando o ciclo dispnéia-sedentarismo-dispnéia.

De outra parte, ao admitir que a capacidade ventilatória máxima pode ser modificada apenas discretamente pela terapia clínica atual, o enfoque tradicional na RP tem sido o de tentar: (*i*) reduzir as demandas ventilatórias para uma dada atividade e (*ii*) modificar a interpretação subjetiva das sensações negativas associadas ao esforço. No cerne desse raciocínio, portanto, encontra-se a noção de que a resposta ventilatória a um dado esforço está intimamente associada aos estímulos químicos (por exemplo, CO_2 e H^+) e neurológicos, que provêm, direta ou indiretamente, dos próprios órgãos executores do exercício, *i. e.*, dos músculos esqueléticos. Embora as razões sejam múltiplas e complexas, devemos relembrar que os músculos geram ácido lático em excesso – e, em última análise, CO_2 - quando o O_2 não está sendo adequadamente utilizado pelas mitocôndrias (metabolismo anaeróbio) (Figura 2). Por outro lado, existem diversas fontes de informação aferente muscular, como, por exemplo, as pequenas fibras não-mielinizadas dos tipos III e IV, as quais estimulam a ventilação quando um excesso de força para a capacidade muscular está sendo exigida.

Portanto, embora a rapidez da resposta ventilatória e dos sintomas concomitantes em atingir os seus limites máximos sejam cruciais para a cessação precoce do esforço, esses estão intrinsecamente

Figura 2. O limiar de lactato (LL) pode ser identificado não-invasivamente observando-se a aceleração da taxa de incremento na liberação de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) em relação ao consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$). Este "extra-CO_2" provem do tamponamento do lactato pelo bicarbonato de sódio – uma redução no metabolismo aeróbio pode estar envolvida na geração do ácido láctico.



ligados à atividade muscular. De fato, uma vez atingidas a redução crítica da reserva ventilatória e uma intensidade sintomática intolerável, a habilidade de sustentar o esforço cai dramaticamente nesses pacientes. Desta forma, denominamos essa intensidade de "potência crítica", a qual delimita o exercício sustentável do não-sustentável (Figura 3).(6) Curiosamente, entretanto, a potência crítica ocorre mais próxima do máximo em pacientes com DPOC do que nos controles normais da mesma idade, *i.e.*, na doença, a capacidade de manter uma atividade prolongada – *endurance* – é melhor preservada do que a capacidade máxima. Isso faz bastante sentido numa visão prática, já que são essas as atividades mais importantes para o dia a dia da vida humana.

Logo, são os músculos esqueléticos que sinalizam continuamente para o sistema nervoso central acerca da homeostase metabólica celular e da intensidade do esforço dispendido. Esse é um exemplo notável da perfeita integração entre a "respiração interna" (troca de gases a nível celular) e a "respiração externa" (captação pulmonar dos gases) (**Figura 1**). Pode-se entender, assim, o aparente paradoxo da interferência na estrutura e na função musculares dentro de um programa de reabilitação respiratória: o termo "respiração" deve ser entendido no seu verdadeiro sentido integrado.

Disfunção Muscular Esquelética na DPOC

A linha de evidência mais óbvia de que as alterações musculares são importantes para a limitação da atividade de pacientes pulmonares crônicos, vem da constatação de que a minoria deles interrompe o esforço tendo a dispnéia como o único sintoma limitante. Hamilton e colegas**,** por exemplo, observaram, num estudo clássico, que o desconforto muscular foi a queixa responsável pela interrupção precoce do exercício em 35% dos pacientes de um grande grupo avaliado; na verdade, esse sintoma contribuiu para reduzir a tolerância ao esforço em 85% dos indivíduos estudados.(7)

A visão tradicional tem sido a de que as alterações funcionais e estruturais da musculatura esquelética desses pacientes são devidas, única e exclusivamente, ao sedentarismo pronunciado, *i.e.*, ao simples desuso. Entretanto, as seguintes observações sugerem que alterações mais profundas – mesmo as do tipo miopatia – devem ocorrer em muitos pacientes com DPOC, visto que:

(*i*) uma substancial disfunção muscular permanece após o treinamento físico em pacientes submetidos a transplante pulmonar ou cirurgia redutora de volume;(8;9)

(*ii)* os benefícios ganhos com RP variam marcantemente em pacientes com graus similares de perda funcional respiratória;(10)

(*iii)* as respostas positivas induzidas pelo treinamento em DPOC não são quantitativamente similares àquelas observadas em indivíduos sedentários saudáveis de mesma idade.

Existem inúmeros possíveis fatores etiológicos que podem contribuir para tal disfunção muscular, a maioria dos quais presente em grande parte dos pacientes com doença avançada e perda acentuada de massa

