26 EFEITOS SISTÊMICOS DA DPOC

Ilma Aparecida Paschoal

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Pneumologia , Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Mônica Corso Pereira

Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Mestra em Medicina Interna, área de concentração em Pneumologia.

Introdução

O ato de respirar, que se repete cerca de 20.000 por dia, deve passar desapercebido. Esta atividade automática, voluntariamente modulável quando conveniente, participa ainda da fala, e a comunicação verbal não pode ser limitada por deficiências respiratórias, pois, quando isto acontece, o ser humano se torna dolorosamente consciente da respiração.

Pela onipresença da respiração na nossa vida e pelo caráter essencial de suas funções, seria muito pouco provável que distúrbios crônicos respiratórios não tivessem repercussões generalizadas no organismo.

A DPOC prejudica muito a respiração e de vários modos diferentes. A compreensão dos efeitos destes prejuízos no restante do corpo fica muito difícil se não se considerar a grande heterogeneidade dos pacientes rotulados como portadores de DPOC.

Pela proposição da American Thoracic Society [(1)] a DPOC é definida pela presença de obstrução ao fluxo aéreo causada por bronquite crônica e/ou enfisema pulmonar. O exame fundamental para diagnóstico da síndrome é a espirometria, onde se detecta uma diminuição lenta, progressiva e **irreversível** do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) causada principalmente por redução no diâmetro das vias aéreas; esta luz de tamanho menor resulta de alterações anatômicas e funcionais da parede das vias aéreas e do interstício do pulmão.

A determinação da relação entre o VEF_1 e a capacidade vital forçada (CVF) é o indicador mais sensível da presença de obstrução, enquanto o valor do VEF_1, após a inalação de broncodilatador, informa sobre a gravidade da obstrução.

O principal sintoma da DPOC é a dispnéia, que interfere de modo intenso na qualidade de vida do paciente.

O fluxo aéreo pode estar reduzido por lesões em diferentes regiões dos pulmões, tais como vias aéreas e alvéolos e, num mesmo paciente, geralmente acontece uma combinação destas alterações. Muito embora a obstrução brônquica seja o denominador comum que define a síndrome, a bronquite crônica e o enfisema pulmonar possuem características particulares que desencadeiam repercussões orgânicas muitas vezes bastante diferentes. Em muitos pacientes pode-se identificar um sítio de lesão predominante, e esta particularidade determina a presença de um quadro clínico mais relacionado à bronquite ou mais próximo do enfisema .

A bronquite crônica tem como principal característica a hipersecreção, que resulta de uma metaplasia secretora no epitélio de revestimento das vias aéreas; a proliferação de células produtoras de muco está relacionada à morte celular no epitélio provocada pela inalação de substâncias tóxicas presentes na fumaça do cigarro, já que são as células secretoras as principais responsáveis pela reposição epitelial. A necrose de células do revestimento brônquico ativa uma resposta inflamatória local e a lesão anatômica e funcional das vias aéreas facilita a colonização bacteriana, que , por sua vez, perpetua a inflamação. No entanto, em muitos fumantes existe hipersecreção sem obstru-

ção ao fluxo aéreo, portanto sem DPOC . O aparecimento da obstrução nos fumantes acontece quando a lesão na via aérea existe de modo preferencial em bronquíolos de 2 mm de diâmetro ou menos.

No enfisema a principal característica é a destruição dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal , com perda concomitante das ligações dos alvéolos aos bronquíolos; ele será classificado como centrolobular, se acometer os bronquíolos respiratórios e, de panlobular, se a lesão for predominante nos alvéolos. O desaparecimento de septos alveolares, como resultado de um processo inflamatório, faz diminuir a quantidade de fibras elásticas no pulmão, que aumenta de volume e perde a elasticidade, esta última a principal responsável pela volta ao volume inicial durante a expiração.

Se aceita a hipótese de que bronquite e enfisema desencadeiam mecanismos adaptativos orgânicos diferentes, fica muito difícil interpretar os resultados de um grande número de artigos publicados que avaliam diferentes aspectos de pacientes com DPOC, *senso latu*, sem maiores especificações.

Nesta revisão serão enfocadas as repercussões orgânicas da DPOC levando-se em conta as possíveis diferenças acarretadas pela presença de um quadro predominantemente bronquítico ou enfisematoso. Dada a amplitude do tema, a abordagem será restrita a **alterações gasométricas, perda de peso e limitação da capacidade de exercício**.

Os tipos clínicos polares e os gases sanguíneos

Em 1964 Mitchell e Filley [2] categorizaram os pacientes com DPOC em três tipos clínicos distintos :

- os tossidores
- os dispneicos
- os asmáticos

Nesta classificação os dispneicos se caracterizavam por perda de peso significativa, que parecia estar relacionada à gravidade da obstrução .

Dois anos depois, um estudo de Burrows e colaboradores [3] chama a atenção para os tipos enfisematoso e bronquítico, ao analisar necrópsias de 32 pacientes com limitação grave do fluxo aéreo. A maioria dos pacientes nos quais se detectou pouco enfisema nas necrópsias tinha antecedentes de considerável produção de escarro durante a vida, enquanto apenas um paciente com enfisema grave no exame anátomo-patológico tinha volumes pulmonares pequenos. A produção de escarro esteve inversamente correlacionada com o grau de enfisema de modo estatisticamente significante. A capacidade de difusão diminuída também esteve associada de modo significativo com o grau de enfisema encontrado na necrópsia. Hipercapnia e poliglobulia foram achados mais frequentes nos pacientes com menos enfisema . **Em todos os pacientes do estudo o VEF_1 era baixo**, porém houve uma tendência de os valores serem mais baixos nos indivíduos com mais enfisema.

As observações reunidas por Burrows e cols neste trabalho [3] permitiram a proposição de uma classificação de pacientes com DPOC em dois tipos básicos :

Tipo A : neste grupo os pacientes são caracteristicamente magros, queixam-se de dispnéia progressiva, e os sintomas de bronquite são relativamente leves; a insuficiência cardíaca direita é pouco frequente e a capacidade de difusão está notavelmente comprometida na maioria dos casos; a capacidade pulmonar total geralmente está aumentada; em repouso, a $PaCO_2$ é normal ou até diminuída e a PaO_2 é normal; durante o exercício, no entanto, a PaO_2 pode cair e a $PaCO_2$ pode subir; a complacência pulmonar está aumentada e a resistência inspiratória ao fluxo aéreo é normal.

Tipo B : nestes doentes a destruição enfisematosa é leve - eventualmente até inexistente - , o tipo físico é brevilíneo e existe uma longa história prévia de tosse produtiva; é frequente que já exista incapacidade física na meia idade e a prevalência de *cor pulmonale* e poliglobulia é alta; a capacidade de difusão é normal e a capacidade pulmonar total muitas vezes está diminuída; em repouso existe hipoxemia e pode haver também hipercapnia; a complacência pulmonar é baixa e a resistência tanto inspiratória quanto expiratória está aumentada; o defeito primário dos pacientes do tipo B deve estar nas vias aéreas.

Em trabalho publicado em 1968, Filley e cols [4] batizaram os tipos clínicos de DPOC com os nomes de “pink puffer” (resfolegador róseo) que corresponde ao tipo enfisematoso, e “blue bloater” (edemaciado azul) que corresponde ao tipo bronquítico.

O grau de obstrução avaliado de modo independente de outras características clínicas pode, portanto, não ter correlação com os gases sanguíneos. Esta

dissociação foi demonstrada por Wagner e cols em 1977 [5]. As justificativas para estes achados podem ser vislumbradas quando se considera que a gravidade e o padrão da desproporcionalidade na relação ventilação-perfusão (V/Q) não se correlacionam com o valor do VEF_1, enquanto se conhece já há bastante tempo a importância das alterações da relação V/Q na determinação da PaO_2 [6].

