

**MÔNICA CORSO PEREIRA**

***AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DOS MÚSCULOS DOS  
MEMBROS SUPERIORES EM PACIENTES PORTADORES  
DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E  
HIPOXEMIA CRÔNICA***

*Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica, área de Clínica Médica, da Médica MÔNICA CORSO PEREIRA.*

*Ilma Aparecida Paschoal*  
Prof.a.Dra. Ilma Aparecida Paschoal  
Orientadora

**CAMPINAS  
2003**

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE**

**MÔNICA CORSO PEREIRA**

***AValiação Estrutural dos Músculos dos  
Membros Superiores em Pacientes Portadores  
de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e  
Hipoxemia Crônica***

*Tese de doutorado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de  
Doutor em Clínica Médica, área de concentração de  
Pneumologia.*

***ORIENTADORA: PROF. DRA. ILMA APARECIDA PASCHOAL  
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. GERSON EDUARDO ROCHA CAMPOS***

***CAMPINAS  
2003***

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP P414a
V	EX
TOMBO BC	59224
PROC.	16.117-04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	28/07/04
Nº CPD	

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

CM00198454-1

518 11 317964

P414a      Pereira, Mônica Corso  
Avaliação estrutural dos músculos dos membros superiores em  
pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e  
hipoxemia crônica / Mônica Corso Pereira. Campinas, SP : [s.n.],  
2003.

Orientadores : Ilma Aparecida Paschoal, Gerson Eduardo Rocha  
Campos

Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Pulmões- doença obstrutiva. 2. Músculos. II. Ilma Aparecida  
Paschoal. II. Gerson Eduardo Rocha Campos. III. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Banca examinadora da tese de Doutorado**

**Orientadora: Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal**

**Co-orientador: Prof. Dr. Gerson Eduardo Rocha Campos**

**Membros**

**1. Prof. Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira**

**2. Prof. Dr. José Alberto Neder Serafini**

**3. Profa. Dra. Olga Maria Fernandes de Carvalho**

**4. Prof. Dr. Lair Zambon**

**5. Prof. Dra. Ilma Aparecida Paschoal**

**Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 12/12/2003**

## *DEDICATÓRIA*

---

*Para Leticia e Batata,  
meus mais queridos, sempre.*

*Para Noely e Gilberto,  
por tudo de bom que me deram.*

## AGRADECIMENTOS

*Meu maior agradecimento é para os pacientes, que apesar de todo seu sofrimento se dispuseram a colaborar com este estudo, depositando em mim sua confiança.*

*A minha orientadora, Ilma Aparecida Paschoal, parceira e conselheira, que dividiu comigo tanto os bons quanto os momentos de dificuldade. Tenho certeza que a amizade que construímos será um bem para todos os tempos.*

*Ao Noboro, companheiro cuja paciência (oriental) foi definidora na qualidade do meu material.*

*Ao Gerson, por disponibilizar sua experiência e competência no decorrer do nosso projeto.*

*Aos amigos de Pneumologia, em especial à Ana Maria, pelo carinho e amizade.*

*Ao Claudinho (Seabra), pessoa muito especial que, usando de toda sua reserva de bom-humor e amor pela vida, consegue minimizar a agressão dos procedimentos técnicos às vezes utilizados na nossa profissão.*

*Ao Batata, meu querido, pelo amor e paciência nos momentos duros e cheios de ansiedade que sempre permeiam trabalhos como este.*

*“Sua dúvida pode tornar-se uma qualidade (...)  
Peça-lhe provas, examine-a;  
talvez a ache indecisa e embaraçada,  
talvez revoltada. Mas não ceda, exija argumentos.  
Ponha-se a agir assim, atenta e conseqüentemente,  
cada vez,  
e dia virá em que, de destruidora,  
ela se tornará sua melhor colaboradora,  
talvez a mais sábia de quantas cooperam na construção da sua vida”.*

*Rainer Maria Rilke*

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b>	xv
<b>ABSTRACT</b>	xviii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	21
1.1. Insuficiência respiratória crônica .....	22
1.1.1. Insuficiência respiratória crônica obstrutiva .....	26
1.2. Músculo normal e suas variações .....	32
1.2.1. Anatomia .....	32
1.2.2. Classificações das fibras musculares .....	38
1.2.2.1. ATPase miofibrilar: identificação de fibras rápidas e lentas .....	41
1.2.2.2. Atividade oxidativa e atividade glicolítica .....	42
1.2.2.3. Classificação baseada na ATPase .....	44
1.2.2.4. Classificação baseada nas isoformas de cadeia pesada de miosina .....	44
1.2.3. Mutabilidade das fibras .....	46
1.2.3.1. Efeito da estimulação nervosa .....	46
1.2.3.2. Adaptação ao uso aumentado .....	48
1.2.3.3. Adaptação ao uso diminuído .....	49
1.3. Papel da insuficiência respiratória crônica na disfunção muscular .....	51
1.3.1. Perda de peso e hipoxemia .....	56
1.3.2. Inatividade física .....	62
1.3.3. Distúrbios eletrolíticos, envelhecimento, uso de	

corticosteróides, hormônios anabolizantes, hipercapnia, estresse oxidativo, tabagismo .....	63
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>68</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>70</b>
3.1. Indivíduos .....	71
3.1.1. Pacientes .....	71
3.1.2. Grupo controle .....	72
3.2. Métodos .....	73
3.2.1. Avaliação clínica .....	73
3.2.2. Biópsia muscular .....	73
3.2.3. Análise histoquímica .....	74
3.2.4. Análise morfométrica .....	77
3.2.5. Análise estatística .....	77
3.2.5.1. Distribuição das fibras .....	77
3.2.5.2. Morfometria .....	78
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>79</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>86</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>102</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>104</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>122</b>

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

$\mu\text{m}$	Micrômetro
AF	Anticorpo para miosina rápida
AS	Anticorpo para miosina lenta
ATP	Trifosfato de Adenosina
CE	Corticosteróide
cm	Centímetro
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono ou gás carbônico
CVF	Capacidade vital forçada
D	Dalton
DNA	Ácido desoxiribonucleico
dp	Desvio-padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FF	Fibra de contração rápida, sensível à fadiga
FG	Fibra rápida glicolítica
Fint	Fibra de contração rápida, fadiga intermediária
FOG	Fibra rápida oxidativa e glicolítica
FR	Fibra de contração rápida, resistente à fadiga
H <sup>+</sup>	Íon Hidrogênio
HIF	Hypoxia-inducible factor (fator induzido pela hipóxia)
Hz	Hertz
IGF-I	Insuline-like factor-1 (Fator semelhante à insulina-1)
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
IResA	Insuficiência respiratória aguda
IResC	Insuficiência respiratória crônica
kg	Quilograma
m	metro

MHC <sub>2a</sub>	Myosin heavy chain isoform 2a (isoforma 2a da cadeia pesada de miosina)
MHC <sub>2b</sub>	Myosin heavy chain isoform 2b (isoforma 2b da cadeia pesada de miosina) (equivalente a MHC2d)
MHC <sub>2x</sub>	Myosin heavy chain isoform 2x (isoforma 2x da cadeia pesada de miosina)
MHC <sub>lenta</sub>	Myosin heavy chain isoform 1 (isoforma lenta da cadeia pesada de miosina)
mm	milímetros
MmHg	milímetros de Mercúrio
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo ligado ao hidrogênio
nm	nanômetro
O <sub>2</sub>	Oxigênio
°C	Graus Celsius
ODP	Oxigenoterapia domiciliar prolongada
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
Pi	Fosfato inorgânico
RNA	Ácido ribonucleico
S	Fibra de contração lenta, resistente à fadiga
SatO <sub>2</sub>	Saturação de oxigênio
SDH	Succinato desidrogenase
SO	Fibra lentas oxidativa
TNF	Tumour necrosis factor (Fator de necrose tumoral)
TNF- $\alpha$	Tumour necrosis factor- $\alpha$ (Fator de necrose tumoral- $\alpha$ )
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
$\alpha$ -GP	Alfa-glicerofosfato desidrogenase

---

## *LISTA DE TABELAS*

	<i>Pág.</i>
<b>Tabela 1</b> Comparação entre os grupos quanto à distribuição dos tipos de fibras musculares .....	83
<b>Tabela 2</b> Comparação entre os grupos quanto à distribuição dos tipos de fibras musculares (percentual obtido a partir do total de fibras contadas, por tipo, para cada grupo) .....	84
<b>Tabela 3</b> Resultados da análise morfométrica.....	85
<b>Tabela 4</b> Distribuição (%) das fibras musculares nos pacientes (N=8) .....	131
<b>Tabela 5</b> Distribuição (%) das fibras musculares no grupo controle (N=12) .....	131
<b>Tabela 6</b> Distribuição das fibras musculares nos pacientes (N=08); dados referentes às fibras contadas, em números absolutos .....	131
<b>Tabela 7</b> Distribuição das fibras musculares no grupo controle (N=12); dados referentes às fibras contadas, em números absolutos .....	132
<b>Tabela 8</b> Médias das morfometrias por tipo de fibra, por paciente .....	132
<b>Tabela 9</b> Médias das morfometrias por tipo de fibra, por indivíduo do grupo controle .....	132
<b>Tabela 10</b> Dados brutos da análise morfométrica dos pacientes com DPOC .....	133
<b>Tabela 11</b> Dados brutos da análise morfométrica dos indivíduos do grupo controle .....	133

## ***LISTA DE QUADROS***

---

	<b><i>Pág.</i></b>
<b>Quadro 1</b>	Tipos de fibras segundo as técnicas histoquímicas ..... 43
<b>Quadro 2</b>	Composição das unidades motoras ..... 45
<b>Quadro 3</b>	Fatores envolvidos na disfunção da musculatura esquelética na DPOC ..... 67
<b>Quadro 4</b>	Características clínicas e funcionais dos pacientes com DPOC (N=08) ..... 81
<b>Quadro 5</b>	Características clínicas e da função pulmonar dos pacientes com DPOC (N=08) ..... 82
<b>Quadro 6</b>	Comparação entre a significância estatística das duas formas de análise dos dados relativos à distribuição dos tipos de fibras ..... 88
<b>Quadro 7</b>	Anexo 3 - Características clínicas, espirométricas e gasométricas de todos os pacientes biopsiados ..... 129
<b>Quadro 8</b>	Anexo 4 - Características clínicas dos indivíduos do grupo controle ..... 130