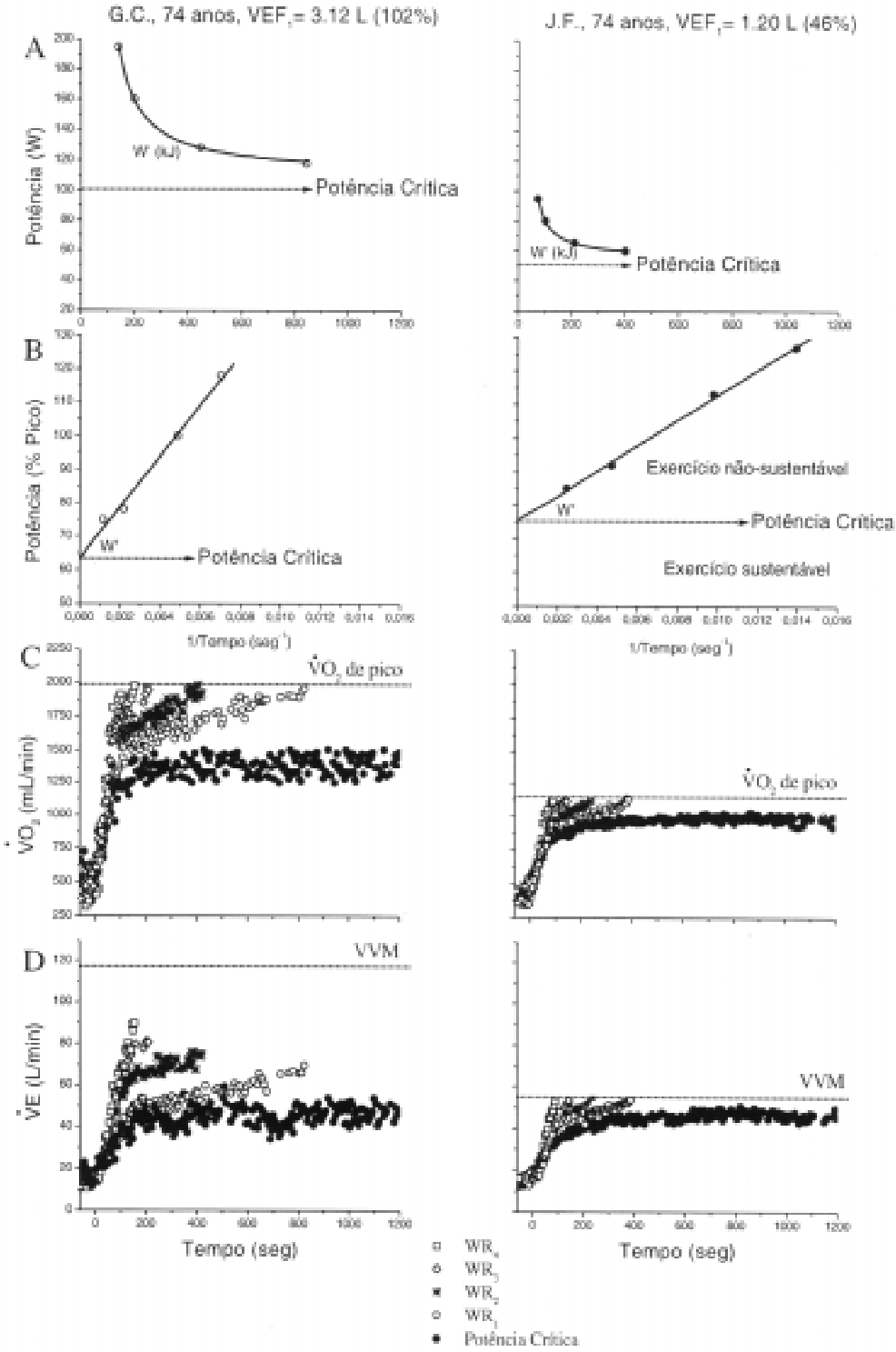


Figura 3. Os determinantes da tolerância ao exercício em resposta a 4 cargas de intensidade crescente (WR1-WR4), num indivíduo normal (esquerda) e num paciente com DPOC (direita). No painel *A*, observe a relação hiperbólica entre a intensidade do exercício e o tempo de tolerância: tal relação foi linearizada no painel *B*. Nesta análise, a potência crítica corresponde a uma intensidade de exercício capaz de ser mantida "indefinidamente" e a W' uma capacidade limitada de trabalho supra-potência crítica. Note nos painéis *C* e *D*, como, apesar do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) no limite da tolerância não diferir do $\dot{V}O_2$ observado no pico de um teste progressivo em ambos os casos, apenas no paciente com DPOC a ventilação ($\dot{V}E$) atinge o seu teórico máximo, *i.e.*, a ventilação voluntária máxima (VVM). *Modificado da referência (6).*

muscular (Figura 4). Inegavelmente, o desuso, notadamente no idoso, é um fator potencializador fundamental para qualquer efeito deletério muscular, mas aspectos como: (*i*) a hipóxia crônica, (*ii*) as alterações nutricionais, (*iii*) o uso de esteróides, (*iv*) as alterações eletrolíticas, (*v*) o estado pró-inflamatório sistêmico, e (*vi*) o estresse oxidativo podem também contribuir para o aparecimento do quadro.(11) Os dois últimos parecem ser particularmente importantes, desde que se reconhece hoje a importância fundamental da cascata inflamatória e dos radicais livres de O_2 na etiologia e na progressão da DPOC (Figura 5).(12) Tais agentes apresentam efeitos musculares catabólicos bem definidos, agindo como inibidores de fatores tróficos (como o fator de crescimento semelhante à insulina ou IGF-1), agonistas de fatores antitróficos (como o fator de crescimento e diferenciação ou GDF-8), além de alterarem diretamente o acoplamento excitação-contração na miofibrila (Figura 4).(13-15)

Existem publicados atualmente dezenas de estudos atestando as profundas alterações na estrutura e na função musculares esqueléticas na DPOC, com repercussões na habilidade de regenerar o ATP por vias metabólicas eficientes. Em poucas palavras, observa-se uma perda variável da massa e da força musculares, alterações na "qualidade muscular" (por exemplo, diminuição na proporção de fibras oxidativas em detrimento de fibras glicolíticas anaeróbias) e redução da habilidade muscular em utilizar rapidamente o O_2 (**Figura 6**).(16-19)

Intervenções na Disfunção Muscular Esquelética

Exercício dinâmico

O exercício dinâmico é aquele realizado com movimentação ativa de grande parte, ou do todo, da massa corpórea; tais atividades são realizadas com o uso de grandes grupos musculares, tanto das extremidades superiores como das inferiores. O exercício dinâmico geralmente envolve contrações musculares repetidas, de baixa a moderada intensidade, sendo tipificado pela caminhada, marcha, ou ciclismo. Constitui-se na intervenção tradicionalmente mais empregada em programas de RP, possuindo eficácia bem estabelecida. (2)

Todavia, persistem dúvidas quanto à intensidade ideal de treinamento, critério de monitoração da ativi-