A ventilação alveolar varia bastante entre os pacientes com DPOC e este é um fator importante na determinação dos gases sanguíneos, em especial a $PaCO_2$. Quando se avalia o parâmetro ventilação alveolar de modo isolado, aqueles indivíduos com maior ventilação têm menos hipoxemia e pouca ou nenhuma hipercapnia.

Interfere também nos valores de PaO_2 e $PaCO_2$ o débito cardíaco: uma redução neste índice leva a uma queda do oxigênio do sangue venoso misto (por aumento na extração periférica de O_2) que refletirá numa redução da PaO_2 arterial.

Alterações morfológicas e funcionais que causem queda no VEF_1 não necessariamente têm papel importante nos valores dos gases sanguíneos. O padrão da relação V/Q depende da anormalidade anatômica predominante: o enfisema produz áreas com V/Q altas, enquanto a bronquite faz com que apareçam áreas com V/Q baixas e só estas últimas causam hipoxemia.

Portanto, três variáveis têm papel fundamental na determinação da PaO_2 e da $PaCO_2$ do sangue arterial [7]:

1- o padrão e a gravidade das alterações da relação V/Q;

2- a ventilação alveolar total;

3- o débito cardíaco.

Alterações anatômicas e suas outras repercussões funcionais

Pacientes com DPOC ventilam a partir de volumes basais maiores do que indivíduos normais [8], e esta situação pode levar a alterações estruturais no tórax.

Em experimentos com animais a hiperinsuflação crônica ocasiona uma redução no número e no comprimento dos sarcômeros do diafragma, que se adapta a um comprimento operacional menor [9].

Seria de se esperar, pelo aumento do trabalho ventilatório na DPOC, uma hipertrofia dos músculos respiratórios; este efeito, no entanto, tem sido difícil de demonstrar [8].

A **pressão inspiratória máxima** que pode ser produzida a partir do volume residual (VR) **não está aumentada na DPOC** [10] . Isto se deve, em parte, ao fato de que a pressão inspiratória máxima decresce à medida que aumentam os volumes pulmonares.

Os músculos abdominais são os principais músculos expiratórios e é frequente que pacientes com DPOC grave utilizem-se deles durante a expiração e a tosse.

O enfisema produz uma grande diminuição no recolhimento elástico pulmonar, levando a um aumento na capacidade residual funcional, entre outras alterações. O volume pulmonar maior pode ser acomodado por deslocamentos do gradeado costal e do diafragma. Quando o diafragma é empurrado para baixo por um pulmão aumentado, a parede anterior do abdome se move para fora, devido ao fato de que os órgãos abdominais são pouco compressíveis.

Durante a respiração a partir de volumes basais altos a capacidade de geração de força do diafragma, que teve sua cúpula rebaixada, está diminuída. **Em cachorros nos quais os pulmões foram passivamente inflados até valores próximos da capacidade pulmonar total a estimulação do nervo frênico produz um aumento ao invés de uma queda na pressão pleural, fato que indica que o diafragma "achatado" tem uma ação expiratória e não inspiratória** [11].

Pacientes com DPOC e hiperinsuflação importante deslocam muito mais a caixa torácica do que o abdome durante a respiração, podendo ter um movimento paradoxal (para dentro) do abdome durante a inspiração [12]. Esta observação corrobora a hipótese de que o diafragma rebaixado é praticamente incapaz de promover grandes variações de volume no pulmão.

Pacientes com bronquite crônica também têm capacidade pulmonar aumentada, porém numa intensidade muito menor do que os enfisematosos; podem apresentar ainda discreta redução no recolhimento elástico pulmonar. Como é difícil a demonstração de graus discretos de enfisema *in vivo*, ainda não se esclareceu a dúvida a respeito da existência ou não de perda de recolhimento elástico em casos "puros" de bronquite.

Quando se analisa a resistência das vias aéreas é importante enfatizar que a queda da pressão relacionada à resistência ao fluxo é inversamente proporcional ao raio do lume da via aérea elevado à quarta potência [8].

Em pessoas normais, o trabalho necessário para vencer as forças resistivas na inspiração é apenas uma fração do trabalho desenvolvido para vencer as forças elásticas. Em contraste, nos pacientes com bronquite crônica, o trabalho resistivo ultrapassa o trabalho elástico [8].

Um indivíduo enfisematoso hiperinsuflado ventila em condições basais com um recolhimento elástico e uma resistência de vias aéreas similares às de uma pessoa normal ventilando a partir do volume residual, ou seja, com recolhimento elástico pequeno e resistência grande de vias aéreas [8].

Existe uma limitação natural ao fluxo expiratório comum a todos os mamíferos terrestres: quando se excede um limite de esforço expiratório, o fluxo expiratório atinge um platô e não aumenta mais, independentemente do esforço que se faça [13]. A um dado volume pulmonar, uma vez que uma pressão crítica seja atingida, posteriores aumentos de pressão apenas levam a um aumento da resistência, sem nenhum aumento do fluxo, por desencadearem compressão dinâmica das vias aéreas, e a necessidade que tem o paciente com DPOC de forçar a expiração esbarra nesta particularidade funcional. Desta maneira, as alterações anatômicas e funcionais do pulmão e da caixa torácica colaboram umas com as outras para tornar a situação cada vez pior.

A natureza focal das alterações patológicas da DPOC produz uma desigualdade na distribuição da ventilação. A vasoconstricção regional desencadeada pela hipóxia (quando ela existe) é muitas vezes insuficiente para restabelecer valores normais de relação ventilação-perfusão. A dispersão crescente de valores de V/Q deixa a troca gasosa ineficaz e obriga a um aumento na ventilação total, de modo a tentar garantir uma captação adequada de oxigênio e uma eliminação de CO_2 compatível com as necessidades orgânicas.

Frequentemente, o portador de DPOC tem que se adaptar a níveis mais baixos de oxigênio, lançando mão de inúmeros mecanismos ativos para sobrevivência em condições de hipóxia. Com a evolução da doença, quando o trabalho ventilatório fica excessivo, muitos pacientes se acomodam deixando a ventilação alveolar cair. **No entanto, a ventilação total necessária para qualquer demanda metabólica é anormalmente alta.**

Similarmente, para qualquer grau de ventilação, o trabalho ventilatório está aumentado, ou porque a resistência das vias aéreas é maior ou porque o trabalho necessário para vencer as forças elásticas está muito acentuado, pela existência da hiperinsuflação [14].

O controle da ventilação funciona razoavelmente bem na maioria dos pacientes com DPOC, de tal modo que os valores de CO_2 no sangue se mantém normais [15].

Como já foi ressaltado, a manutenção da $PaCO_2$ dentro dos limites da normalidade acontece às custas de um acréscimo no trabalho ventilatório e um aumento no consumo de O_2 pelos músculos respiratórios. De um modo geral, o estímulo eferente para os músculos respiratórios está aumentado, fato que pode desencadear a sensação de dispnéia [15].

A ocorrência de fadiga muscular respiratória depende de fatores ligados à força gerada pelos músculos e ao tempo de contração muscular. Com a progressão da doença e o declínio da força respiratória máxima, uma respiração mais rápida e superficial pode ser a maneira de evitar a fadiga, muito embora esta tática acabe aumentando a $PaCO_2$. Um subgrupo de pacientes com DPOC apresenta retenção de CO_2 com mais facilidade, e tem respostas deprimidas do centro respiratório ao aumento da CO_2 ou a diminuição da PaO_2. Parentes de retentores de CO_2 tiveram sua sensibilidade ao CO_2 avaliada como no limite inferior da normalidade ou francamente anormal, fato que levanta a possibilidade de um fator genético atuando neste mecanismo [16].