## *LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS*

---

		<i>Pág.</i>
<b>Figura 1</b>	Estrutura hierárquica do músculo esquelético .....	33
<b>Figura 2</b>	Regiões do sarcômero .....	34
<b>Figura 3</b>	Sarcômero: contração e relaxamento .....	34
<b>Figura 4</b>	Composição esquemática do filamento de miosina .....	35
<b>Figura 5</b>	Foto com secção de bíceps em três pHs .....	75
<b>Figura 6</b>	Fotomontagem de uma biópsia .....	76

## *LISTA DE ANEXOS*

---

		<i>Pág.</i>
<b>Anexo 1</b>	Termo de consentimento informado .....	123
<b>Anexo 2</b>	Ficha clínica .....	124
<b>Anexo 3</b>	Características clínicas, espirométricas, gasométricas, e radiológicas dos pacientes com DPOC .....	129
<b>Anexo 4</b>	Dados clínicos do grupo controles .....	130
<b>Anexo 5</b>	Tabelas 4, 5, 6 .....	131
	Tabelas 7, 8, 9 .....	132
	Tabelas 10, 11 .....	133

## ***RESUMO***

## **AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DOS MÚSCULOS DOS MEMBROS SUPERIORES EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E HIPOXEMIA CRÔNICA**

Os músculos esqueléticos constituem um dos tecidos no organismo de maior plasticidade e capacidade de adaptação a situações adversas. Um grande número de estímulos é capaz de produzir alterações na massa e na composição dos músculos, com resultados não necessariamente concordantes nas diferentes regiões do esqueleto. Estudos em indivíduos com DPOC demonstraram que os músculos esqueléticos destes pacientes apresentam alterações bioquímicas e estruturais que indicam baixa função aeróbica. Diversos fatores estão envolvidos na gênese desta disfunção muscular, como inatividade física, hipoxemia, perda de peso, inflamação crônica, envelhecimento e uso de algumas drogas, como corticosteróides.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a distribuição dos tipos de fibras musculares e de seu tamanho em biópsias de músculo esquelético de membros superiores de indivíduos portadores de DPOC grave e insuficiência respiratória crônica estável -com pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ )  $\leq 55$  mmHg -, e com índice de massa corpórea (IMC) conservado. Foram realizadas biópsias do bíceps braquial de 08 pacientes e 12 controles. Por meio de análise histoquímica (técnica de ATPase) foram identificados e contados os diversos tipos de fibras (1, 2a e 2b) e a seguir feita a morfometria destas fibras, apenas nos homens.

No grupo dos pacientes, a média de idade foi de 54,8 anos, a média de IMC de 25,9  $\text{kg/m}^2$ , a média de  $\text{VEF}_1$ : 34,7 % do previsto, a média de  $\text{PaO}_2$  de 49,7 mmHg. Houve diferença na distribuição entre as fibras 2a e 2b ( $p < 0,05$ ), sendo que as 2a (oxidativas)

estiveram diminuídas nos pacientes hipoxêmicos, e as 2b (glicolíticas) apareceram aumentadas nestes pacientes. A morfometria mostrou alteração significativa nas fibras 2b ( $p < 0,05$ ), que tiveram área maior nos pacientes comparativamente ao grupo controle.

Nossos achados na composição e morfometria das fibras musculares diferem dos relacionados à desnutrição ou uso de corticosteróides. Situações de extrema inatividade física podem causar modificações musculares semelhantes às encontradas aqui. Como nossos doentes mantinham atividade cotidiana normal, consideramos que o desuso da musculatura não tenha sido um fator preponderante nas mudanças encontradas.

Nossos resultados sugerem uma diferenciação das fibras para àquelas de atividade predominantemente glicolítica, talvez uma adaptação a um ambiente com baixas tensões de oxigênio. A baixa disponibilidade de oxigênio provavelmente precipita uma série de eventos fisiológicos que privilegiam algumas funções vitais em detrimento de outras. Nossa hipótese é que a hipoxemia crônica tenha sido um dos fatores determinantes nas modificações estruturais musculares observadas neste estudo.

## ***ABSTRACT***

**STRUCTURAL EVALUATION OF UPPER LIMB MUSCLES IN  
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
AND CHRONIC HYPOXEMIA**

Skeletal muscle is structurally, metabolically and functionally heterogeneous, with various fiber types occurring in a single muscle. Alterations in muscle mass and composition can be produced by various stimuli, including physical training, immobilization and denervation. Disease can also adversely affect muscle structure and activity. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease has a multifactorial origin, including a reduced amount of exercise that leads to a progressive loss of physical conditioning, aging, hypoxemia, the presence of local and systemic inflammation and the chronic use of drugs such as corticosteroids.

The purpose of this study was to assess the distribution of types of muscle fibers and their size in skeletal muscle biopsies of individuals with severe COPD, stable chronic respiratory failure - PaO<sub>2</sub> lower than 55mmHg - and preserved body mass index. Biceps biopsies were performed in 8 patients and 12 controls. A histochemical study was conducted to identify and count the various types of fiber (1, 2a and 2b). This was followed by the morphometry of these fibers, only in males. Results: the fibers 2a and 2b presented a different distribution in patients compared with controls ( $p < 0.05$ ), with a reduction in number of fibers 2a (oxidative) and an increase of fibers 2b (glycolytic) in hypoxemic patients. A significant increase in area of fibers 2b was demonstrated in patients compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

A low oxygen availability probably precipitates a chain of physiological events aimed at preserving vital functions and restricting others that are not so important. Thus, changes leading to a reduction of muscle oxygen consumption would be expected. This is the main hypothesis of the present study.

Our findings differ from the changes observed in cases of malnutrition, muscle disuse, or chronic use of corticosteroids. The alterations observed here suggested a transformation in the muscle fibers towards a glycolytic metabolism less resistant to fatigue, perhaps an adaptation of the muscle fibers to an environment with low PaO<sub>2</sub> tension.

Leonardo Da Vinci



## ***1. INTRODUÇÃO***

## 1.1. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA CRÔNICA

A capacidade do ser humano de se adaptar à hipoxemia é surpreendente, desde que ela se estabeleça de modo gradual. Pouco se conhece a respeito dos mecanismos dos quais o organismo lança mão para manter a homeostase em situações de hipoxemia crônica grave, quando a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ) situa-se abaixo de 55 mmHg. Provavelmente alguns sistemas orgânicos são mais sensíveis e susceptíveis à diminuição na disponibilidade de oxigênio ( $\text{O}_2$ ), possivelmente havendo uma escala de prioridades para a produção de energia, que preserve algumas funções essenciais em detrimento de outras.

Trabalhos experimentais em condições extremas de baixa pressão, que simulam uma altitude de 8.848 m (exatamente a altura do Monte Everest), mostraram que alterações orgânicas importantes acontecem mesmo com exposições mais curtas a baixas concentrações de  $\text{O}_2$  do que aquelas que se pensava serem necessárias para produzir efeitos considerados típicos da hipoxemia crônica. GREEN e SUTTON (2002) em um destes estudos em câmara de baixa pressão submeteram oito indivíduos saudáveis à descompressão progressiva durante 40 dias, dos quais os sete últimos dias se passaram a uma pressão atmosférica total de 282 mmHg, que resulta em uma fração inspirada de oxigênio de 43 mmHg. Seis dos oito indivíduos foram até o final do experimento e saíram da câmara com um peso corporal 8,9%, em média, a menos do seu peso inicial. A tomografia computadorizada da coxa demonstrou que perda de massa muscular foi o principal evento responsável pela redução de peso nestes pacientes. Outros fatos significativos detectados em biópsias de músculo, realizadas em diferentes patamares de

despressurização, foram a redução da atividade das enzimas do ciclo do ácido cítrico (metabolismo mitocondrial) e a expressiva diminuição das fibras musculares tipo I (oxidativas).

A diminuição gradual no oxigênio disponível para atividades celulares essenciais deve desencadear uma cadeia de eventos ainda pouco conhecida, provavelmente pelo fato de ser ainda pouco investigada. Contribui bastante para esta situação o fato de ser infrequente a abordagem da insuficiência respiratória crônica (IResC) como uma síndrome, na qual vários padrões fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos podem ser identificados.

Doenças pulmonares e extrapulmonares podem levar à incapacidade de manutenção adequada das trocas gasosas, incapacidade essa que eventualmente perdura por meses ou anos. Pacientes nesta situação conseguem encontrar um novo estado de equilíbrio dinâmico e permanecem vivos, apesar das grandes limitações impostas pela doença.

Na maioria das afecções pulmonares que podem evoluir para IResC o principal sintoma costuma ser a **dispnéia**, que inicialmente surge em situações nas quais é necessário aumentar a captação de oxigênio, como, por exemplo, durante o exercício. Tais doenças podem progredir gradativamente, até que o indivíduo apresente dispnéia mesmo ao realizar atividades da vida diária. Pelo caráter evolutivo do acometimento respiratório nestes casos existe uma fase da doença em que o paciente pode ainda não ter insuficiência respiratória durante o repouso (gases sanguíneos normais), situação que ressalta a importância de avaliar tal doente durante a realização de alguma atividade física, como um teste de exercício em esteira ou bicicleta ergométrica, com carga de trabalho crescente, ou então em um teste da caminhada de 6 minutos, no qual se determina a distância percorrida pelo paciente durante este tempo.

Uma história clínica detalhada e um exame físico cuidadoso geralmente são ferramentas suficientes para discernir se os sintomas têm causas pulmonares ou cardíacas. Se esta distinção for difícil, uma avaliação funcional do coração pode ser necessária. Além da anamnese e do exame físico, oximetria de pulso, espirometria e radiograma de tórax são elementos essenciais numa primeira avaliação de um provável portador de IResC com queixas respiratórias.