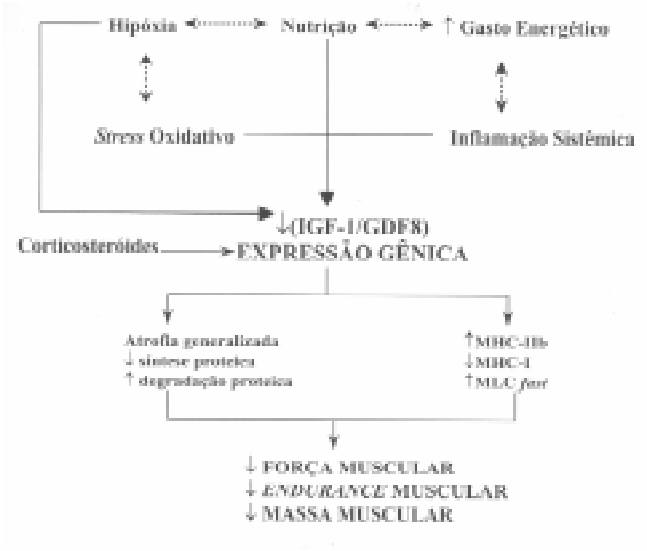


Figura 4. Os possíveis determinantes da disfunção muscular esquelética associada com a DPOC: os diversos mecanismos etiológicos apresentam íntima interconexão, podendo determinar um desbalanço entre fatores tróficos (IGF-1) e antitróficos (GDF-8) musculares – principalmente se houver predisposição genética.
Abreviaturas: IGF= fator de crescimento semelhante à insulina; GDF= fator de crescimento e diferenciação; MHC= cadeia pesada da miosina; MLC: cadeia leve da miosina.

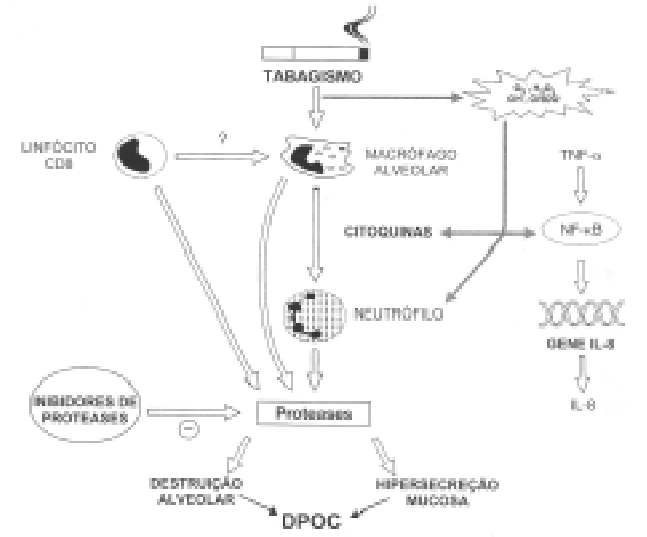


Figura 5. A fumaça do cigarro pode ativar os macrófagos alveolares, além de conter grande quantidade de radicais livres (à direita). Os macrófagos ativados recrutam, via citoquinas (tais como a IL-8 e o TNF-α) os neutrófilos, cujas proteases estão intimamente associadas com os processos patológicos típicos da DPOC. Os radicais livres também podem contribuir para o recrutamento neutrofílico e a ativação da cascata inflamatória, principalmente via expressão do gene codificador para o IL-8, mediada pelo fator de transcrição NF-κβ. Os linfócitos CD8 podem também ter um patogênico secundário. *Modificado da referência (12).*

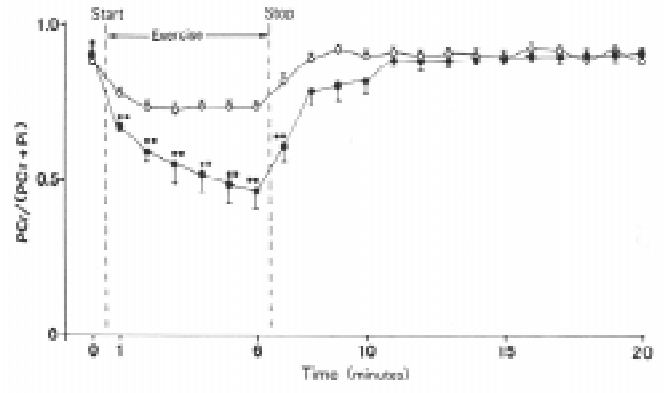


Figura 6. Exemplo das consequências energéticas da disfunção muscular esquelética na DPOC. A razão entre fosfocreatina (PCr) e seu metabólito fósforo inorgânico (Pi) foi acompanhada em tempo real por ressonância magnética nuclear espectroscópica. Observe a incapacidade de gerar energia rapidamente por vias aeróbias nos pacientes com DPOC (círculos fechados) quando comparados com os controles (círculos abertos), *i.e.*, houve um declínio mais acentuado da PCr (oxigênio-independente) e uma recuperação mais lenta pós-exercício. *Extraído da referência (19).*

dade (carga, freqüência cardíaca ou FC, sintomas) e, em menor grau, da freqüência e duração adequadas. Embora índices fisiológicos mais complexos – como o limiar de lactato (LL) – tenham sido sugeridos como indicadores ideais da intensidade de treinamento,(20) um ganho substancial pode ser obtido com intensidades mais baixas, definidas, por exemplo, de acordo com um escore de sintomas.(21) De fato, demonstramos que existe larga variabilidade na freqüência cardíaca que é associada ao LL, o que impossibilita o uso de uma regra geral – a menos que se determine o LL diretamente para cada indivíduo.(22) Como discutido previamente, os pacientes com DPOC tendem a interromper o exercício com um estresse cardiovascular submáximo - já que é a resposta ventilatória que efetivamente limita a progressão da atividade. Logo, é provável que o LL corresponda a maiores frações da FCmax atingida (80-85%), mas a menores frações da diferença entre essa e a FC de repouso (40-45%).(22)

Infelizmente, porém, muitos pacientes com doença avançada não toleram confortavelmente as demandas metabólicas e ventilatórias associadas ao treinamento físico tradicional, mesmo em intensidades muito baixas. Como será discutido abaixo, algumas novas estratégias parecem ser particularmente adequadas para esses pacientes.