A retenção de CO_2 pode aparecer ou piorar em episódios de exacerbação aguda da doença, especialmente durante o uso de oxigênio.

O problema da hipercapnia induzida ou acentuada pelo oxigênio tem sido investigado já há quase 30 anos. Pensa-se que os principais mecanismos envolvidos sejam uma redução na ventilação global associada à remoção do estímulo hipóxico, e uma piora na desigualdade da relação V/Q causada pela liberação da vasoconstricção pulmonar hipóxica [17]. A importância relativa dos dois processos envolvidos - redu-

ção na ventilação total ou aumento do espaço morto - no aparecimento da hipercapnia associada à oxigenoterapia ainda não está definida.

Um dos estudos mais abrangentes sobre o tema [18] demonstrou um volume-minuto estável na presença de retenção de CO_2; diante desta falta de redução da ventilação, os autores inferiram que o aumento da $PaCO_2$ seria devido a um acréscimo na ventilação do espaço-morto por desigualdade na relação V/Q.

Robinson e cols [19] realizaram um estudo em pacientes internados por descompensação de DPOC no qual todos os participantes foram submetidos ao teste de infusão venosa de vários gases inertes eliminados pela expiração (MIGET) antes e depois da inalação de oxigênio puro. Dois grupos de pacientes puderam ser identificados quanto à resposta à inalação de oxigênio a 100% durante 20 minutos:

• retentores, que apresentavam um aumento de mais de 3 mm de Hg na $PaCO_2$;

• não retentores, que tiveram variação na $PaCO_2$ igual ou menor que 3 mm de Hg.

As mensurações fornecidas pelo MIGET permitiram concluir que a queda na ventilação global é uma causa importante da hipercapnia induzida pelo oxigênio, e que ela acontece num grupo particular de pacientes, talvez predispostos a este tipo de resposta.

Perda de Peso

a) Desnutrição, caquexia, inanição e sarcopenia

Adaptações orgânicas a condições inóspitas como aquelas que aparecem em doenças crônicas são complexas, no sentido de envolverem muitos fenômenos entrelaçados como elementos de uma rede. Porém não estão fora do alcance da compreensão, pelo menos no que diz respeito a suas linhas gerais, desde que não se perca de vista a sua natureza interconectada.

Perda de peso pode ser identificada em até 50% dos pacientes com DPOC [20]. É imperativo que se faça a diferença entre perda de peso e caquexia. A palavra caquexia em grego significa apenas "condição ruim". Em medicina, aplica-se especificamente à diminuição acelerada de peso, com perda predominante de massa muscular, no contexto de um processo inflamatório generalizado. É uma condição clínica associada a pacientes gravemente enfermos, normalmente restritos ao leito ou muito limitados em suas atividades, e aparece com freqüência em indivíduos com câncer, insuficiência cardíaca congestiva, SIDA e outras doenças crônicas, entre elas até a DPOC [21].

Uma desproporção entre o gasto energético e o aporte calórico pode levar ao emagrecimento, que, neste caso, não configura um processo de caquexia. No entanto, a desnutrição, por facilitar o aparecimento de processos infecciosos, pode muitas vezes resultar em caquexia.

Caquexia e inanição são dois estados distintos na síndrome da desnutrição. A inanição se caracteriza simplesmente por deficiência calórica. O organismo tenta se adaptar para preservar massa magra (músculos) aumentando o metabolismo de gorduras [21], e as alterações podem ser revertidas por nutrição adequada.

A caquexia se acompanha de uma reação inflamatória, na qual se detecta inclusive a presença de marcadores de uma resposta de fase aguda, e caracteristicamente **não responde à reposição calórico-proteica.**

Um outro estado da desnutrição é a sarcopenia, onde se encontra massa muscular anormalmente diminuída, **na ausência de perda de peso.** Este termo é utilizado com freqüência em relação às alterações na composição corporal que acontecem em pessoas idosas, mas também se aplica a indivíduos que tentaram muitas vezes perder peso fazendo dietas, a pacientes com deficiência de hormônio do crescimento, e a pessoas muito sedentárias, como aquelas restritas ao leito por processos dolorosos ou paralíticos [21].

Análises da composição corporal de pacientes com caquexia [21] revelam que eles perdem igualmente gordura e massa magra. As perdas de massa magra se concentram nos músculos esqueléticos e refletem diminuição tanto da massa de células como do potássio intracelular, este último em proporção maior do que seria esperado pelo desaparecimento das células; esta perda maior de potássio indica a existência de um déficit bioenergético. A perda de músculo não pode ser atribuída simplesmente à diminuição da ingestão de comida .Na atrofia muscular, as fibras pálidas (glicolíticas) são mais atingidas do que as vermelhas (oxidativas), e a maior agressão acontece contra as proteínas miofibrilares. A síntese de proteínas viscerais está aumentada na caquexia [21].

O dano aos tecidos se autoperpetua, tornando-se uma ameaça grave à sobrevivência. Enzimas

proteolíticas liberadas por células inflamatórias ou células danificadas causam mais lesão e fornecem substrato para a formação de radicais livres [21]. Por esta razão, o organismo necessita circunscrever e limitar a área lesada e fazer desaparecer os restos celulares. Para realizar estas tarefas, os seres vivos desenvolveram uma resposta estereotipada e coordenada, que envolve adaptações comportamentais e metabólicas (Quadro 1).

A resposta de fase aguda inclui a síntese de grandes quantidades de proteínas tais como opsoninas, inibidores de proteases, fatores do complemento, fibrinogênio, etc. Esta demanda intensa de síntese proteica, realizada na maior parte pelo fígado, aumenta o consumo de energia e requer grandes quantidades de aminoácidos essenciais, que são fornecidos pela destruição de proteínas dos músculos. A vantagem para a sobrevivência é bastante evidente: um animal doente tem menor capacidade de conseguir comida, fonte de proteínas exógenas; os músculos esqueléticos, que representam 40% do peso corporal nos homens e 33% nas mulheres, constituem a fonte natural de aminoácidos, disponíveis em situações de emergência. A curto prazo esta é uma boa saída, pois os músculos podem ser rapidamente repostos durante a recuperação; os problemas aparecem quando o processo de doença é crônico.

Quadro 1: Alterações comportamentais, fisiológicas e metabólicas associadas à resposta inflamatória sistêmica

Comportamentais / consciência
- Anorexia
- Fadiga
- Mal-estar
- Alteração no padrão de sono
- Alteração no nível de consciência

Fisiológicos
- Aumento da temperatura corporal
- Aumento do gasto de energia em repouso
- Resposta hormonal de estresse (glucagon, epinefrina, cortisol)
- Consumo da musculatura esquelética
- Aumento da resposta hepática de fase aguda
- Seqüestro de “traços”minerais
- Lentificação do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal
- Supressão da medula óssea
- Diurese

Nutricionais
- Perda de peso
- Balanço nitrogenado negativo
- Hipoalbuminemia
- Hiperinsulinemia
- Hipertrigliceridemia
- Hipocolesterolemia, com baixos níveis de colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL)

Adaptado de Kotler DP, em “Cachexia”, Ann Intern Méd 2000; 133:622-634

A resposta de fase aguda que acontece na caquexia provoca alterações metabólicas diferentes das encontradas na inanição (Quadro 2).

O hipermetabolismo, definido como um aumento no gasto energético em repouso, é um aspecto fundamental da caquexia mas não da inanição [21].