O diagnóstico de insuficiência respiratória é gasométrico. No entanto, formas não invasivas de avaliação dos gases sanguíneos têm sido cada vez mais aprimoradas e fornecem informações valiosas no acompanhamento de pacientes com IResC. A gasometria arterial é um procedimento bastante doloroso e, embora seja necessário para o diagnóstico de IResC, o seguimento destes doentes pode perfeitamente ser feito com o uso de oximetria não invasiva.

O oxímetro fornece uma estimativa em porcentagem da saturação da hemoglobina com oxigênio ( $SatO_2$ ). Para a interpretação deste valor deve-se ter em mente a curva padrão da ligação da hemoglobina ao oxigênio em diferentes pressões parciais de  $O_2$ : acima de uma  $PaO_2$  de aproximadamente 60 mmHg, a hemoglobina está mais de 90% saturada com oxigênio; a partir deste ponto, grandes aumentos da  $PaO_2$  produzem apenas pequenas variações da  $SatO_2$ . Por outro lado, abaixo de uma  $PaO_2$  de 60 mmHg, pequenas oscilações na  $PaO_2$  promovem grandes variações na saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Esta característica da ligação da hemoglobina ao oxigênio torna o oxímetro pouco apropriado para diagnóstico de insuficiência respiratória aguda, sendo, no entanto, extremamente útil na monitorização da insuficiência respiratória crônica, uma vez que permite avaliar se o

nível de oxigênio no sangue arterial continua próximo do valor basal para determinado paciente.

É importante mencionar que o método apresenta alguma imprecisão em relação à PaO<sub>2</sub> avaliada diretamente no sangue arterial, conforme a faixa de SatO<sub>2</sub> no momento de sua mensuração. Quando a SatO<sub>2</sub> é maior que 90%, o “erro” se situa em torno de 2%; entre 80 e 90% de SatO<sub>2</sub>, próximo a 5%; em níveis de SatO<sub>2</sub> abaixo de 80%, a variação pode chegar a 12%. Algumas situações como hipotermia ou baixa perfusão periférica podem prejudicar ainda mais a exatidão da oximetria de pulso.

A avaliação radiológica do tórax bem como uma espirometria devem ser realizadas em todo possível portador de IResC, esta última a fim de identificar o tipo de defeito funcional presente (obstrução ao fluxo aéreo, restrição ou padrões mistos) e sua gravidade.

Geralmente é possível enquadrar o paciente portador de insuficiência respiratória crônica em uma das seguintes categorias:

- 1) **IResC Obstrutiva:** portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquectasias e bronquiolites.
- 2) **IResC Restritiva:**
  - a) Que cursam com **hiperventilação** (por aumento da frequência respiratória): indivíduos com doenças pulmonares parenquimatosas difusas, tais como pneumonias intersticiais idiopáticas, pneumoconioses fibrogênicas, pneumonias intersticiais associadas às colagenoses.

- b) Que cursam com **hipoventilação**: deste grupo fazem parte os portadores de doenças neurológicas e neuro-musculares; pacientes com deformidades torácicas e com seqüelas extensas de tuberculose; indivíduos com apnéia obstrutiva do sono.
- 3) **IResC por doença vascular pulmonar**: aqui se encaixam os doentes com hipertensão pulmonar primária e outras formas de hipertensão pulmonar pré-capilar, doença veno-oclusiva pulmonar e tromboembolismo pulmonar crônico.

### **1.1.1. Insuficiência respiratória crônica obstrutiva**

A insuficiência respiratória acontece em qualquer situação onde o pulmão não seja capaz de desempenhar suas funções relacionadas à hematose (captação de oxigênio a partir do ar atmosférico e eliminação de gás carbônico do sangue).

Para que as trocas gasosas aconteçam a contento, a renovação do ar alveolar deve ser regular, proporcional à frequência respiratória e adaptada às necessidades do organismo. Esta função, também chamada de ventilação, depende de mecanismos neurais íntegros, músculos contraindo de modo apropriado e com a força necessária, e ainda, conformação torácica normal. Qualquer interferência em algum elemento deste processo pode interromper ou diminuir a renovação do ar dos alvéolos.

Outro aspecto fundamental da hematose é que haja proporção na distribuição de ar e sangue para cada um dos milhões de alvéolos. Falhas nesta proporcionalidade levarão ao aparecimento de alvéolos pouco ou não ventilados, porém perfundidos - defeitos estes denominados efeito *shunt* pulmonar nas alterações relativas, com pouca ventilação e perfusão normal; e *shunt* pulmonar verdadeiro, nas alterações absolutas, com total ausência de ventilação. De modo similar, a perfusão sanguínea nos alvéolos pode estar ausente ou

relativamente diminuída, produzindo as alterações identificadas como efeito espaço morto funcional e espaço morto funcional (WEST, 1996).

Anormalidades na ventilação como as que acontecem em doenças neuro-musculares ou deformidades torácicas, bem como desigualdades na relação ventilação-perfusão, que freqüentemente ocorrem em pacientes com bronquite crônica, podem levar ao desenvolvimento de insuficiência respiratória crônica. Embora cada um dos tipos de IResC leve à instalação de hipoxemia crônica por mecanismos fisiopatogênicos diversos, a baixa disponibilidade de oxigênio provavelmente está envolvida em várias alterações metabólicas e vasculares observadas nestes pacientes.

A progressão do estado de insuficiência respiratória crônica pode resultar no aparecimento, além da hipoxemia, de hipercapnia, e esta, se muito acentuada, impede o uso isolado de oxigênio. Na presença de níveis elevados de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), o uso de oxigênio, especialmente se em altos fluxos (maiores que três l/min), pode piorar a retenção de gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ), levando o paciente eventualmente até a um estado de coma. Pensa-se que os principais mecanismos envolvidos na piora da hipercapnia associada à oxigenoterapia sejam uma diminuição da ventilação global associada à redução do estímulo hipóxico, e uma piora na desigualdade da relação ventilação-perfusão causada pela liberação da vasoconstrição pulmonar hipóxica (MUIR et al., 1996). A importância relativa destes dois eventos – redução da ventilação total ou aumento da ventilação do espaço morto - no aparecimento ou piora da hipercapnia associada à administração de oxigênio ainda não está definida.

As doenças que acometem as pequenas vias aéreas são as causas mais freqüentes de IResC e, dentre elas, pela alta prevalência na população mundial, tem maior importância a

síndrome da DPOC (PAUWELS et al., 2001). Além da DPOC, outras doenças relacionadas às vias aéreas como as bronquectasias e as bronquiolites podem levar à IResC obstrutiva; tais entidades, no entanto, tem sido desde sempre subestimadas em sua relevância clínica devido à escassez de grandes levantamentos relativos à sua prevalência.

A DPOC é a quarta causa de mortalidade no mundo (MURRAY e LOPEZ, 1996). No Brasil, dados do Ministério da Saúde estimam a prevalência do tabagismo em torno de 32% da população geral, o que permite inferir que haja um total de 7,5 milhões de pacientes com DPOC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2000). Informações do Ministério da Saúde indicam que a DPOC foi a doença que teve o maior aumento da mortalidade no país nos últimos 20 anos.

A doença pulmonar obstrutiva crônica se caracteriza pela presença de obstrução ao fluxo aéreo pouco reversível ou irreversível com o uso de broncodilatadores. Esta obstrução é progressiva e associada à presença de inflamação nas pequenas vias aéreas em resposta à inalação de partículas e gases nocivos. O mais importante dos fatores de risco para DPOC é o tabagismo (PAUWELS et al., 2001). O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com queixa de dispnéia, tosse e secreção, expostos a agentes sabidamente envolvidos na patogênese da doença, e se confirma com a realização da espirometria.

Não são todos os fumantes que evoluem para DPOC: estima-se que 10 a 20% deles apresentarão obstrução ao fluxo aéreo compatível com a doença. Na verdade, na maioria dos indivíduos expostos ao tabaco a agressão inflamatória desencadeada pelos agentes inalatórios nocivos limita-se às grandes vias aéreas. Esta inflamação causa metaplasia secretora, que é a alteração responsável pelo sintoma de tosse produtiva, característico da bronquite crônica secretora. A limitação ao fluxo aéreo aparece quando a inflamação atinge

as pequenas vias aéreas, com diâmetro interno menor do que 2mm. Tal processo inflamatório leva à lesão epitelial, substituição de células ciliadas mortas por células secretoras, aumento na quantidade de secreção, prejuízo do transporte muco-ciliar, acúmulo de secreção e colonização bacteriana crônica. A persistência de bactérias no trato respiratório inferior leva à piora da inflamação, o que lesa mais o epitélio. Estes eventos podem continuar se repetindo, num círculo vicioso, ao longo dos anos. Muitos bronquíolos, com a evolução da doença, apresentarão áreas cicatriciais de estenose responsáveis pela obstrução “fixa” observada à prova ventilatória. Este conjunto de alterações caracteriza uma das doenças que faz parte da síndrome da DPOC: a bronquite crônica tabágica.

O paciente com bronquite crônica pode apresentar precocemente alterações nos gases sanguíneos. A hipoxemia é o defeito inicial e principal, e decorre de prejuízo na renovação dos gases em alvéolos que eventualmente dependam, para sua ventilação, de bronquíolos com luz diminuída. Esta situação faz surgir alvéolos com perfusão adequada, porém mal ventilados, caracterizando a presença de “efeito *shunt* pulmonar”, cuja consequência imediata é a redução da concentração de oxigênio no sangue arterial.