Recomendações Atuais: Os resultados de meta-análise sobre os efeitos da RP (5) e os guias do *American College of Chest Physicians* (2) e da *American Thoracic Society* (3) são unânimes em considerar o treinamento físico dinâmico com os membros inferiores como a modalidade reabilitadora mais eficaz para a DPOC. Essas atividades podem envolver caminhadas no plano ou subindo escadas, marchas, ou o uso da bicicleta estacionária e devem ser realizadas 3-4 vezes por semana, na maior duração tolerável – idealmente por, pelo menos, 20 minutos – sob intensidade de 60-80% da capacidade máxima. Carga, freqüência cardíaca, ou mesmo escore de sintomas, podem ser utilizados para monitorar o treinamento. Resultados melhores são observados com o treinamento em intensidades maiores: como explicado na Figura 3, os pacientes com DPOC podem tolerar frações mais elevadas da sua capacidade máxima de exercício do que os indivíduos normais. Um programa individualizado de exercícios parece ser o ideal: uma vez atingida a duração mínima das sessões de treinamento (*e.g.*, 20 minutos), deve-se tentar modificar progressivamente a intensidade. A experiência com treinamento intervalado (*i. e.*, períodos de alta intensidade, entremeados com de baixa intensidade ou de repouso) é ainda incipiente, mas pode ser tentada nos pacientes que não tolerarem mínimas atividades continuadas. A associação com uma atividade dinâmica repetida de membros superiores – com pesos leves ou fitas elásticas - pode ser particularmente vantajosa.

Treinamento de força

A musculatura esquelética possui notável plasticidade (*i.e.*, capacidade de modificar-se), respondendo rapidamente à exposição repetida a diversos estímulos contrácteis. Existem, basicamente, dois padrões bem distintos de contração muscular: a contração dinâmica e a isométrica, *i. e.*, aquela na qual a força é aplicada num objeto sem produzir o seu deslocamento, ou seja, não há encurtamento nem alongamento muscular. Por outro lado, a contração dinâmica pode ser: (*i*) "isotônica" ou isoinercial, na qual a carga gravitacional é constante, mas a velocidade e a tensão

são variáveis, *e.g.*, o levantamento de "pesos" livres, e (*ii*) isocinética, com velocidade angular constante, mas resistência variável – somente passível de ser obtida em aparelhos especiais. As contrações isoinercial e isocinética podem ainda ser concêntricas, nas quais há contração com encurtamento muscular, ou ecêntricas, com contração e alongamento muscular.

O exercício isométrico é menos recomendável para indivíduos idosos, já que habitualmente envolve algum aumento da pressão arterial sistêmica e da pós-carga ventricular, dor muscular isquêmica e mudanças no padrão ventilatório. (23) O exercício isocinético necessita de aparelhos sofisticados específicos e o padrão de contração ecêntrica, embora altamente efetiva como geradora de hipertrofia, pode envolver microlesões musculares difusas. Logo, a maior experiência acumulada em reabilitação foi alcançada com a atividade isoinercial, geralmente efetuada com pesos livres e/ou circuitos múltiplos para as grandes cadeias musculares, tanto da cintura pélvica quanto da escapular. De fato, considerando-se a importância da musculatura cervical e da raiz dos membros superiores como auxiliares ventilatórios, deve-se ter um cuidado especial no recondicionamento desses músculos.

Em similaridade com o treinamento geral, entretanto, muitos pacientes com doença avançada e perda acentuada da massa muscular – notadamente aqueles sob oxigenoterapia crônica e apresentando exacerbações repetidas – apresentam baixa tolerância a essas atividades, apenas suportando o treinamento em intensidades sub-ótimas. As novas estratégias, delineadas a seguir, parecem ser particularmente promissoras para esses indivíduos.

Recomendações Atuais: Pode-se recomendar o treinamento de resistência a 50-85% da força muscular máxima específica. Essa pode ser determinada, por exemplo, como o maior "peso" capaz de ser deslocado por toda a extensão de um dado movimento (1RM ou repetição máxima). Resultados particularmente satisfatórios podem ser esperados com o treinamento de 8-10 grandes grupos musculares, envolvendo uma série de 10-12 repetições (no mínimo 6), utilizando-se de sistemas comercialmente disponíveis para o recondicionamento muscular (aparelhos de "musculação"). Tais séries podem ser divididas em 2-3 partes e os pacientes mais graves podem ter treinados apenas seus músculos ventilatórios acessórios, por exemplo.

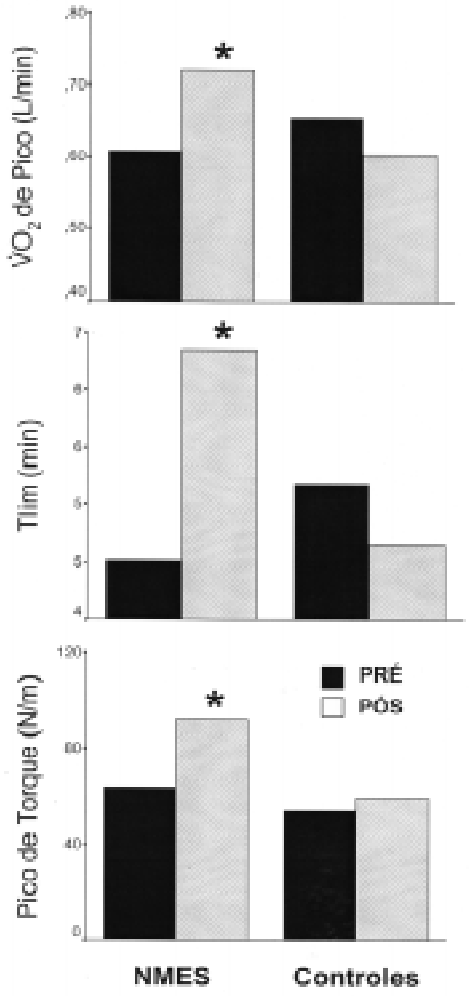
Estimulação elétrica neuromuscular

A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) consiste na aplicação transcutânea de estímulos elétricos com o objetivo de obter contrações musculares involuntárias conseqüentes à estimulação nervosa periférica.(24) O termo "estimulação elétrica funcional" deve ser reservado para as situações onde se espera a restituição total ou parcial de uma função específica perdida, *e.g.*, o retorno da atividade motora ou do controle vesical em paraplégicos.(24) Diversos trabalhos demonstraram ganhos rápidos de massa muscular e força com a EENM, os quais foram bem superiores aos encontrados com o treinamento de força tradicional. Embora ainda discutível, tal achado pode dever-se à inversão do padrão fisiológico de ativação das diferentes fibras musculares, *i.e.*, à ativação precoce das fibras grandes do tipo II, com maior capacidade de gerar força por unidade de massa.(25) A EENM tem sido extensivamente utilizada na reabilitação de pacientes com doença neuromuscular e ortopédica e, nos últimos anos, naqueles com disfunção muscular esquelética associada à insuficiência cardíaca crônica.(26-28)