A mensuração do gasto energético total que corresponde à soma do gasto energético basal (70%) + gasto energético voluntário (25%) + gasto energético da digestão (5%) em várias doenças crônicas mostrou que a perda de peso estava relacionada a uma diminuição do gasto energético total, muito embora houvesse um aumento no gasto energético basal [22]. Uma

contabilidade desta natureza é conseguida através de uma redução no gasto energético voluntário, que se manifesta através de apatia e letargia. Apatia e letargia, no entanto, não conseguem compensar a ação combinada de um aumento no gasto energético basal com uma diminuição na ingestão calórica, e o paciente perde peso.

b) Hipoxemia

A redução na disponibilidade de oxigênio para o funcionamento das mitocôndrias é o resultado final da queda da PaO_2 no sangue arterial. Estas organelas intracelulares muito numerosas são as responsáveis pela maior parte do suprimento energético indispensável para a manutenção da auto-organização extremamente complexa que é característica dos seres vivos pluricelulares.

A fosforilação oxidativa, que ocorre no interior da matriz mitocondrial (região delimitada pela membrana interna da mitocôndria) sintetiza as unidades de energia utilizadas nos processos celulares (ATP), e gera, eventualmente, por ineficiência dos mecanismos de oxidação, radicais livres extremamente reativos que participam do desencadeamento da morte celular programada ou apoptose [23].

Um evento de importância clínica neste processo de apoptose é a anóxia transitória seguida de reperfusão, e explica a morte celular depois de infartos e a morte celular nos órgãos transplantados.

A hipóxia celular desencadeia uma resposta adaptativa multifacetada que é predominantemente mediada por um fator de transcrição heterodimérico denominado fator induzível pela hipóxia (hypoxia-inducible factor ou HIF). Fatores de transcrição determinam a síntese de RNA, a partir do DNA, e assim regulam a produção de proteínas.

Sob condições normais de oxigenação, a subunidade alfa do heterodímero (HIF-1 alfa) é indetectável [24]. Quando existe hipóxia, esta subunidade HIF-1 alfa se acumula, através de mecanismos ainda não esclarecidos [24]. Nestas condições, acontece a ligação da subunidade HIF-1 alfa com seu parceiro (sempre presente), para constituir o dímero completo. O heterodímero ativa vários genes que tem como função manter a homeostase celular, mesmo em condições de hipóxia, através de ações tais como: **promoção da glicólise anaeróbica, aumento na eritropoiese, vasodilatação, angiogênese, regulação da apoptose e da proliferação celular.** A famosa proteína p53, tão importante na proteção contra o aparecimento de tumores, tem seu gene responsável regulado pela hipóxia e pela hipoglicemia através de um fator de transcrição que é o HIF.

O TNF-alfa (tumor necrosis factor-alpha) é uma citocina pleiotrópica que pode desencadear uma variedade de respostas em muitos tipos de células, tais como proliferação, diferenciação, apoptose e eventos ligados à inflamação. Dois tipos de receptores de TNF, o TNF-R55 e o TNF-R75 estão implicados no desencadeamento de morte celular programada, quando estimulados pelo TNF [25]. A hipóxia aumenta a expressão do TNF-alfa em sistemas celulares experimentais [26].

TNF-alfa e seus receptores estão aumentados em pacientes com DPOC que perdem peso [27].

Os genes responsáveis pela síntese de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF-alfa e a IL-1, podem ser incluídos numa família crescente de genes regulados pela baixa tensão de oxigênio, e esta regulação provavelmente envolve mecanismos transcricionais (tais como os discutidos com relação ao HIF-1).

A interpretação de análises do sistema TNF-alfa em pacientes com DPOC ficam prejudicadas, se não se levar em conta a PaO_2 dos casos incluídos.

Quando se comparam pacientes portadores de DPOC com o mesmo grau de obstrução, aqueles que se encontram abaixo do peso previsto para sua idade, altura e sexo apresentam as seguintes características: maior hiperinsuflação, mais aprisionamento de ar, menor capacidade de difusão; mais dispnéia, menor capacidade de exercício [28].

O perfil descrito se encaixa mais no paciente enfisematoso, no qual faz sentido imaginar um aumento do trabalho ventilatório, eventualmente muito pronunciado, como um dos fatores importantes na perda de peso. Não se pode também excluir a participação da hipóxia, apesar de ela, muitas vezes, não estar presente em repouso; pode acontecer dessaturação no exercício e também - talvez principalmente - durante o sono, podendo esta queda na PaO_2 atuar como desencadeante de atrofia muscular. Como foi discutido acima, genes ativados pela hipóxia, através de vários mecanismos, inclusive a síntese de TNF-alfa, po-

Quadro 2: Alterações nutricionais na inanição e caquexia *

Variável	Inanição	Caquexia
Peso corporal	-	0/-
Massa celular corporal	-	- - -
Gordura corporal	- - -	- -
Ganho calórico	- - -	- - -
Total do gasto energético	- -	-
Gasto energético em repouso	- - -	++
Síntese protéica	- - -	+/-
Degradação protéica	- - -	+++
Insulina sérica	- - -	+++
Cortisol sérico	0	++

* Sinal de subtração= diminuição; sinal de adição= aumento; zero (0)= sem alteração.

Adaptado de Kotler DP, em "Cachexia", Ann Intern Méd 2000; 133:622-634.

dem colaborar para a redução de massa magra no organismo.

Não se pode excluir a possibilidade de que um subgrupo de pacientes com DPOC tenha caquexia, em especial aqueles com sepse brônquica crônica; no entanto, a presença de caquexia precisa ser caracterizada de forma mais completa, pela pesquisa dos vários distúrbios metabólicos que a caracterizam [21].

De todas as informações expostas até aqui, conclui-se que **reduzir o trabalho ventilatório, melhorar a oxigenação e prevenir ou tratar condições que contribuam para a presença de inflamação (infecção brônquica) são medidas que podem colaborar para a manutenção do peso em pacientes com DPOC.**

Limitação ao exercício

Os pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica tornam-se, em algum ponto da evolução de sua doença, limitados na realização de suas atividades, às vezes mesmo as mais corriqueiras e cotidianas, como deambular, vestir-se ou subir os degraus de uma escada. Esta restrição usualmente se instala de maneira gradual, permitindo ao indivíduo que ele se adapte ao novo estilo de vida. Tal adaptação não significa que o doente sinta-se bem enquanto restrito, mas, apenas, que ele desenvolveu mecanismos fisiológicos, metabólicos e psicológicos para conviver com sua incapacidade.

O grau de limitação e os processos adaptativos de que o organismo lança mão diferem entre os tipos polares de portadores de DPOC. Em comum aos dois tipos - bronquítico e enfisematoso -, está a presença da **dispnéia** como o principal fator que limita o indivíduo para o exercício. Outra queixa responsável pela interrupção das atividades é a sensação de fraqueza nos membros inferiores, em parte causada por **disfunção da musculatura esquelética**.

a) Dispnéia

Dispnéia pode ser entendida como uma sensação subjetiva de desconforto respiratório, e é percebida quando o ato de respirar é trabalhoso ou cansativo. Normalmente, a respiração é totalmente involuntária e inconsciente, mas pode se tornar consciente quando o indivíduo nela presta atenção, ou quando surge alguma anormalidade. Ela é regulada por centros automáticos no sistema nervoso central e também a partir de sinais voluntários iniciados no córtex cerebral. Sensações oriundas dos diversos receptores periféricos podem afetar o padrão e a frequência respiratória, tanto nos indivíduos normais, como nos portadores de DPOC.