A outra doença ligada ao hábito tabágico e que faz parte da DPOC é o enfisema pulmonar. Nos pacientes predominantemente enfisematosos a lesão inflamatória desencadeada pelos agentes tóxicos do cigarro acomete de modo preferencial as paredes alveolares. A destruição de septos alveolares diminui a superfície disponível para as trocas gasosas; no entanto, para que esta diminuição interfira nos gases sanguíneos ela precisa ser muito extensa. A perda simultânea de alvéolos e de rede capilar que acontece quando septos alveolares desaparecem explica a manutenção da proporcionalidade na relação ventilação-perfusão. Estes fatos justificam o achado de gasometrias arteriais praticamente

normais em indivíduos enfisematosos em repouso, apesar de muitos deles apresentarem dispnéia intensa e grande limitação ao fluxo aéreo na prova ventilatória.

A falta de ar referida pelo indivíduo portador de enfisema pulmonar, e objetivamente observada pelo médico tem, neste caso, causas mecânicas. A destruição de septos alveolares leva à perda progressiva de fibras elásticas aí localizadas. A elasticidade diminuída aproxima o desempenho do pulmão daquele que se observa num elástico velho, que tem tamanho muito maior do que o normal e não retorna à posição inicial depois de deformado. A deficiência de recolhimento elástico prejudica em muito a expiração, já que em condições normais a elasticidade é a força motriz do esvaziamento parcial do pulmão. Além disso, o tamanho aumentado do pulmão desloca o diafragma para baixo e impede sua mobilização adequada; nesta situação, a ação do diafragma na ventilação praticamente inexistente, e o paciente fica obrigado a fazer uso da musculatura acessória da ventilação, em especial, dos músculos do pescoço.

Como este doente já tem um grande problema de mecânica ventilatória em repouso, as chances de que ele consiga aumentar a ventilação para a realização de alguma atividade física são mínimas. Qualquer solicitação de aumento da ventilação além daquela necessária no repouso produz queda na pressão parcial de oxigênio quase imediatamente (CÉSAR, 2003). Tal fato pode submeter o indivíduo a uma situação de hipoxemia intermitente crônica, que leva a adaptações particulares (CLANTON e KLAWITTER, 2001).

Com frequência coexistem no mesmo paciente lesões de bronquite crônica obstrutiva e de enfisema. No entanto, na maioria das vezes é possível caracterizar o paciente como predominantemente bronquítico ou enfisematoso.

Dentre todas as doenças pulmonares crônicas que eventualmente evoluem para IResC, a DPOC é a que mais freqüentemente produz esta complicação. Por este motivo, optamos por restringir o nosso estudo aos doentes portadores de DPOC e IResC.

## 1.2. MÚSCULO NORMAL E SUAS VARIAÇÕES

### 1.2.1. Anatomia

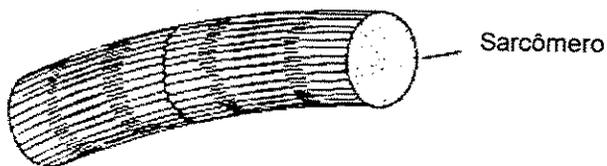
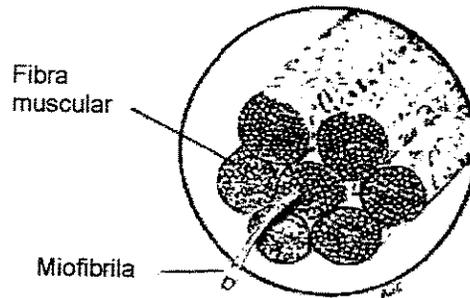
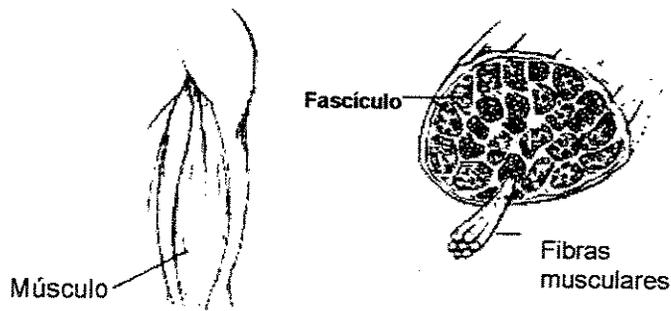
O tecido muscular estriado esquelético normal é constituído por fibras musculares (células) multinucleadas, cujos núcleos localizam-se periféricamente na fibra, e se distribuem ao longo do comprimento da mesma.

As fibras musculares são cilíndricas e seu diâmetro - que varia de 10 a 100  $\mu\text{m}$  - é um dos fatores determinantes da força gerada pelo músculo. Alterações no diâmetro das fibras sugerem que tenha havido mudanças na “taxa de uso” do músculo (LIEBER, 1992). O comprimento da fibra muscular é também bastante variável, sendo fundamental na determinação da velocidade de contração e na distância que a fibra pode encurtar.

O músculo esquelético estriado, como o nome indica, tem um padrão de estriação que se caracteriza pela alternância de faixas claras e escuras ao longo de toda fibra. À microscopia eletrônica pôde-se constatar que as **miofibrilas** citoplasmáticas - filamentos contráteis que preenchem a fibra muscular - são as estruturas que conferem à fibra seu padrão estriado característico. As miofibrilas são subdividas em unidades chamadas **sarcômeros**, considerados as unidades funcionais de contração muscular. Na constituição da miofibrila os sarcômeros ficam arranjados em série, dispostos como em um colar (**figura 1**)<sup>1</sup>.

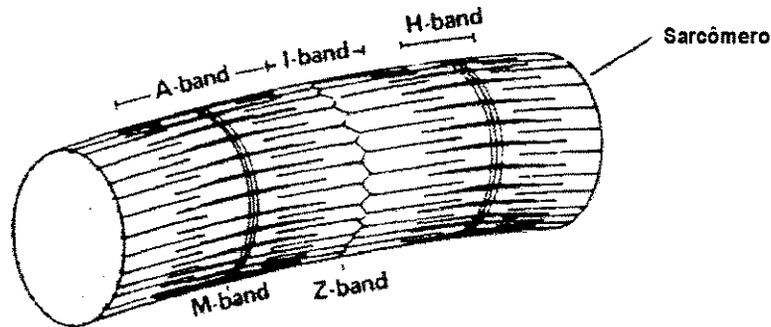
---

<sup>1</sup> As figuras 1,2 3 e 4 foram adaptadas de LIEBER, 1992



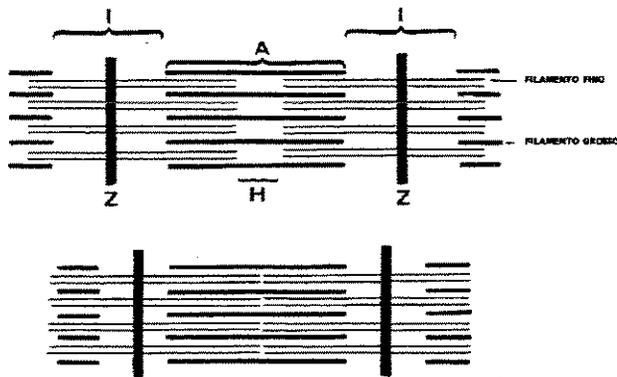
**Figura 1:**  
estrutura  
hierárquica  
do músculo  
esquelético

O sarcômero é composto por filamentos contráteis chamados **miofilamentos**, que nada mais são que grandes polímeros de proteínas. Ao microscópio eletrônico reconhecem-se dois tipos fundamentais de miofilamentos, grossos e finos, que mantêm entre si uma relação espacial constante e característica. Várias regiões do sarcômero têm nomes específicos, como pode ser observado na **figura 2**. Na região central do sarcômero estão os filamentos grossos, que se dispõem entre os filamentos finos.



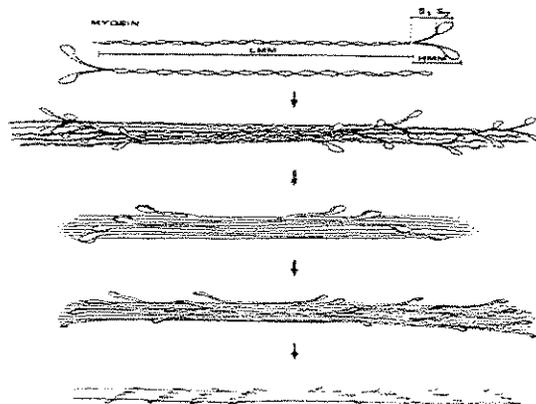
**Figura 2:** Regiões do sarcômero: banda-A: contem os filamentos de miosina; banda-I: contem os filamentos de actina; banda-H: região onde não há sobreposição de filamentos de miosina e actina; banda-Z: linha estreita que sectiona a banda-I; banda-M: faixa estreita e escura no centro da banda-A. A distância entre duas bandas-Z define o comprimento do sarcômero.

São quatro as proteínas que constituem estes filamentos: miosina, actina, tropomiosina e troponina. A interdigitação ativa destes filamentos microscópicos, que são capazes de deslizar uns sobre os outros, é o que produz o encurtamento dos sarcômeros e, conseqüentemente, a contração muscular (**figura 3**).



**Figura 3:** acima, um sarcômero relaxado; abaixo, um sarcômero contraído. Observar que o comprimento do sarcômero (distância entre duas linhas Z) é menor na contração, bem como a banda-I, que diminui. A banda-H desaparece, mas a banda-A permanece igual. Não há diferença no comprimento dos filamentos finos e grossos, mas sim o deslizamento de uns em relação aos outros.

Toda a miosina do músculo está contida no filamento grosso. Esta proteína tem peso molecular de 470.000 Dalton e perfaz 54% do total das proteínas miofibrilares. Cada filamento grosso contém cerca de trezentas moléculas de miosina. Esta molécula é formada por dois componentes principais: a meromiosina leve e a meromiosina pesada. A primeira constitui o esqueleto linear do filamento grosso, e é formada por dois pares de cadeias leves, com 20.000 Dalton cada uma. A meromiosina pesada parte do esqueleto linear formando duas projeções (ou “cabeças”), que surgem em intervalos regulares. Estas “cabeças” da meromiosina pesada são capazes de hidrolisar ATP. À microscopia eletrônica estas “cabeças” aparecem como saliências que ligam o filamento grosso ao filamento fino (figura 4).