Recentemente,(29) descrevemos os primeiros resultados obtidos com a EENM como estratégia reabilitadora de pacientes com DPOC avançada. Nesses estudos, vinte pacientes com DPOC grave (volume expiratório forçado no 1º segundo abaixo de 40% do previsto), dispnéia de repouso e perda pronunciada de massa magra, participaram de um ensaio clínico controlado e randomizado envolvendo 6 semanas de treinamento do *quadriceps femoris* – o principal músculo envolvido na deambulação. Os pacientes foram inicialmente (primeira semana) instruídos sobre o uso da aparelhagem, que consiste num estimulador portátil e dois eletrodos a serem aplicados em posições próximas ao ponto motor principal. As sessões diárias seguintes foram realizadas domiciliarmente com o preenchimento de um diário-padrão. Semanalmente, os pacientes foram visitados, checando-se a utilização do estimulador através da aferição de um relógio interno do sistema.

Baseados nos estudos acima referidos, os seguin-

Figura 7. Efeitos fisiológicos de 6-semanas de Estimulação Elétrica Neuromuscular (NMES) em pacientes com DPOC avançada comparados com controles sem intervenção. O treinamento esteve associado com ganhos significativos da tolerância máxima ao exercício incremental (painel superior), capacidade de *endurance* (painel intermediário) e força muscular periférica (painel inferior).(29) Nenhuma modificação significativa foi observada no grupo-controle.
Abreviatura: Tlim= tempo de tolerância em resposta à um teste de carga constante; * *P*<0,01.



tes parâmetros de treinamento com a EENM podem ser, assim, preconizados:

tipo de corrente: modulada por pulsos;

tipo de onda: bifásica simétrica;

amplitude da onda de estimulação, *i.e.*, a intensidade da estimulação. A maioria dos pacientes deve começar com 10-20 mA, aumentando 5-10 mA por sessão até o máximo tolerável – geralmente 50-80 mA;

freqüência da onda : 50 Hz. Pulsos mais frequentes aumentam a produção da força aplicada, mas levam mais facilmente à fadiga. A aplicação da estratégia de "rampa" é recomendável, ou seja, o aumento e o declínio graduais da estimulação no início e no final do ciclo, *e.g.*, 2:1, ou seja, o tempo inicial de progressão é o dobro do final;

duração do ciclo de estimulação: 300-400 ms. Ciclos maiores são mais efetivos, mas menos confortáveis;

ciclo de serviço, *i.e.*, a razão entre o período de estimulação (est) e o repouso (rep) entre os estímulos. Uma estratégia factível consiste em iniciar com razão est/rep de 10% (2:18 segundos), aumentando para 17% (5:25 segundos) na segunda semana, e 25% (10:30 segundos) a partir da terceira semana;

duração da aplicação: iniciar com 15 minutos em cada membro, aumentando para 30 minutos na segunda semana e eventualmente para 45 minutos a 1 hora, após 2-3 semanas;

freqüência da aplicação: diária, se possível.

A Figura 7 mostra os substanciais ganhos de força e capacidade de exercício observados com a EENM quando comparados com os controles. Dessa forma, nesse estudo inicial, os ganhos funcionais obtidos com a EENM foram superiores ao comumente observado na RP de pacientes com o perfil avaliado, *i.e.*, pacientes extremamente graves e com perda muscular substancial. Notavelmente, não foram observados efeitos colaterais ou reações indesejáveis à estimulação. Um aspecto importante, entretanto, foi a familiarização dos pacientes com a sensação da estimulação involuntária, que, apesar de indolor, deve ser aplicada progressivamente e utilizando-se da estratégia de rampa.

Recomendações Atuais: A EENM parece ter um papel potencial na reabilitação muscular esquelética de pacientes com DPOC avançada. Essa intervenção pode ser particularmente eficaz nos pacientes intensamente dispnéicos e com depleção de massa magra, que não toleram mínimas atividades voluntárias. Nesses indivíduos, a EENM pode melhorar substancialmente a disfunção muscular, até permitindo a entrada deles nos programas convencionais. Adicionalmente, parece lógico supor-se um papel proveitoso da EENM na prevenção da atrofia muscular de pacientes acamados, *e.g.*, aqueles em fase de convalescença de exacerbação infecciosa – estudos específicos, entre-

tanto, devem ser realizados antes da generalização dessa recomendação. Embora o protocolo de treinamento acima tenha se mostrado útil, estudos adicionais são necessários para maximizar os ganhos com a EENM.

Devem, entretanto, ser observados cuidadosamente os seguintes aspectos: (*i*) a EENM é **contra-indicada** para pacientes com marcapasso cardíaco ou desfibrilador implantável, não devendo ser utilizada na região cervical (risco de espasmo laríngeo ou faríngeo), nem sobre tumores malignos ou área suspeita de trombose venosa superficial ou profunda; (*ii*) a segurança da EENM é desconhecida em aplicações transtorácicas e transcranianas e em gestantes; (*iii*) deve-se tomar **cuidado** com: o uso simultâneo de qualquer aparelho elétrico de alta freqüência, reações alérgicas e irritativas aos eletrodos ou gel e a integridade dos fios conectores; (*iv*) observar escrupulosamente os cuidados de segurança, principalmente evitando o contato entre os eletrodos durante a aplicação e o excesso de pasta eletrolítica. Atentar, ainda, para a necessidade de remover ativamente a gordura cutânea no local de aplicação dos eletrodos, além da raspagem local dos pêlos, se necessária.