Cada indivíduo é singular na percepção e interpretação de quaisquer sensações, e este fato também se aplica à sensação de desconforto respiratório. Fatores culturais e psicológicos filtram a experiência sensória de falta de ar, podendo exacerbá-la ou minimizá-la.

O conceito mais aceito atualmente é o de que a queixa de dispnéia não se refere a uma única sensação, mas que, como a dor, compreende muitas sensações. Também, como a dor, pode ser produzida e modulada por estímulos de vários receptores específicos, como os quimioreceptores centrais e periféricos, e os mecanoreceptores [29].

Mecanismos fisiológicos [30]

A sensação de dispnéia parece se originar a partir dos receptores sensitivos envolvidos na respiração. Estas informações são processadas no sistema nervoso central, até serem entendidas e expressas como uma experiência individual. Esta sensação gera alterações no sistema de controle respiratório, com eventuais adaptações no ritmo, frequência e padrão respiratório.

O sistema integrado de controle ventilatório inclui um centro gerador de ritmo respiratório, vias eferentes motoras para musculatura respiratória, vias aferentes a partir de receptores químicos e mecânicos, e a integração destas informações no sistema nervoso central.

As vias eferentes permitem que aconteça a ativação dos músculos respiratórios a partir de agrupamentos de neurônios motores medulares. A respiração resulta de uma ação coordenada de um número relativamente grande de músculos. O principal deles é o diafragma, cuja contração gera pressão negativa dentro do tórax, com consequente inflação dos pulmões. Sua ação é complementada por outros músculos inspiratórios. A expiração é um processo passivo, e, quando necessário, envolve a ação de músculos das vias aéreas superiores, músculos abdominais, e outros grupos musculares expiratórios.

Com estas ações coordenadas se produz a ventilação e a troca gasosa, que visam atender às variações das demandas metabólicas do organismo. Para tanto, há necessidade de sistemas de retroalimentação, que acontecem a partir das vias aferentes.

Entre as vias aferentes estão quimioreceptores periféricos e centrais, bem como mecanoreceptores nas vias aéreas, pulmões e parede torácica.

As informações enviadas por todos estes receptores chegam ao centro respiratório, produzindo uma avaliação do estado atual da função ventilatória, bem como de alterações na duração e força de contração dos músculos respiratórios. Estes sinais permitem que ajustes sejam feitos a partir da atividade central motora respiratória, a fim de adequar a ventilação às mudanças detectadas.

Além disto tudo, sinais do centro respiratório parecem ser transmitidos para centros superiores, o que torna consciente o comando motor em curso. Este fato é fundamental na percepção da sensação de dispnéia.

Fisiopatologia da dispnéia

Numa abordagem mais ampla, pode-se ponderar que nem sempre a sensação de desconforto respiratório surge como resultante de um processo patológico subjacente. Isto porque eventualmente tal sintoma pode ser percebido por pessoas sem doenças respiratória, muscular ou neurológica prévias. No entanto, aqui será enfocada somente a dispnéia associada às alterações encontradas na DPOC, com repercussões significativas na performance do indivíduo durante o exercício.

O sintoma de dispnéia surge quando há uma dissociação entre a atividade motora respiratória central e as informações oriundas dos receptores sensórios periféricos, tanto dos mecanoreceptores quanto dos quimioreceptores. Esta retroalimentação a partir de informações sensitivas permite ao cérebro avaliar a eficácia dos comandos motores para a musculatura respiratória, isto é, se o volume e o fluxo obtidos são adequados. Quando as alterações na pressão respiratória, fluxo aéreo ou movimentos pulmonares e da caixa torácica forem inapropriados para o comando motor realizado, surge a sensação de dispnéia [30].

Aumento da demanda ventilatória

Fatores ou situações que demandem estimulação motora mais intensa para alcançar uma dada tensão muscular causarão uma impressão de esforço respiratório excessivo. Esta sensação de esforço excessivo é percebida conscientemente pelo indivíduo, e é tanto maior quanto mais aumenta a estimulação pelo comando respiratório motor, sendo proporcional à razão da pressão gerada pelos músculos respiratórios sobre a capacidade destes músculos de gerar pressão [30].

Durante o exercício, o aumento da ventilação intensifica a sensação de dispnéia, seja em indivíduos normais ou com doença pulmonar. O acréscimo no comando motor respiratório é suficiente para intensificar a sensação de esforço. Obviamente, tais sintomas serão mais relevantes se surgirem no indivíduo em repouso do que na vigência de hiper-ventilação espontânea durante o exercício [30].

A maioria dos doentes com DPOC grave, com ou sem hipoxemia, apresentam um pobre condicionamento físico, causa e efeito de inatividade física e disfunção da musculatura esquelética. Nestes indivíduos, observa-se uma elevação precoce dos níveis séricos de ácido lático. Para um dado nível de exercício, a produção precoce de ácido lático pelos músculos esqueléticos resulta num estímulo adicional à ventilação, o que piora a sensação de dispnéia [31].

Anormalidades da musculatura respiratória e aumento da impedância ventilatória

Informações que chegam ao cérebro a partir dos mecanorreceptores (fusos musculares, articulações, tendões) podem modificar as sensações respiratórias. Por exemplo, ventilação realizada voluntariamente a baixos volumes correntes produz um sensação de falta de ar intensa, mesmo quando não há alterações gasométricas significativas [30].

Nos pacientes com DPOC vários estímulos veiculados por mecanoreceptores e receptores vagais pulmonares podem gerar ou intensificar a sensação de desconforto respiratório, tais como broncoconstricção, hiperinsuflação pulmonar, hiperexpansão torácica, hiperin-suflação dinâmica, fraqueza muscular e fadiga crônica.

Anormalidades gasométricas

A dispnéia associada à hipoxemia e hipercapnia resulta da atividade motora respiratória aumentada em resposta a estímulos químicos.

A hipoxemia parece piorar a dispnéia, fato sugerido pela observação de pacientes cujo alívio da hipoxemia induzida por exercício foi obtido pela administração de oxigênio, e nos quais a redução da dispnéia observada foi desproporcional ao decréscimo obtido na ventilação [30].

A dispnéia produzida pela hipercapnia também se faz através de aumento no comando motor respiratório, por efeito indireto da $PaCO_2$ sobre os quimioreceptores medulares. Esta ação depende da concentração do íon H^+ nestes quimioreceptores, de modo que os pacientes que têm hipercapnia crônica, nos quais o aumento do íon H^+ está compensado, apresentam menor aumento da resposta ventilatória, e, consequentemente, diminuição do desconforto respiratório [32].

Diferenças dos mecanismos de dispnéia entre os tipos bronquítico e enfisematoso

Embora a dispnéia seja igualmente importante na limitação ao exercício para os pacientes com DPOC, existem algumas diferenças entre os dois tipos clínicos (bronquítico X enfisematoso) quanto à importância relativa dos fatores que contribuem anatômica e funcionalmente para o surgimento da dispnéia. Tais fatores estão sumarizados na quadro 3.

Quadro 3: Fatores que contribuem para gerar dispnéia nos pacientes com DPOC

Variáveis	Bronquítico	Enfisematoso
Hipoxemia	++	-
Hipercapnia	++	-
Edema em mucosa brônquica	++	-
Hipersecreção brônquica	++	-
Broncoconstricção	++	-
Perda de peso	+	++
Perda muscular	+	++
Disfunção na musculatura esquelética	++	++
Hiperinsuflação pulmonar	+	++
Hiper-expansão torácica	+	++
Hiperinflação dinâmica	++	++

b) Disfunção da musculatura esquelética

O conceito de unidade motora é fundamental para compreensão do comportamento fisiológico do músculo. Os nervos que inervam as fibras musculares têm sua origem no corno anterior da medula. Um único neurônio inerva muitas fibras musculares: o número real é variável, mas na maioria dos músculos pode chegar a várias centenas. Funcionalmente, a célula nervosa do corno anterior da medula, seu axônio e as fibras musculares por ela inervadas se comportam como uma

unidade, e nenhuma atividade significativa ocorre de um lado sem uma correspondente atividade do outro.