**Figura 4:** composição esquemática do filamento de miosina. A molécula de miosina pode ser digerida enzimaticamente em seus fragmentos. Os sub-fragmentos 1 e 2 (S1 e S2) são compostos das regiões da cabeça e pescoço globulares. Juntos, eles compõem a meromiosina pesada, enquanto o resto das moléculas compreende a meromiosina leve.

O filamento fino é composto pelas outras três proteínas: actina, tropomiosina e troponina. A actina compõe o esqueleto do filamento, e é uma proteína globular de peso molecular de aproximadamente 70.000 Dalton.

A miosina tem atividade ATPásica. Na ausência de actina esta atividade é quase indetectável, mas quando filamentos de actina puros são adicionados ao meio, a taxa de hidrólise do ATP aumenta 200 vezes, de modo que cada molécula de miosina decompõe de 5 a 10 moléculas de ATP por segundo. Toda atividade ATPásica da miosina, estimulada pela actina, se localiza no fragmento constituído por uma das cabeças globulares ligada a um par de cadeias leves.

As fibras musculares respondem com contração muscular a estímulos originados no sistema nervoso central, que chegam até elas por meio de fibras motoras eferentes. Estas fibras nervosas, após penetrar nos músculos através do sistema de membranas conjuntivas, ramificam-se muitas vezes, de modo que para cada fibra muscular esquelética existe uma terminação nervosa motora.

A conexão entre a terminação nervosa e o músculo acontece na membrana plasmática (sarcolema), numa região onde há uma depressão que se ajusta à porção terminal do axônio, originando o que se chama de placa motora. Neste local, o axônio apresenta grande quantidade de mitocôndrias e vesículas sinápticas, as quais contêm a acetil-colina – mediador químico da junção mio-neural.

Normalmente há uma diferença de potencial no sarcolema da fibra muscular, de modo que o lado externo é positivo em relação ao interno. Após a liberação de acetilcolina na placa motora ocorre uma despolarização da membrana, devido a um aumento na sua permeabilidade aos íons sódio, potássio e cálcio. A despolarização da fibra muscular em resposta ao estímulo nervoso corre ao longo da membrana e é conduzida até o seu interior pelos tubos T, que são invaginações da membrana celular. A corrente elétrica provoca a liberação de cálcio do interior dos túbulos do retículo sarcoplasmático situados na

proximidade dos tubos T, e este cálcio será utilizado no deslizamento das miofibrilas. Os íons cálcio se difundem e são captados pela troponina, que com esta ligação modifica sua posição espacial, facilitando a ligação da actina com a miosina.

Antes do início da contração, as “cabeças” de miosina encontram-se ligadas ao ATP. Este complexo miosina+ATP é chamado complexo intermediário carregado, e tem uma forte tendência a se ligar à actina. Quando isto ocorre, forma-se o complexo miosina + ATP + actina, denominado complexo ativo, altamente energético porém fugaz, uma vez que o ATP é hidrolisado rapidamente, produzindo ADP, fosfato e energia. Esta energia liberada permite que a “cabeça” da miosina sofra uma torção, puxando o filamento fino sobre o grosso, com conseqüente encurtamento do sarcômero.

A miosina ligada à actina sem ATP forma um complexo com baixo nível energético e muito estável. Este complexo só é rompido quando outro ATP se liga à “cabeça” da miosina, dando início a um outro ciclo, o que ocorre inúmeras vezes durante a contração muscular, havendo, por isto, diversos ciclos de hidrólise de ATP.

As mitocôndrias musculares são as organelas responsáveis pelo fornecimento de energia para todas as atividades realizadas pela célula muscular, como contração muscular, transporte de íons, síntese protéica e reparo celular. A mitocôndria contém as enzimas que atuam na oxidação de precursores de alta energia [NADH] em oxigênio molecular e água. Neste processo grandes quantidades de energia são armazenadas sob a forma de ATP. A densidade de mitocôndrias na célula muscular é extremamente plástica, podendo responder rapidamente ao treinamento físico; sua quantidade é determinante na propriedade de resistência do músculo esquelético, sendo um índice do tipo de atividade muscular: nos

músculos “vermelhos” há maior quantidade de mitocôndrias, enquanto que nos “pálidos” estas organelas são menos freqüentes.

Finalmente, o conceito de **unidade motora** é fundamental para compreensão do comportamento fisiológico do músculo. Os nervos que se distribuem nas 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 e KUGELBERG (1968) demonstraram que as fibras musculares de uma unidade motora eram todas de um mesmo tipo do ponto de vista bioquímico.

### **1.2.2. Classificações das fibras musculares**

Existem diversos tipos de fibras musculares esqueléticas, que têm características anatômicas, bioquímicas e funcionais particulares.

No começo do século dezenove se sabia, a partir da análise visual dos músculos, que as fibras musculares variavam na cor, de um vermelho muito pálido a um vermelho intenso. Uma das primeiras classificações dos músculos foi baseada nesta qualidade, a cor, e os dividiu em “vermelhos” e “brancos”.

À medida que os métodos de estudo dos músculos se tornaram mais sofisticados, ficou evidente que muitas outras qualidades distinguem as fibras musculares, e, conseqüentemente, os músculos entre si. Certos músculos contraíam de modo muito rápido,

enquanto outros eram mais lentos; alguns músculos podiam manter a capacidade de contrair repetidamente com a mesma força por longos períodos, ao passo que outros mostravam sinais de fadiga após curtos intervalos de tempo. No tocante à geração de força, alguns músculos eram capazes de gerar grandes forças, e outros, forças muito menores. Levando-se em consideração estas características os músculos foram classificados como “rápidos” ou “lentos”, “fatigáveis” ou “não fatigáveis”.

O advento da microscopia óptica e das técnicas histoquímicas permitiu a visualização das fibras musculares e sua categorização de acordo com sua aparência após um protocolo específico de coloração.

Detectou-se então um problema: os diferentes esquemas de classificação, com frequência, não se correlacionavam uns com os outros. Além disso, não se sabia se as fibras musculares, ao longo do seu tempo de existência, eram mutáveis, no que tange às diferentes características passíveis de serem avaliadas.

Para o entendimento de qualquer esquema de classificação é necessário compreender o fato de que se trata de um elemento artificial sobreposto a um fenômeno contínuo, que são os diferentes “fenótipos” possíveis de fibras musculares, simplesmente para conveniência de quem tenta apreender o sistema muscular.

A célula muscular, como qualquer outra célula no organismo, necessita de energia para manter suas funções normais. No entanto, diferentemente de outras células orgânicas que só precisam de energia para a manutenção das suas atividades vitais, as fibras musculares têm o papel adicional de prover energia para geração de força. O metabolismo aeróbico é capaz de gerar grandes quantidades de moléculas de ATP a partir da oxidação de

glicose e ácidos graxos na presença de oxigênio, enquanto a fermentação anaeróbica produz muito menos energia.

O método preferencial de produção de energia de uma dada fibra muscular tem sido muitas vezes a principal característica empregada para a sua classificação. Muitos estudiosos do assunto concordam que o esquema de classificação metabólica é bastante útil. Ele permite que se “circule” entre estudos anatômicos e fisiológicos e também que se correlacione os resultados de um tipo de estudo com os achados de outro.

A classificação baseada nas propriedades metabólicas das fibras foi desenvolvida por EDGERTON no final da década de 60 do século XX, de modo iterativo. EDGERTON e colaboradores (GILLESPIE et al., 1970) publicaram inicialmente um estudo que descrevia a quantidade de glicogênio de fibras vermelhas e brancas. Mais tarde, com bases nos seus achados fisiológicos e nos resultados de outros pesquisadores sobre o fato de que músculos de contração rápida não eram sempre “brancos”, o esquema foi estendido para incluir fibras de cor intermediária. Finalmente, fundamentado ainda em estudos seus e de James Peter, nasceu a classificação metabólica (PETER et al., 1972), na qual as fibras foram assim denominadas:

- SO : lentas oxidativas
- FG : rápidas glicolíticas
- FOG : rápidas oxidativas e glicolíticas

No começo dos anos 70 do século XX, BURKE et al. (1971) introduziram critérios padronizados para classificar as unidades motoras tomando por base a velocidade de contração e a resistência à fadiga, especificando os seguintes tipos de unidades motoras:

- S : contração lenta, resistente à fadiga

- FR : contração rápida, resistente à fadiga
- Fint: contração rápida, fadiga intermediária
- FF : contração rápida, sensível à fadiga

Os métodos histoquímicos de processamento do tecido muscular permitem a “visualização” de enzimas e outras substâncias químicas neste tecido. Na classificação metabólica, três propriedades fundamentais das fibras são identificadas: a velocidade de quebra da molécula de ATP, a capacidade oxidativa e a capacidade glicolítica.

#### **1.2.2.1. ATPase miofibrilar: identificação de fibras rápidas e lentas.**

Num exemplo clássico de experimento combinado fisiológico e bioquímico BARANY (1967) mediu a velocidade máxima de contração em vários músculos esqueléticos. Então, por meio de técnicas bioquímicas, isolou a miosina destes músculos e mediu sua atividade ATPásica (a atividade de uma enzima expressa a taxa de produção de unidades ou moles de um produto por unidade de massa da enzima por intervalo de tempo, ou milimoles do produto de degradação do ATP por miligrama de miosina por minuto). BARANY encontrou que a velocidade máxima de contração e a atividade ATPásica eram diretamente proporcionais. Ele demonstrou também que o desempenho da miosina limitava a velocidade de contração do músculo e, deste modo, abriu uma possibilidade de se inferir a velocidade de contração do músculo por meio da atividade da miosina, ou seja, este autor forneceu evidências de uma ligação entre fenômenos bioquímicos e fenômenos fisiológicos.