Intervenções nutricionais

Extensas anormalidades nutricionais podem ser observadas em fração considerável de pacientes com DPOC, principalmente naqueles com o clássico tipo A, *i.e.*, com predomínio enfisematoso. Diversos estudos demonstraram uma estreita correlação entre a perda de peso corporal – principalmente quando comprometido o compartimento livre de gordura – e prejuízos na qualidade de vida, maior prevalência de quadros infecciosos e o aumento da morbidade e da mortalidade. Embora os mecanismos etiológicos sejam diversos, eles podem envolver: (*i*) ingesta deficiente associada, ou não, com gasto metabólico excessivo, principalmente no esforço; (*ii*) estado pró-inflamatório hipermetabolizante sistêmico (*e.g.*, aumento do fator de necrose tumoral alpha ou TNF-α), com possíveis efeitos endócrinos e na homeostase da síntese e degradação próteicos (**Figura 4**);(30-32) e (*iii*) anormalidades na absorção gastrointestinal, principalmente proteico-lipídica, e/ou modificações nas vias metabólicas principais.

Infelizmente, o conjunto das evidências disponíveis não aponta para um efeito benéfico consistente das intervenções nutricionais em populações selecionadas de pacientes com DPOC.(33) Embora as intervenções possam ter sido insuficientes para modificações a curto prazo, é possível que o efeito deletério de um, ou mais, dos mecanismos acima comentados tenham contrabalançado o potencial benéfico das mesmas. Curiosamente, as estratégias destinadas a melhorar o trofismo muscular, como o uso do hormônio do crescimento e o de esteróides anabolizantes, também apresentaram resultados modestos.(33) Entretanto, deve-se notar que poucos estudos fizeram avaliações extensas do volume real de massa magra e os testes de "capacidade física" utilizados podem ter sido inadequados para demonstrar os possíveis efeitos salutares dessas intervenções.

Recomendações Atuais: Recente meta-análise concluiu que não existem evidências comprobatórias de possível efeito benéfico de intervenções nutricionais em pacientes com DPOC.(33) Entretanto, é possível que pacientes com reserva ventilatória reduzida, principalmente aqueles com redução importante da massa magra, sejam beneficiados por dietas hipercalóricas com aumento da fração protéica (15-20%) e lipídica (45-50%). Não existem ainda evidências claras acerca dos benefícios clínicos no uso sistemático de suplementos ergogênicos, hormônio do crescimento e esteróides anabolizantes.

Suplementação de Creatina

A creatina é um elemento dietético não-essencial encontrado em abundância nos peixes e na carne vermelha e pode ser sintetizada *in vivo*, principalmente pelo fígado, a partir de arginina e glicina; a fração circulante é ativamente captada, junto com a glicose, pelo músculo esquelético.(34) No músculo, a creatina é rapidamente fosforilada pela ação da enzima creatina quinase (CK), formando o complexo fosfocreatina (PCr). A PCr é uma fonte fundamental de energia para a refosforilação do ADP para ATP após a contração muscular, ou seja:

$$\mathbf{PCr + ADP + H^+ \overset{CK}{\Leftrightarrow} Cr + ATP}$$

Essa reação é particularmente importante na transição repouso-exercício, principalmente nas atividades de curta duração e alta intensidade, provendo rapidamente o músculo de ATP sem a necessidade do uso de O_2. Adicionalmente, (*i*) essa reação consome íons H^+, contribuindo para o tamponamento da acidose do exercício intenso, (*ii*) o complexo fosfocreatina funciona como um transportador energético intercompartimental celular e (*iii*) os produtos da hidrólise da PCr estimulam a glicogenólise, fornecendo energia potencial para a continuação da respiração celular.(1) Quando corretamente realizada, *i.e.*, em doses adequadas, ingeridas com solução glicosada e com uma fase inicial de ataque (*loading*), a suplementação de creatina pode aumentar o conteúdo de PCr em até 20-25%. Tal efeito é particularmente provável em indivíduos com valores musculares basais reduzidos – os quais parecem responder melhor à essa intervenção.

O conjunto das evidências atuais demonstra que a suplementação de creatina pode, em alguns indivíduos, melhorar a habilidade de produzir força e potência musculares, as quais são importantes para as atividades físicas de curta duração e alta intensidade.(34) Entretanto, a creatina parece não apresentar efeito mensurável na tolerância ao exercício aeróbio moderado. Os efeitos benéficos parecem ser mais prováveis em indivíduos "responsivos" – com menores valores basais de PCr – podendo não ser tão eficiente nos idosos saudáveis.(35) Estudos não-controlados demonstraram uma melhora na tolerância ao exercicio muscular localizado e repetitivo em populações clínicas específicas, tais como nos portadores de insuficiência cardíaca, doença neuromuscular e no pós-operatório de cirurgia ortopédica.(36) A reposição de creatina está associada com ganho de peso corporal por retenção hídrica: não existe um efeito hipertrofiante direto. Todavia, alguns indivíduos referem ganho de massa muscular, o que pode dever-se ao edema muscular e/ou ao aumento da carga de treinamento tolerável.

A administração de creatina pode ser considerada segura para a maioria dos indivíduos livres de nefropatia(37): nesses, entretanto, devem ser utilizadas doses menores e monitorados adequadamente os níveis de creatinina. Encontram-se relatos de náusea, vômitos e diarréia, principalmente se a creatina é utilizada imediatamente antes ou durante o exercício; câibras frequentes e contraturas intensas foram relatadas em atletas que se utilizaram de doses elevadas. Existe ainda um potencial para a alteração no equilíbrio de fluidos e na redução da sudorese, a qual pode ser perigosa para atletas que estejam realizando atividades sob estresse térmico intenso.(34)

Não existem ainda resultados publicados acerca do valor da reposição de creatina como adjunta da RP: estamos atualmente realizando um estudo randomizado, duplo-cego e controlado testando o