Edström & Kugelberg [33] conseguiram demonstrar que as fibras musculares de uma unidade motora eram uniformes, do ponto de vista bioquímico, ou seja, todas eram de um mesmo tipo. Chama a atenção também, nestes estudos, a informação obtida quanto à velocidade de indução de fadiga: fibras tipo 1, pequenas e ricas em mitocôndrias, eram muito mais resistentes à fadiga. Não conseguiram, no entanto, demonstrar diferenças entre as fibras com relação à velocidade de contração: ambos os tipos contraíam rapidamente.

O advento de técnicas bioquímicas permitiu localizar sistemas enzimáticos e outros constituintes químicos dentro das células e isto abriu a possibilidade de se correlacionar a função das fibras individuais com a sua morfologia.

Entre as enzimas de interesse no estudo dos músculos estão aquelas relacionadas à síntese e degradação do glicogênio (tais como as fosforilases), as oxiredutases do ciclo de Krebs (tais como as desidrogenases) e as hidrolases que quebram as moléculas de ATP.

O aperfeiçoamento das técnicas de demonstração de atividades enzimáticas permitiu concluir que a presença de alta atividade de enzimas oxidativas caracterizava as fibras vermelhas e se correlacionava com a quantidade de mitocôndrias que podia ser contada ou isolada destas mesmas fibras.

Embora desde 1678 já se soubesse da existência de diferentes tipos de músculo, foram necessários aproximadamente 300 anos de observações para concluir pela existência de duas categorias de fibras musculares:

•**Fibras tipo I**: músculos de tonalidade avermelhada, contração lenta, resistentes à fadiga; fibras finas, repletas de grânulos, identificados como mitocôndrias, maior suprimento sanguíneo e intensa atividade respiratória; alta atividade de enzimas oxidativas, baixa atividade glicolítica.

•**Fibras tipo II**: músculos de tonalidade mais pálida, contração rápida, menor resistência à fadiga; fibras mais largas com poucos grânulos ou mitocôndrias, menor suprimento sanguíneo e baixa atividade respiratória; alta atividade glicolítica, baixa atividade oxidativa.

As fibras tipo II podem ser subclassificadas em relação à resistência à fadiga e à atividade oxidativa/glicolítica, em IIa (contração rápida, resistente à fadiga, atividade oxiddativa e glicolítica) e IIb (contração rápida, fadigável, atividade glicolítica).

Outra técnica histoquímica classifica os tipos de fibras de acordo com a imunoreatividade de anticorpos específicos para diferentes isoformas das cadeias de miosina pesada (MHC). Existe uma correlação entre as fibras I, IIa, IIb e IIx com a imunoreatividade para MHC_{lenta}, MHC_{2A}, MHC_{2B} e MHC_{2X}, respectivamente [34].

Existem evidências suficientes de que os músculos esqueléticos não funcionam normalmente nos pacientes com DPOC, e que esta disfunção contribui sobremaneira para a intolerância ao exercício que caracteriza estes doentes.

São vários os fatos que confirmam a disfunção da musculatura esquelética dos pacientes com DPOC, tais como:

1. Alterações bioquímicas e estruturais dos músculos esqueléticos, que indicam baixa função aeróbica [34,35]:

• Aumento na porcentagem das fibras tipo II e diminuição da fração das fibras tipo I, o que indica predominância de atividade glicolítica, em detrimento da oxidativa.

• Aumento da fração da isoforma IIb de cadeia pesada de miosina apontando para uma predominância das fibras tipo II.

• Diminuição na densidade dos capilares musculares, o que pode aumentar a distância de difusão para o transporte de oxigênio.

• Redução na concentração das enzimas envolvidas nas atividades aeróbicas (não glicolíticas).

• Diminuição da massa muscular, mesmo nos pacientes com peso normal.

Vale a pena enfatizar, no entanto, que a maioria dos trabalhos sobre a função da musculatura esquelética nos pacientes com DPOC estudam-nos como um grupo homogêneo, cuja característica comum é a presença de obstrução à espirometria, não fazendo qualquer distinção entre os tipos clínicos polares.

2. Durante o exercício, acidose lática muscular surge numa situação de menor taxa de "trabalho" nos pacientes com DPOC, comparativamente a indivíduos saudáveis [31,35]. O ácido lático se acumula quando

o aporte de oxigênio para o músculo em exercício é insuficiente, e começa a haver glicólise anaeróbica a fim de suplementar a produção de ATP.

3. Durante um exercício regular, a captação de oxigênio é similar entre pacientes com DPOC e pessoas saudáveis. No entanto, a cinética desta captação parece ser mais lenta. Assim, quando um indivíduo com DPOC começa a fazer exercício, a necessidade de oxigênio aumenta abruptamente, mas a extração de oxigênio nos capilares musculares e a extração de oxi-

Quadro 4: Fatores envolvidos na disfunção da musculatura esquelética na DPOC

Fator	Mecanismos	Alteração trófica *
Hipóxia	•Redução na concentração das enzimas oxidativas, aumento das glicolíticas. •Perda de peso •Aumento do estresse oxidativo	Atrofia das fibras tipo I
Hipercapnia	•Acidose intracelular	Não descrita
Envelhecimento	•Diminuição da síntese proteica; •Remodelamento das unidades motoras.	Atrofia predominante das fibras tipo II
Desnutrição	•Diminuição da síntese proteica	Atrofia predominante das fibras tipo II
Distúrbios eletrolíticos	•Diminuição do conteúdo intra-celular de ATP •Disfunção na membrana celular	Não descrita
Inatividade física	•Diminuição da síntese proteica; •Aumento da degradação proteica.	Atrofia predominante das fibras tipo I
Uso de corticoesteróides (miopatia crônica)	•Diminuição na produção de proteínas contráteis; •Alteração no *turn-over* dos substratos energéticos no músculo esquelético; •Aumento da proteólise intracelular; •Alteração no metabolismo de carboidaratos.	Atrofia das fibras tipo II (principalmente IIb)
Diminuição dos níveis circulantes de hormônios anabolizantes (estudos preliminares)	•Diminuição de GH •Diminuição de testosterona	Atrofia generalizada
Tabagismo	•Aumento do estresse oxidativo	Não descrita
Comorbidades (ICC)	•Diminuição do fluxo sanguíneo •Aumento do catabolismo muscular (citocinas)	Atrofia das fibras tipo II, aumento das fibras tipo I.
Inflamação	• Aumento do estresse oxidativo, levando a distúrbios no metabolismo do cálcio e interferindo o acoplamento excitação/contração. •Aumento do catabolismo muscular (citocinas)	

* Pressupõe-se que todos os fatores etiológicos mencionados causem alterações musculares. A descrição das alterações tróficas musculares limitou-se ao que há, na atualidade, descrito na literatura.

gênio a partir do meio ambiente demoram vários minutos para chegar a um estado de equilíbrio. Este atraso caracteriza uma função aeróbica pobre [35].

A disfunção dos músculos esqueléticos dos portadores de DPOC parece ser multifatorial, sendo os principais fatores etiológicos a presença de hipóxia/hipercapnia, desnutrição crônica, inatividade física com perda de condicionamento muscular e inflamação crônica (Quadro 4).