O ensaio histoquímico para a atividade ATPásica miofibrilar é utilizado para distinguir fibras de contração lenta de fibras de contração rápida, muito embora, em senso estrito não se deva categorizar uma fibra em rápida ou lenta por esta técnica, já que não se está medindo diretamente a velocidade de contração. A miosina hidrolisa ATP durante a geração de força. Pelo fato de a atividade ATPásica da miosina estar diretamente relacionada com a velocidade da contração muscular, medidas da atividade ATPásica podem ser extrapoladas para velocidade de contração muscular.

O ATP é a fonte de energia e o substrato da reação, o fosfato inorgânico (Pi) é o produto da reação e a miosina é a enzima. Do ponto de vista histoquímico o fosfato inorgânico é invisível. Assim, a técnica requer que o fosfato reaja com cálcio, de modo a produzir  $\text{CaPO}_4$ , um precipitado branco. Passos subseqüentes no processo de “coloração” convertem  $\text{CaPO}_4$  em  $\text{CaS}_2$ , que tem uma cor marrom escura, quase preta, muito mais visível e menos solúvel. Deste modo, à medida que o fosfato inorgânico é liberado, um produto marrom escuro é depositado no corte histológico. Fibras rápidas hidrolisam ATP com maior velocidade que fibras lentas. Quando o mesmo intervalo de tempo de reação é garantido para os dois tipos de fibras, fibras rápidas aparecem mais escuras que as fibras lentas.

#### **1.2.2.2. Atividade oxidativa e atividade glicolítica**

O ensaio histoquímico para a enzima mitocondrial succinato desidrogenase (SDH) é capaz de identificar no interior da mitocôndria fibras com alta produção de energia, e, portanto, oxidativas. Elas aparecem na lâmina com um pontilhado púrpura muito intenso,

enquanto as glicolíticas apresentam um pontilhado esparso, pelo fato de possuírem um pequeno número de mitocôndrias.

A demonstração da atividade da enzima alfa-glicerofosfato desidrogenase ( $\alpha$ -GP) funciona como um índice da atividade glicolítica no citoplasma das fibras musculares, e na verdade, não é o índice ideal, já que esta enzima não participa diretamente da seqüência de reações da glicólise. A  $\alpha$ -GP carrega o NADH produzido pela fermentação para o interior da mitocôndria e, teoricamente, quanto mais NADH é produzido maior a atividade da alfa-GPD. Um ensaio mais adequado envolveria uma enzima de atuação direta na glicólise citoplasmática, porém a demonstração de qualquer delas é muito difícil.

No processo de demonstração da atividade da  $\alpha$ -GP as fibras glicolíticas aparecem homogeneamente púrpuras.

Se os três métodos descritos acima forem empregados, as fibras musculares podem ser classificadas em rápidas / lentas, oxidativas / não oxidativas e glicolíticas / não glicolíticas, conforme pode ser observado no quadro abaixo (LIEBER, 1992):

**Quadro 1: Tipos de fibras segundo as técnicas histoquímicas**

<b>Designação do tipo de fibra</b>	<b>Atividade ATPásica (rápida/<i>Fast</i> ou lenta/<i>Slow</i>)</b>	<b>Atividade SDH (Oxidativa)</b>	<b>Atividade da <math>\alpha</math>-GP (Glicolítica)</b>
<b>FG</b>	Alta	Baixa	Alta
<b>FOG</b>	Alta	Alta	Alta
<b>SO</b>	Baixa	Alta	Baixa

### 1.2.2.3. Classificação baseada na ATPase

Este esquema foi proposto por BROOKE e KAISER (1970a) e envolve várias repetições da reação da ATPase em diferentes pHs. Enquanto que, rotineiramente, a reação da ATPase é realizada em condições alcalinas (pH 9.4), no esquema proposto por estes autores a mesma reação é realizada em meios de acidez progressiva (ao redor do pH 4). A técnica determina a sensibilidade da enzima (miosina) ao pH do meio. Acontece que, por razões ainda não muito claras, a miosina de fibras musculares rápidas tem uma sensibilidade ao pH diferente da miosina de fibras musculares lentas. Deste modo, em pH ácido a miosina das fibras **lentas** apresenta uma coloração mais escura que as fibras **rápidas**, enquanto que, em pH alcalino acontece o contrário. Além desta primeira distinção entre fibras rápidas e lentas, as fibras rápidas podem ser subdivididas de acordo com sua sensibilidade ao pH de 4.3 e ao pH de 4.6.

Esta propriedade das fibras permitiu diferenciá-las entre fibras rápidas, denominadas fibras **tipo 2**, e fibras lentas, chamadas fibras **tipo 1**; e ainda entre pelo menos dois subtipos de fibras rápidas, identificadas como **2a** (ou **2A**) e **2b** (ou **2B**). Concluiu-se, indiretamente, que as fibras 2a têm maior capacidade oxidativa que as fibras 2b.

### 1.2.2.4. Classificação baseada nas isoformas de cadeia pesada de miosina

Outra técnica histoquímica classifica os tipos de fibras de acordo com a imunoreatividade de anticorpos específicos para diferentes isoformas de cadeia pesada de miosina (MHC). Existe uma correlação entre as fibras **1**, **2a** e **2b** com a imunoreatividade

para  $MHC_{lenta}$ ,  $MHC_{2a}$  e  $MHC_{2b/d}$ , respectivamente (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999)<sup>2</sup>.

A realização de uma boa técnica de ATPase permite a identificação de até 7 tipos de fibras (puras e híbridas) musculares esqueléticas em humanos (STARON, 1997) e 10 tipos em mamíferos (PETTE e STARON, 1977). A tipificação das fibras musculares realizada desta maneira pode ser correlacionada com as isoformas de miosina que cada um dos tipos apresenta e também com a sua velocidade de contração (BARANY, 1967).

É possível estabelecer uma correspondência entre as diversas formas de classificação mencionadas (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999) que pode ser visualizada no **quadro 2** :

**Quadro 2: composição das unidades motoras**

Esquemas de classificação	Tipos de unidades motoras		
Classificações metabólicas	S	FR	FF
	SO	FOG	FG
Sensibilidade ao pH da ATPase miofibrilar	1	2a	2b
Imunoreatividade dos anticorpos para MHC	$MHC_{lenta}$	$MHC_{2a}$	$MHC_{2b/d}$

<sup>2</sup> Existe uma quarta isoforma de cadeia pesada de miosina, a  $MHC_{2x}$ . Esta isoforma foi identificada no músculo diafragma de ratos e hamsters em modelos experimentais de DPOC. No entanto, a isoforma  $2x$  não foi identificada nem em músculos periféricos (KLITGAARD et al., 1990; LARSSON e MOSS, 1993) nem no músculo diafragma de humanos (LEVINE et al., 1997). Aparentemente os seres humanos expressam apenas três isoformas da cadeia pesada de miosina:  $MHC_{lenta}$ ,  $MHC_{2a}$ ,  $MHC_{2b/d}$ .

### **1.2.3. Mutabilidade das fibras**

Embora as fibras que constituem uma unidade motora sejam do mesmo tipo, dentro dos músculos esqueléticos humanos há uma mistura dos diversos tipos de fibras. Em animais, nos quais os músculos são mais homogêneos quanto ao tipo de fibra, demonstrou-se, através de experimentos de troca de inervação que um músculo de contração lenta passava a rápido se recebesse o nervo de um músculo rápido, e vice-versa (BULLER et al., 1960). O trabalho destes autores foi a base para o conceito que a inervação exerce forte influência sobre o destino de cada fibra muscular.

#### **1.2.3.1. Efeito da estimulação nervosa**

Unidades motoras de músculos lentos são normalmente ativadas de modo mais contínuo e a uma frequência mais baixa do que as unidades motoras dos músculos mais rápidos, e sugere-se que as diferenças entre características mecânicas entre os dois músculos sejam devidas aos diferentes padrões de estimulação de seus motoneurônios.

SALMONS e URKOVA (1969) conseguiram demonstrar que a estimulação a baixa frequência (10Hz), contínua e por tempo prolongado, de músculos rápidos de gatos ou coelhos tem a capacidade de transformar estes músculos em lentos. SRETER<sup>3</sup> et al., citado por DUBOWITZ (1985) mostraram a síntese de cadeias leves de miosina características de músculos lentos - em músculos rápidos, em resposta à estimulação elétrica prolongada e de baixa frequência. PETTE e SCHNNEZ (1977) conseguiram evidenciar, através de

---

<sup>3</sup> SRETER et al., 1973

eletroforese em gel, a coexistência de miosina de tipo rápido e lento (cadeias leves) nas mesmas fibras, durante a transformação através de estimulação prolongada.

Com o emprego de anticorpos marcados com fluoresceína, tanto para miosina rápida (AF) como lenta (AS), RUBINSTEIN et al. (1978) mostraram que, em um músculo rápido de coelho, a maioria das fibras se corava apenas com AF, uma pequena porção com AS e nenhuma fibra se corava com as duas formas de miosina. Depois de estimulação prolongada de 10 Hz, a maioria das fibras se corava com AF e AS e, com o tempo, acontecia uma progressiva diminuição na coloração com AF e um aumento de AS dentro da mesma fibra. Eles concluíram que fibras individuais podem sofrer uma reprogramação e mudar a síntese de AF para AS (miosina rápida para lenta).

Em modelos animais com estimulação nervosa a transformação entre as fibras foi demonstrada passo-a-passo: após o início do estímulo o retículo sarcoplasmático começa a “inchar”, observa-se um aumento da densidade de mitocôndrias, da atividade das enzimas oxidativas e do número de capilares sanguíneos por milímetro quadrado; acontece então um incremento no fluxo sanguíneo e no consumo total de oxigênio, refletindo um acréscimo da atividade metabólica do músculo. Histoquimicamente, estas alterações resultam num aumento da porcentagem das fibras rápidas oxidativas glicolíticas (2a), às custas de diminuição das rápidas glicolíticas (2b). O próximo passo é o incremento das fibras lentas oxidativas (1) (LIEBER, 1992).

Tais modificações metabólicas acontecem mais rapidamente que as alterações observadas na miosina, e sempre de modo a manter um balanço entre as capacidades

oxidativas e glicolíticas. Quando aumenta um tipo de atividade metabólica o outro tende a diminuir, não necessariamente ao mesmo tempo.