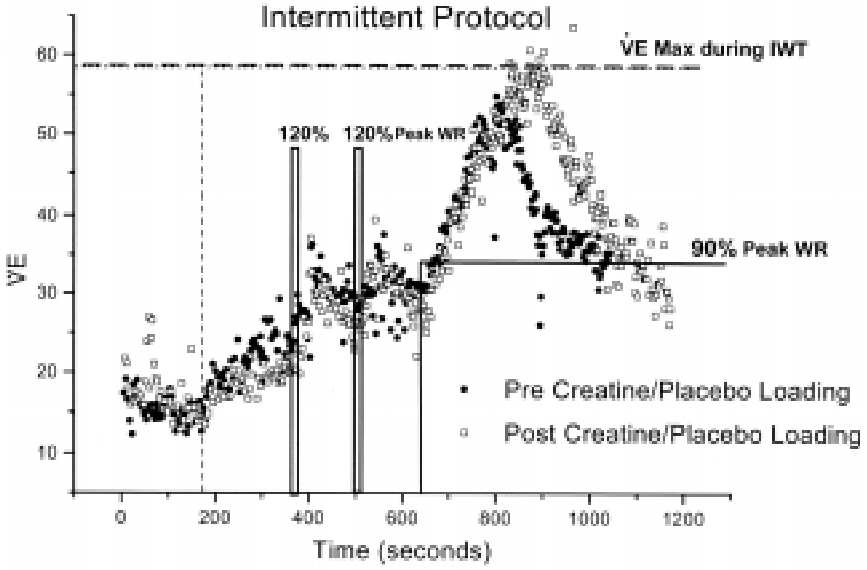


Figura 8. Exemplo representativo de um novo protocolo intermitente para avaliação da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC. A ventilação (V̇E) foi analisada respiração-por-respiração (teste de exercício cardiopulmonar), pré e 2 semanas após-creatina oral ou placebo (estudo duplo-cego). Note que antes do exercício à 90% do máximo (teste de *endurance*), o paciente é submetido à dois cursos rápidos (20 segundos) de exercício intenso à 120% da carga máxima. Tal protocolo poderá permitir a identificaçào de um possível efeito benéfico da suplementação de creatina, já que esta é fundamental para atividades de alta intensidade e curta duração.
Abreviaturas: IWT= teste de exercício incremental, WR= carga.

valor adicional de creatina ao treinamento físico como parte da RP para pacientes com DPOC moderada a grave. Considerando-se o papel fundamental da PCr para atividades de alta intensidade e curta duração – o que pode significar, para pacientes com DPOC, a subida de um lance de escadas ou uma breve marcha acelerada – desenvolvemos um protocolo de teste de exercício específico para esse fim (Figura 8).

Recomendações Atuais: A decisão sobre a validade e a segurança do uso da suplementação de creatina em pacientes com DPOC deve esperar os estudos clínicos em andamento. Similarmente, até que estudos definitivos sejam apresentados, não se recomenda o uso de creatina na população pediátrica e em gestantes. Os poucos estudos prévios em populações clínicas diversas utilizaram-se de doses variando entre 15-20g/dia na fase inicial (4-6 dias), com uma dose de manutenção de 2-5g/dia por até 2-3 meses.(34) Estudos a longo prazo ainda não estão disponíveis. Os carboidratos simples devem ser utilizados para aumentar o transporte intramuscular de creatina, numa proporção de 20g de carboidrato por grama de creatina. No nosso estudo clínico com DPOC, em andamento, estamos administrando creatina associada a uma solução de carboidratos, na seguinte dosagem: (*i*) fase de ataque, com 15g/dia (5g 3 vezes/dia) por 2 semanas, e (*ii*) fase de manutenção, com 5g/dia. Tal esquema parece ser seguro: os resultados disponíveis até o momento não indicam ocorrência aumentada de efeitos colaterais no grupo que recebeu creatina quando comparado ao grupo que se utilizou de placebo.

Terapia antioxidante

As últimas duas décadas presenciaram uma explosão de conhecimentos acerca da importância do "metabolismo do oxigênio" na regulação do funcionamento e morte celular. Essa parece ser uma constatação biológica notável: o mesmo gás, responsável pela existência da vida, está envolvido na sua regulação e mesmo no seu término. De fato, a molécula de O_2 pode ser transformada em uma série de radicais (ânion superóxido O_2^-, radical hidroperoxil HO_2, íon hidroxila livre OH^-) e outras substâncias altamente tóxicas (como o peróxido de hidrogênio ou H_2O_2), a maioria das quais muito mais ativa do que o próprio oxigênio molecular. Logo, todos os seres aeróbios apresentam uma vasta maquinaria enzimática protetora contra tais catabólitos, *i.e.*, antioxidante (*e.g.*, a glutationa – GSH – presente no epitélio da mucosa respiratória).

A fumaça do cigarro contém cerca de 10^{17} radicais livres por inalação média, além de conter óxido nítrico (500-1000 ppm), que reage rapidamente com o ânion superóxido (O_2^-), formando peroxinitritos altamente tóxicos.(13) Mesmo que o organismo consiga se defender dessa agressão inicial, o condensado que se forma sobre a superfície epitelial produz continuamente espécies reativas do oxigênio (ROS) – as quais são ainda mais ativas. Como complicador adicional, as células inflamatórias – recrutadas localmente – produzem grandes quantidades de radicais de O_2, as quais são fundamentais para o recrutamento e a sequestração neutrofílicas pulmonares.

Infelizmente ainda, os radicais livres podem perpetuar o processo inflamatório pulmonar através da ativação dos chamados "genes pró-inflamatórios", os quais codificam para diversos mediadores inflamatórios, como as citoquinas interleucina-8 (IL-8) e TNF-α: tal processo parece envolver a ativação do fator de transcrição NF-$\kappa\beta$. (Figura 5) (38) Mesmo que exista uma supra-regulação de genes antioxidantes – como o que codifica a expressão de GSH – este mecanismo de defesa pode ser insuficiente.(42) Entende-se assim, portanto, porque um estresse oxidativo sistêmico pode ser observado na grande maioria dos pacientes com DPOC, mesmo naqueles que deixaram de fumar.(40)

Dessa forma, a terapia antioxidante pode apresentar efeitos benéficos não apenas localmente mas, talvez o mais importante, sistemicamente, *i.e.*, via redução do estado pró-inflamatório circulante, com efeitos salutares na homeostase da massa protéica muscular (Figura 5). Enquanto as terapias destinadas a reduzir a migração leucocitária pulmonar e/ou a bloquear a liberação dos radicais livres não estiverem disponíveis – já que a manipulação molecular de genes antioxidantes é ainda experimental – as alternativas atuais envolvem a administração de agentes antioxidantes. Estudos prévios envolveram as vitaminas C e E, a suplementação de GSH, e a ingesta de precursores do GSH, como a N-acetil-cisteína (NAC).