Hipóxia

A hipóxia parece ter um efeito adverso na musculatura esquelética [34,35]. Um estudo em humanos expostos a grandes altitudes durante 6 semanas mostrou um aumento da atividade das enzimas glicolíticas, e uma redução da atividade das enzimas envolvidas no ciclo do ácido cítrico, na oxidação dos ácidos gordurosos e na cadeia respiratória.

A hipóxia contribui para as lesões pelo estresse oxidativo, e um aumento da atividade anti-oxidante já foi demonstrado em ratos e humanos submetidos à hipóxia intermitente. Pela mudança para o metabolismo glicolítico, a capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos diminui [34].

A produção de radicais livres de oxigênio lesa, direta ou indiretamente, as proteínas e membranas celulares, levando à diminuição na capacidade de produzir ATP, pela sobrecarga de cálcio na mitocôndria. Isto gera um acúmulo de IMP (inosina monofosfato) nos músculos esqueléticos [34].

Num estudo singular, seis indivíduos previamente hígidos foram submetidos durante 40 dias a níveis progressivos de hipóxia hipobárica, até chegar a uma altitude simulada do Monte Everest. Durante o experimento, foi oferecida uma dieta apetitosa e com conteúdo calórico semelhante ao anterior ao estudo. Ao final dos 40 dias, foi observada uma perda de 7,4 ± 2,2 kg, sendo 1,6% (2,5 kg) de gordura. A tomografia computadorizada demonstrou que a maior parte da perda de peso foi às custas de massa magra. Embora haja outros fatores que podem contribuir para a perda de peso observada - inapetência pela inatividade, diminuição da ingestão calórica e aumento da energia gasta no exercício conforme se aumentava a altitude- , este estudo sugere que a hipóxia *per se* pode levar à perda de peso [36].

Hipercapnia

Embora a hipercapnia aguda ou crônica possa estar presente em pacientes com DPOC, em insuficiência respiratória aguda ou crônica, os estudos disponíveis focalizam mais a hipercapnia associada à insuficiência respiratória aguda, não havendo relatos da influência da retenção de CO_2 cronicamente - observada principalmente nos pacientes bronquíticos crônicos - sobre o metabolismo celular [34].

Inflamação

A inflamação aguda ou crônica faz parte da fisiopatogenia da DPOC, e leva a um aumento do estresse oxidativo: alguns oxidantes reativos, como "reactive oxygen intermediates" (ROI) e óxido nítrico (NO) são produzidos em grandes quantidades pelas células imunes durante a inflamação [34].

A produção de ROI está intimamente ligada à excitação/contração da fibra muscular.

O óxido nítrico, um outro importante reator, tem uma ação oposta aos ROI no acoplamento excitação/contração.

Nutrição

Os mecanismos envolvidos na desnutrição dos pacientes com DPOC são melhor discutidos em outro setor, e envolvem um desequilíbrio energético, onde o gasto de energia e consumo de oxigênio é maior no ato de respirar destes pacientes, e isto não é contrabalançado por um maior ganho de energia. Outros fatores, como a presença de inflamação, devem estar envolvidos na perda de peso destes doentes. Um estudo recente [27] sugere que mediadores inflamatórios estão aumentados num subgrupo de pacientes com DPOC, e especula-se se estes mediadores poderiam ser responsáveis por perda de peso e consumo muscular.

Na musculatura esquelética, os efeitos da desnutrição são mais evidentes nas fibras tipo II, que ficam atrofiadas. Consequentemente, as fibras tipo I ocuparão um volume maior da massa muscular. Com esta alteração, a tensão muscular gerada pelos músculos em atividades basais está preservada, enquanto a potência máxima pode ficar prejudicada.

Há poucos dados clínicos sobre a contribuição relativa da desnutrição no desempenho enzimático muscular ou na utilização de compostos ricos em energia nos pacientes com DPOC.

Pacientes com insuficiência respiratória aguda e crônica apresentam depleção nos músculos respiratórios de compostos de alta energia (ATP e fosfocreatina) e de alguns cátions (Magnésio e Potássio) [34]. Em pacientes subnutridos, tais alterações na composição muscular são ainda mais graves.

Distúrbios eletrolíticos

Distúrbios eletrolíticos podem afetar de maneira significativa a função da musculatura esquelética. São várias as alterações que levam à fraqueza muscular: hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipercalemia, hiponatremia, hipernatremia e hipocloremia [34]. Aquelas mais conhecidas como causadoras de miopatias são a hipofosfatemia e a hipocalemia.

Tanto a hipocalemia quanto a hipomagnesemia podem ocorrer como consequência à terapia com diuréticos, podendo a hipocalemia ser também causada ou agravada pelo uso de xantinas, ß-agonistas e corticoesteróides. Tais drogas são frequentemente utilizadas nos pacientes portadores de DPOC, especialmente naqueles com quadro predominantemente brônquico. Hipocalemia grave pode eventualmente levar à rabdomiólise [34].

Hipofosfatemia é encontrada comumente em pessoas com problemas respiratórios, especialmente naquelas com infecções respiratórias. Está associada também à falência respiratória hipercápnica em pacientes com DPOC. A hipofosfatemia tem relação direta com diminuição do conteúdo intracelular de ATP – que, provavelmente está na origem da fraqueza muscular-, e tal diminuição já foi demonstrada em pacientes com DPOC em exacerbações agudas.

No entanto, há pouca correlação entre os níveis séricos e o conteúdo intramuscular de fosfato [34].

Insuficiência cardíaca

Embora a disfunção da musculatura esquelética nos pacientes com insuficiência cardíaca seja tema de muitos estudos, não há dados sobre o efeito da insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*) na musculatura esquelética dos doentes portadores de DPOC [34].

Inatividade física

Os pacientes com DPOC costumam ter uma vida sedentária, a fim de evitar a dispnéia e a sensação de fraqueza muscular.

Os efeitos da inatividade física nos músculos periféricos são já comprovados [34], e a imobilização no leito causa importantes alterações estruturais na musculatura esquelética, tais como: a) atrofia dos músculos de deambulação; b) diminuição na densidade dos capilares nos músculos; c) diminuição na concentração das enzimas aeróbicas; d) diferenciação de fibras tipo II-a em II-b. Tais alterações levam à diminuição da força e resistência da musculatura.

A inatividade física produz alterações musculares caracterizadas principalmente por atrofia das fibras musculares. Esta atrofia parece ser reversível, e afetar ambos os tipos de fibras, com uma preferência pelas tipo I, e o mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está bem definido.

Envelhecimento

Com o avançar da idade, observa-se uma progressiva perda da massa muscular, acompanhada por uma gradual diminuição da força muscular. Sabe-se que quando o indivíduo está em torno dos 60 aos 70 anos, a massa muscular apresenta-se diminuída entre 25 a 30 % . Esta alteração ocorre pela diminuição da área transversal das fibras, e pela atrofia predominantemente das fibras tipo II [34].

Os mecanismos envolvidos na atrofia muscular relacionada ao envelhecimento incluem [34]: a) remodelamento da unidade motora, com denervação, brotamento axonal e reinervação; b) maior susceptibilidade dos idosos a apresentar lesões induzidas por contração; c) diminuição na capacidade de regeneração.

Uso de corticoesteróides

A miopatia secundária ao uso de esteróides pode se apresentar de duas maneiras distintas: um quadro

agudo, que surge como complicação do uso intravenoso de altas doses de corticoesteróides, e , mais comumente, uma miopatia crônica, após longo período de uso de baixas doses de corticoesteróides [34,35].