### **1.2.3.2. Adaptação ao uso aumentado**

Os efeitos do exercício nos músculos normais são complexos e variáveis, dependendo de muitos fatores, tais como o tipo de exercício (se voltado para aumentar força ou resistência), sua intensidade e duração, o estado de treinamento prévio, o músculo estudado e, possivelmente, as características genéticas do indivíduo.

Sabe-se que com estímulo apropriado, transformações entre os tipos musculares eventualmente ocorrem. Quando o grau de estimulação aplicada é baixo pode haver aumento da capacidade oxidativa sem necessariamente acontecer alteração nos tipos de fibras. No entanto, níveis de exercício muito intensos induzem à conversão das fibras, daquelas rápidas (2) para as lentas (1) (LIEBER, 1992).

Vários tipos de exercício podem produzir modificações na força muscular. O principal mecanismo que leva a um aumento da força é um incremento no tamanho das fibras (hipertrofia), e não no número das mesmas (hiperplasia). Para que uma fibra aumente de tamanho, o nível de tensão imposta à mesma deve ser alto. Se um determinado tipo de fibra sofrerá ou não hipertrofia é um fato que depende de ela ter sido ou não recrutada durante um regime de treinamento específico, e em que grau de intensidade isto ocorreu. Por exemplo, treinamentos de resistência são feitos com estímulos de baixa intensidade, recrutando geralmente fibras SO e FOG. Como as tensões são baixas, acontece pouca variação no tamanho e nenhuma (ou ínfima) alteração na força.

Com levantamento de peso, por outro lado, a maioria das fibras é recrutada em altos níveis de tensão. Como resultado, as fibras musculares hipertrofiam e a força muscular aumenta.

De uma maneira geral pode-se dizer que o músculo esquelético responde ao aumento na taxa de uso tornando-se mais lento, o que significa dizer que ocorre uma transformação das fibras rápidas (2) para as lentas (1). A extensão desta adaptação depende do grau de aumento do uso: na estimulação crônica, pode-se observar uma completa conversão de fibras rápidas para as lentas. Secundariamente ao treinamento com exercício, os resultados dependerão da duração e intensidade do mesmo.

### **1.2.3.3. Adaptação ao uso diminuído**

A imobilização prolongada de fibras musculares em posições de estiramento ou encurtamento pode levar a um aumento ou redução do comprimento destas fibras, respectivamente. O acréscimo no comprimento da fibra esticada cronicamente resulta da síntese de novos sarcômeros (LIEBER, 1992).

Fibras musculares podem diminuir de tamanho se inativas ou quando perdem a inervação. A imobilização pode levar a atrofia de ambos os tipos de fibras, sendo que o tipo que será mais afetado depende de vários fatores, como a composição prévia do músculo e a intensidade da imobilização. Quando a determinação do tamanho das fibras não for clara pela simples inspeção, há necessidade de se medir um certo número de fibras e comparar os resultados obtidos com os dados de controles normais para mesma idade e sexo.

O músculo esquelético responde ao uso diminuído com atrofia muscular, redução na capacidade de gerar força e transformação das fibras lentas (1) para rápidas (2), se a imobilização for drástica e durar tempo suficiente. O aumento da proporção das fibras tipo 2 usualmente se acompanha de aumento na capacidade glicolítica, embora nem sempre haja evidente diminuição na capacidade oxidativa (LIEBER, 1992).

### **1.3. PAPEL DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA CRÔNICA NA DISFUNÇÃO MUSCULAR**

O paciente portador de alguma doença pulmonar crônica pode se tornar em determinado momento da evolução de sua doença limitado para 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.

Nos pacientes com insuficiência respiratória crônica dois fatores são particularmente importantes na gênese da limitação ao exercício: a dispnéia e a disfunção muscular esquelética.

A 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 doenças pulmonares.

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 sensorial de falta de ar, podendo exacerbá-la ou minimizá-la.

A concepção mais aceita atualmente é a 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 quimiorreceptores (centrais e periféricos) e mecanorreceptores (SCHWARTZSTEIN, 1990).

Grande parte dos doentes com DPOC grave sofre com a sensação de dispnéia que os limita progressivamente em suas atividades físicas. Tal limitação passa a ser causa e consequência da gradual deterioração do condicionamento físico que afeta tais pacientes, contribuindo para o surgimento e agravamento da disfunção da musculatura esquelética que ocorre em tais indivíduos.

Vários estímulos veiculados por mecanorreceptores e receptores vagais pulmonares podem gerar ou intensificar a sensação de desconforto respiratório, tais como:

1. Broncoconstricção: está presente em grande parte dos pacientes portadores de DPOC, especialmente nos bronquíticos, e, por si só, pode levar à sensação de dispnéia. As informações sensoriais referentes à obstrução ao fluxo aéreo são, ao menos em parte, enviadas pela via dos aferentes vagais (TAGUCHI et al., 1991).
2. Hiperinsuflação pulmonar e hiper-expansão torácica: situações existentes na maioria dos indivíduos com DPOC, geralmente tanto mais intensas quanto maior o componente de enfisema. Estas alterações levam a um aumento da capacidade residual funcional, com encurtamento dos músculos respiratórios, especialmente do diafragma. Devido a este encurtamento, a capacidade de gerar pressão diminui, e pode surgir a sensação de desconforto respiratório (HAMILTON et al., 1995).

3. Hiperinsuflação dinâmica: resulta da limitação ao fluxo aéreo, característica dos portadores de DPOC. A hiperinsuflação dinâmica gera uma sobrecarga inspiratória, o que demanda de um esforço maior para produzir um dado nível de ventilação (AMERICAN THORACIC SOCIETY/MEDICAL SECTION OF THE AMERICAN LUNG ASSOCIATION, 1999).

4. Fraqueza muscular e fadiga crônica: nos pacientes com fraqueza muscular ou insuficiência mecânica da musculatura respiratória acontece uma desigualdade entre o comando motor e a ventilação efetivamente realizada. Nestes doentes, a capacidade de gerar pressão está diminuída, e a razão entre a pressão produzida e a pressão máxima possível aumenta, o que leva à piora da sensação de dispnéia (KILLIAN e JONES, 1988).

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 obtida pela administração de oxigênio, e nos quais a redução da dispnéia observada foi desproporcional ao decréscimo obtido na ventilação (LANE et al., 1987).

A dispnéia produzida pela hipercapnia também se faz através de aumento no comando motor respiratório, por efeito indireto da  $\text{PaCO}_2$  sobre os quimiorreceptores medulares. Esta ação depende da concentração do íon  $\text{H}^+$  nestes quimiorreceptores, de modo que os pacientes que têm hipercapnia crônica, nos quais o aumento do íon  $\text{H}^+$  está compensado, apresentam menor aumento da resposta ventilatória, e, conseqüentemente, diminuição do desconforto respiratório (CHONAN et al., 1990).

## **Disfunção muscular**

Como já foi dito, os músculos esqueléticos constituem um dos tecidos no organismo de maior plasticidade e capacidade de adaptação a situações adversas. Um grande número de estímulos é capaz de produzir alterações na massa e na composição dos músculos, com resultados não necessariamente concordantes nas diferentes regiões do esqueleto. Esta heterogeneidade estrutural, metabólica e funcional é um dos aspectos mais interessantes deste tecido.

Vários tipos de fibras musculares com características metabólicas e funcionais específicas podem ser identificados em um único músculo, e tais características podem se alterar em resposta a diversos estímulos, como treinamento físico, imobilização e denervação (LIEBER, 1992). Além disto, outras condições orgânicas têm o potencial de produzir modificações musculares.

Estudos em indivíduos com DPOC demonstraram que os músculos esqueléticos destes pacientes apresentam alterações bioquímicas e estruturais que indicam baixa função aeróbica (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; CASABURI, 2000):

- ◆ Aumento na porcentagem das fibras tipo 2 (SATTA et al., 1997; WHITTOM et al., 1998);
- ◆ Diminuição da fração das fibras tipo 1 (JAKOBSSON et al., 1990; SATTA et al., 1997; WHITTOM et al., 1998);

- ◆ Diminuição na densidade dos capilares musculares (JOBIN et al., 1998; WHITTOM et al., 1998);
- ◆ Redução na concentração das enzimas envolvidas nas atividades aeróbicas (JAKOBSSON et al., 1995; MALTAIS et al., 1996);

O ácido láctico 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. Durante o exercício, acidose láctica muscular surge numa situação de menor taxa de “trabalho” nos pacientes com DPOC, comparativamente a indivíduos saudáveis (CASABURI et al., 1991; CASABURI, 2000).

Durante um exercício a um ritmo constante, a captação de oxigênio é similar entre pacientes com DPOC leve a moderado e pessoas saudáveis, embora a cinética desta captação pareça ser mais lenta. Assim, quando um indivíduo com DPOC começa a se exercitar, a necessidade de oxigênio aumenta abruptamente, mas a extração de oxigênio nos capilares musculares e a extração de oxigênio a partir do meio ambiente demoram vários minutos até chegar a um estado de equilíbrio. Este atraso caracteriza uma função aeróbica comprometida (CASABURI, 2000).

A limitação ao exercício que caracteriza o doente com DPOC, ainda que inicialmente seja causada por sintomas respiratórios manifestos quando o indivíduo realiza atividades físicas, leva à progressiva perda de condicionamento físico, a qual também produz alterações na musculatura esquelética (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; CASABURI, 2000; GEA ET AL., 2001A).

Outros fatores importantes envolvidos na gênese desta disfunção muscular são: (a) perda de peso, especialmente às custas de massa magra (SCHOLS et al., 1993); (b) inflamação sistêmica (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; EID et al., 2001; GODOY et al., 1996; SCHOLS et al., 1996; TAKABATAKE et al., 2000b); (c) uso crônico de algumas drogas (como corticosteróides) (Decramer et al., 1996) ; (d) hipoxemia (JAKOBSSON et al., 1990; JAKOBSSON et al., 1995; SAULEDA et al., 1998) ; (e) envelhecimento (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; GEA et al., 2001a; GRIMBY e SALTIN, 1983); (f) distúrbios eletrolíticos (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; KNOCKEL, 1982); (g) alteração nos níveis séricos de alguns hormônios anabolizantes (CASABURI et al., 1996; SEMPLE et al., 1980); (h) estresse oxidativo (COUILLARD et al., 2003; HEUNKS et al., 1999; REID, 2001).