Embora alguns estudos tenham demonstrado uma redução no número de exacerbações anuais com a NAC, um grande estudo britânico, envolvendo pacientes mais graves, não confirmou esses resultados.(39) Todavia, nenhum estudo publicado parece ter utilizado terapia antioxidante como adjuvante da RP, observando as mudanças na composição corporal, função e estrutura musculares e na tolerância ao esforço.

Recomendações Atuais: Embora tenha havido um refluxo no interesse pela terapia antioxidante na DPOC, novas evidências experimentais sugerem possíveis efeitos sistêmicos benéficos dessa modalidade terapêutica. Estudos controlados em andamento, inclusive em nosso Serviço, poderão trazer dados novos acerca do potencial terapêutico antioxidante nas alterações esqueléticas sistêmicas, típicas da DPOC avançada.

Conclusões

A reabilitação pulmonar tem assumido importância crescente no manuseio clínico de pacientes com DPOC e intolerância ao esforço, principalmente naqueles com doença moderada a grave. Embora o treinamento físico – envolvendo o exercício dinâmico e o treinamento de força (resistência) – desempenhe papel central na reabilitação, novas estratégias centradas no recondicionamento muscular localizado são altamente promissoras. Dessa forma, espera-se que pacientes selecionados, notadamente aqueles com perda progressiva da massa muscular e intensamente dispnéicos, sejam beneficiados pela aplicação de estimulação elétrica neuromuscular e/ou o uso criterioso de substâncias ergogênicas, dentre as quais se destacam os esteróides anabolizantes e a creatina oral. Terapias associadas, tais como: os novos antiinflamatórios não-esteróides e as precursoras de substâncias antioxidantes poderão também ter um papel terapêutico relevante num futuro próximo.

Endereço: J.A. Neder, MD, PhD. Centre for Exercise Science and Medicine – Institute of Biological and Life Sciences, University of Glasgow. West Medical Building, Glasgow G12 8QQ, Scotland, UK. E-mail:jas13w@udcf.gla.ac.uk. Phone: 0044-141-330-2917; FAX: 0044-141-330-6345.

Referência bibliografica

1-Neder JA, Nery LE. Fisiologia Clínica do Exercício: Teoria e Prática. (*in press*).
2-ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Chest 1997; 112(5):1363-1396.
3-Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(5 Pt 1):1666-1682.
4-Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136(1):225-244.
5-Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1996; 348(9035):1115-1119.
6-Neder JA, Jones PW, Nery LE, Whipp BJ. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(2 Pt 1):497-504.
7-Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(6 Pt 1):2021-2031.
8-Systrom DM, Pappagianopoulos P, Fishman RS, Wain JC, Ginns LC. Determinants of abnormal maximum oxygen uptake after lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. J Heart Lung Transplant 1998; 17(12):1220-1230.
9-O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Criner GJ. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. Chest 1999; 115(1):75-84.
10-Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(5):1541-1551.
11-Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(4 Pt 2):S1-40.
12-Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. Chest 2000; 117(2 Suppl):10S-14S.
13-MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. Chest 2000; 117(5 Suppl 1):303S-317S.
14-Lazarus DD, Moldawer LL, Lowry SF. Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. Lymphokine Cytokine Res 1993; 12(4):219-223.
15-Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 1996; 335(25):1897-1905.
16-Serres I, Hayot M, Prefaut C, Mercier J. Skeletal muscle abnormalities in patients with COPD: contribution to exercise

intolerance. Med Sci Sports Exerc 1998; 30(7):1019-1027.
17-Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(3):976-980.
18-Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnes 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(1):288-293.
19-Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida M, Ohta Y, Yamabayashi H. Muscle energy metabolism and nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A 31P magnetic resonance study. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(2):647-652.
20-Casaburi R, Wasserman K, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF. A new perspective in pulmonary rehabilitation: anaerobic threshold as a discriminant in training. Eur Respir J Suppl 1989; 7:618s-623s.
21-Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. Chest 1996; 109(5):1169-1175.
22-Zacarias EC, Neder JA, Cendom SP, Nery LE, Jardim JR. Heart rate at the estimated lactate threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects on the target intensity for dynamic exercise training. J Cardiopulm Rehabil 2000; 20(6):369-376.
23-Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription. Circulation 2000; 101(7):828-833.
24-Lake DA. Neuromuscular electrical stimulation. An overview and its application in the treatment of sports injuries. Sports Med 1992; 13(5):320-336.
25-Trimble MH, Enoka RM. Mechanisms underlying the training effects associated with neuromuscular electrical stimulation. Phys Ther 1991; 71(4):273-280.
26-Vaquero AF, Chicharro JL, Gil L, Ruiz MP, Sanchez V, Lucia A et al. Effects of muscle electrical stimulation on peak VO_2 in cardiac transplant patients. Int J Sports Med 1998; 19(5):317-322.
27-Quittan M, Sochor A, Wiesinger GF, Kollmitzer J, Sturm B, Pacher R et al. Strength improvement of knee extensor muscles in patients with chronic heart failure by neuromuscular electrical stimulation. Artif Organs 1999; 23(5):432-435.
28-Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A et al. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. Am J Phys Med Rehabil 2001; 80(3):206-214.
29-Neder JA, Ward SA, Mackay E, Cochrane L, Clark CJ. Neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for patients with advanced COPD: a randomised controlled study. *Submitted to* Thorax, 2001.
30-Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51(8):819-824.
31-Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150(5 Pt 1):1453-1455.
32-Fan J, Char D, Bagby GJ, Gelato MC, Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins by tumor necrosis factor. Am J Physiol 1995; 269(5 Pt 2):R1204-R1212.
33-Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional intervention in COPD : a systematic overview. Chest 2001; 119(2):353-363.
34-Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG et al. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. Med Sci Sports Exerc 2000; 32(3):706-717.
35-Rawson ES, Clarkson PM. Acute creatine supplementation in older men. Int J Sports Med 2000; 21(1):71-75.
36-Tarnopolsky MA. Potential benefits of creatine monohydrate supplementation in the elderly. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000; 3(6):497-502.
37-Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction? Sports Med 2000; 30(3):155-170.
38-Rogers DF, Barnes PJ. COPD: new developments and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci 1999; 20(9):352-354.
39-Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. British Thoracic Society Research Committee. Thorax 1985; 40(11):832-835.