A miopatia aguda surge de 5 a 7 dias após o uso intravenoso, caracteriza-se por fraqueza generalizada, e apresenta rabdomiólise, com elevação dos níveis de creatinaquinase e presença de mioglobinúria. À biópsia muscular observa-se necrose difusa e atrofia de todas as fibras, e a recuperação pode demorar até mais de seis meses [37].

O quadro de miopatia crônica ocorre geralmente após uso continuado de baixas doses de corticoesteróides, e caracteriza-se também por fraqueza muscular. Os níveis séricos de enzimas musculares são normais, não há rabdomiólise, mas a lactato desidrogenase sérica pode estar elevada. A recuperação pode levar semanas a meses.

Em biópsias musculares observa-se maior variação no diâmetro das fibras e atrofia predominante das fibras tipo IIb [34,37]. A miopatia crônica secundária ao uso de esteróides ocorre tanto nos músculos esqueléticos como os respiratórios.

Diminuição dos níveis circulantes de hormônios anabolizantes

Níveis adequados de hormônios anabolizantes são imprescindíveis para o desenvolvimento, crescimento e manutenção do músculo normal. Existem dois sistemas hormonais bem descritos que agem sobre a musculatura [34,35]:

• Sistema de hormônio de crescimento (GH)

O GH é produzido pela hipófise, e embora tenha alguns efeitos por si mesmo sobre os músculos, sua ação se faz principalmente pelo estímulo do fígado e de outros tecidos a produzirem fatores de crescimento insulina-*like*.

• Esteróides anabólicos

A testoterona é produzida principalmente nas gônadas masculinas e tem um importante efeito anabólico muscular. Em mulheres, os níveis circulantes de testosterona são 10 vezes menores que nos homens.

Em pessoas idosas e saudáveis, os níveis de fatores de crescimento e testoterona são menores que em jovens. Estudos preliminares revelam uma prevalência considerável de níveis reduzidos destes hormônios em pacientes com DPOC [38,39].

Tabagismo

O fumo do cigarro contem muitas substâncias oxidantes, e sua ação na musculatura esquelética deve ser indireta, pelo aumento do estresse oxidativo [34].

Referências bibliográficas

1.American Thoracic Society. ATS statement: standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-S120.

2.Mitchell R S, Filley G F. Chronic obstructive broncho-pulmonary disease: I. Clinical Features. Am Rev Respir Dis 1964; 89:360-371.

3.Burrows B, Fletcher C M, Heard B E, Jones N L, Wootliff J S. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study in London and Chicago. Lancet 1966; 1: 830-835.

4.Filley G F, Beckwitt H J, Reeves J T, Mitchell R S. Chronic obstructive broncho-pulmonary disease: II. Oxygen transport in two clinical types. Am J Med 1968; 44: 26-38.

5.Wagner P D, Dantzker D R, Duek R,Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease J Clin Invest 1977; 59: 203-216.

6.Wagner P D, Sutton J R, Reeves J T et al. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt Everest. J Appl Physiol 1988; 63: 2348-2359.

7.Wagner P D. Effects of COPD in gas exchange. In Cherniack N S (ed.). Chronic Obstructive Pulmonary Disease .Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991; 73-79.

8.Hubmayr R D, Rodarte J R. Cellular effects and physiologic responses: lung mechanics. In Cherniack N S (ed.). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991; 79-90.

9.Farkas G A , Roussos C. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. J Appl Physiol 1982; 53: 1263-1272.

10.Byrd R B, Hyatt R E. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. Am R ev Respir Dis 1968; 98: 848-856.

11.Minh V D, Dolan G F, Komopka R F, Moser K M. Effect of hiperinflation on inspiratory function of the diaphragm. J Appl Physiol 1976; 40: 67-73.

12.Sharp J T, Goldberg N B, Druz W S et al. Thoracoabdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. Am R ev

Respir Dis 1977; 115: 47-56.
13.Fry D L, Hyatt R E. Pulmonary mechanics: a unified analysis of the relationship between pressure, volume and flow in the lungs of normal and diseased human subjects. Am J Med 1960, 29: 672-689.
14.Kimball W R, Leith D E, Robins A G. Dynamic hyperinflation and ventilator dependence in chronic obstructive pulmonary disease. Am R ev Respir Dis 1982; 126:991-995.
15.Cherniack N S. Control of breathing in COPD. In Cherniack N S (ed.). Chronic Obstructive Pulmonary disease. Philadelphia : W B Saunders Company 1991; 117-126.
16.Mountain R, Zwillich C, Weil JV. Hypoventilation in obstructive lung disease, the role of familial factors. N Engl J Med 1978; 298: 521-525.
17.Muir J F, Similovski T, Derenne J P. Oxygen therapy during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. In Derenne J P , Whitelaw W A, Similovski T (eds.). Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New York: Marcel Dekker 1996; 579-590.
18.Aubier M , Murciano D, Millic-Emili J, Touaty E , Daghfous J, Pariente R, Derenne J P. Effects of the administration of O2 on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute repiratory failure. Am R ev Respir Dis 1980; 122: 747-754.
19.Robinson TD, Freiberg D B, Regnis J A, Young I H. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1524-1529.
20.Di Francia M, Barbier D, Mege J L, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1453-1455.
21.Koetler D P. Cachexia. Ann Intern Med 2.000; 133: 622-634.
22.Baarends E M, Schols A M, Westerterp K P, Wouters E F. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinical stable patients with COPD. Thorax 1997; 52: 780-785.
23.Kroemer G, Reed J C. Mitochondrial control of cell death. Nature Med 2000; 6: 513-519.
24.Kung A L, Wang S, Kico J M, Kaelin Jr W G, Livingston D M. Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia-inducible transcription. Nature Med 2000; 6: 1335-1340.
25.Nagata S. Apoptosis by death factor. Cell 1997; 88: 355-365.
26.Scannell G, Waxman K, Kaml G J et al. Oxygen tension induces a human macrophage cell line to release tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors in vitro. J Surg Res 1993; 54: 281-285.
27. Godoy I, Donahoe M, Calhoun W J, Mancino J, Rogers R M. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 633-637.
28.Ferreira I M, Verreschi I T , Nery L E, Golstein R S, Zamel N, Brooks D, Jardim J R. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on bofy mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. Chest 1998; 114: 19-28.
29.Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss LW, Weiberger SE. Dyspnea: a sensory experience. Lung 1990; 168: 185-199.
30.American Thoraci Society/ Medical Section of the American Lung Association. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. Am J Respi Crit Care Med 1999; 159: 321-340.
31. Casaburi R, Patesssio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patiens with obstructive lung disease. Am Rev respir Dis 1991; 143: 9-18.
32.Chonan T, Mulholland MB, Leitner J, Altose MD, Cherniak NS. Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. J Appl Physiol 1990; 68: 2100-2106.
33.Edstrom L, Kugelberg E. Histochemical composition distribution of fibers and fatigability of single motor units. Anterior tibial muscle of the rat. Journal of Neurology, Neurosurgery and Phychiatry 1968; 31, 424-433.
34.American Thoracic Society / European Respiratory Society - Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1999; Vol 159 (4): Supllement.
35.Casaburi R. Skeletal Muscle Function in COPD. Chest 2000; 117(5): Supllement: 267S-271S.
36.Rose M S, Houston C S, Fulco C S, Coates G, Sutton J R, Cymerman A. Operation Everest II: nutrition and body composition. J Appl Physiol 1988; 65: 2545-2551.
37.Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1958-1964.
38.Casaburi R, Goren S, Bhasin S. Substantial prevalence of low anabolic hormone levels in COPD patients undergoing rehabilitation (abstract). Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: A128.
39.Semple D'AP, Beastall GH, Watson WS, et al. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. Clin Sci 1980; 58: 105-106.