Além do papel individual de cada um destes fatores na disfunção muscular dos pacientes com DPOC, existe uma inter-relação entre eles, que é mais evidente nos indivíduos portadores de IResC.

### **1.3.1. Perda de peso x hipoxemia**

**Perda de peso** pode ser identificada em até 50% dos pacientes com DPOC (Di FRANCIA et al., 1994) e está associada a um aumento da morbidade e mortalidade nestes indivíduos (WILSON et al., 1989). 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 frequência em indivíduos com câncer, insuficiência cardíaca congestiva, SIDA e outras doenças crônicas, entre elas até a DPOC (KOTLER, 2000).

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 (KOTLER, 2000), 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 a massa muscular encontra-se anormalmente diminuída na ausência de perda de peso, situação que pode ocorrer em pacientes com DPOC (SCHOLS et al., 1993). Nestes doentes, tal perda de massa magra, mesmo que não haja perda de peso, está relacionada com piora da sobrevida (MARQUIS et al., 2002; SCHOLS et al., 1998).

Análises da composição corporal de pacientes com caquexia revelam que eles perdem igualmente gordura e massa magra. A perda de massa magra se concentra nos

músculos esqueléticos e reflete diminuição tanto da massa de células como do potássio intracelular, este último em proporção maior do que seria esperado pelo desaparecimento das células, o que indica a existência de um déficit bioenergético. O consumo muscular não pode ser atribuído simplesmente à ingesta alimentar reduzida, e as fibras pálidas (glicolíticas) são mais sujeitas à atrofia do que as vermelhas (oxidativas) (KOTLER, 2000).

A resposta de fase aguda observável na caquexia 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. Em 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, pois se o dano tecidual se autoperpetua, torna-se uma ameaça grave à sobrevivência. Enzimas proteolíticas liberadas por células inflamatórias ou células danificadas causarão ainda mais lesão, fornecendo substrato para a formação de radicais livres e incrementando o estresse oxidativo (KOTLER, 2000).

Uma outra substância envolvida na perda de peso característica da caquexia é a leptina, uma proteína de 167 aminoácidos, com estrutura similar àquela das citocinas. A leptina é um hormônio produzido e secretado pelo tecido adiposo, e normalmente sua quantidade é proporcional à massa gorda presente. Liga-se diretamente a receptores no hipotálamo de modo a interferir na síntese de vários neuropeptídeos que regulam funções neuroendócrinas, ingestão calórica e gasto energético. Parece ter um papel importante no controle de processo inflamatório sistêmico (MARIK, 2000).

Pacientes com apnéia obstrutiva do sono têm níveis altos de leptina (IP et al., 2000), e o tratamento de tal quadro por meio de ventilação não invasiva com pressão positiva induz à queda de seus níveis. CREUTZBERG et al. (2000) detectaram níveis altos de leptina em pacientes internados por descompensação de DPOC, e estes valores tinham correlação com sinais de ativação do sistema TNF-alfa. Nas duas situações, é possível que a hipóxia tenha alguma participação na elevação dos níveis de leptina.

Indivíduos com DPOC apresentam elevação dos níveis séricos de leptina quando comparados com controles normais, havendo uma correlação gravidade-dependente, ou seja, quanto pior o VEF<sub>1</sub>, maior o incremento dos níveis circulantes de leptina (SIN e MAN, 2003). TAKABATAKE et al. (2001) encontraram níveis séricos elevados de leptina em doentes com DPOC quando comparados com controles, porém somente em um sub-grupo de pacientes sem caquexia e com semelhante IMC que o grupo controle. Já outro estudo de TAKABATAKE et al. (1999) com pacientes estáveis portadores de DPOC e sem hipóxia importante, não conseguiu demonstrar aumento de leptina, nem uma relação entre os níveis elevados de TNF-alfa e a leptina. Este hormônio parece contribuir para um pior prognóstico de pacientes com doenças crônicas, como DPOC, porém seu papel é ainda pouco claro.

O hipermetabolismo, definido como um incremento no gasto energético em repouso, é um aspecto fundamental da caquexia mas não da inanição (KOTLER, 2000). SCHOLS et al. (1991a) evidenciaram que pacientes com DPOC grave apresentam um gasto energético em repouso aumentado.

## **Hipoxemia**

A redução na disponibilidade de oxigênio para o funcionamento das mitocôndrias é o resultado final da queda da pressão parcial de oxigênio 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, processo conhecido como apoptose (KROEMER e REED, 2000).

A hipóxia celular desencadeia uma resposta adaptativa multifacetada que é predominantemente mediada por um fator de transcrição heterodimérico, denominado fator sensível à 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- $\alpha$ ) é indetectável. Quando existe hipóxia, esta subunidade HIF-1- $\alpha$  se acumula, através de mecanismos ainda não esclarecidos (KUNG et al., 2000). Nestas condições, acontece a ligação da subunidade HIF-1- $\alpha$  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- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-alfa) 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 (NAGATA, 1997). A hipóxia aumenta a expressão do TNF- $\alpha$  em sistemas celulares experimentais (SCANNELL et al., 1993).

Os genes responsáveis pela síntese de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$  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).

TNF- $\alpha$  e seus receptores estão aumentados em pacientes com DPOC que perdem peso (GODOY et al., 1996). No entanto, a interpretação de análises do sistema TNF- $\alpha$  nestes doentes fica prejudicada, se não se levar em conta a PaO<sub>2</sub> 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 e menor capacidade de exercício (FERREIRA et al., 1998).

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 durante o sono, podendo esta queda na PaO<sub>2</sub> atuar como desencadeante de modificações musculares (SAULEDA et al., 2003). Como foi discutido acima, genes ativados pela hipóxia, por meio de vários mecanismos, inclusive a síntese de TNF- $\alpha$ , podem colaborar para a redução de massa magra no organismo.

### **1.3.2. Inatividade física**

A **inatividade física** produz alterações nos músculos esqueléticos, das quais a mais comum é a atrofia, aparentemente reversível, que pode afetar ambos os tipos de fibras, com uma preferência por aquelas do tipo 1 (AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999). As modificações metabólicas observadas nesta situação são concordantes com as estruturais: detecta-se diminuição da capacidade oxidativa (BOOTH e GOLLNICK, 1983; COYLE et al., 1985; LARSSON e ANSVED, 1985).

Situações drásticas de imobilização podem levar à transformação de um tipo de fibra em outro, usualmente das tipo 1 para tipo 2 (LIEBER, 1992). O tipo e a intensidade de eventuais processos adaptativos dependem da composição prévia do músculo submetido à inatividade, bem como da intensidade da situação de desuso (AMERICAN THORACIC SOCIETY /EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; LIEBER, 1992).

O mecanismo pelo qual o desuso leva à atrofia muscular ainda não está bem esclarecido, mas sabe-se que envolve diminuição da síntese protéica, especialmente das

proteínas miofibrilares, e aumento de sua degradação (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; LIEBER, 1992).

### **1.3.3. Distúrbios eletrolíticos, envelhecimento, uso de corticosteróides, hormônios anabolizantes, hipercapnia, estresse oxidativo, tabagismo**

**Distúrbios eletrolíticos** podem afetar de maneira significativa a função da musculatura esquelética. Várias alterações levam à fraqueza muscular: hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipercalemia, hiponatremia, hipernatremia e hipocloremia (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999). As mais conhecidas como relacionadas às miopatias são a hipofosfatemia e a hipocalemia (KNOCKEL, 1982).

Tanto a hipocalemia quanto a hipomagnesemia podem ocorrer como consequência à terapia com diuréticos (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999). A hipocalemia pode também ser causada ou agravada pelo uso de xantinas,  $\beta$ -agonistas e corticosteróides, drogas freqüentemente utilizadas em portadores de DPOC. Hipocalemia grave pode eventualmente levar à rabdomiólise (KNOCKEL, 1982).

Hipofosfatemia é um achado comum em pessoas com problemas respiratórios, especialmente em exacerbações infecciosas (FISHER et al., 1983), podendo também estar associada à falência respiratória hipercápnica em pacientes com DPOC (FIACCADORI et al., 1990).

Com o **envelhecimento**, observa-se uma progressiva perda da massa muscular acompanhada de diminuição gradual da força muscular. O indivíduo com idade entre 60 e

70 anos apresenta redução entre 25 a 30 % da massa muscular (GRIMBY e SALTIN, 1983). Esta alteração ocorre pela minoração da área seccional das fibras, e pela atrofia predominante das fibras tipo 2 (BROOKS e FAULKNER, 1995). No indivíduo com mais de 70 anos já foi observada redução de 15% na média das áreas transversais das fibras tipo 2 e diminuição de 40% na proporção destas fibras em relação às tipo 1 (GRIMBY et al., 1982).

A miopatia secundária ao uso de **corticosteróides** pode se apresentar de duas maneiras distintas: um quadro agudo, que surge como complicação do uso intravenoso de altas doses de corticosteróides, e , mais comumente, uma miopatia crônica, após longo período de uso de baixas doses de corticosteróides (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999).

A miopatia aguda surge de cinco a sete dias após o uso intravenoso e se caracteriza por fraqueza generalizada; cursa comumente com rabdomiólise, elevação dos níveis de creatinaquinase e presença de mioglobínúria. À biópsia muscular observa-se necrose difusa e atrofia de todas as fibras, e a recuperação pode demorar até mais de seis meses (DECRAMER et al., 1996).

O quadro de miopatia crônica ocorre geralmente após uso continuado de baixas doses de corticosteróides e manifesta-se também pela presença de 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 variabilidade no diâmetro das fibras e atrofia predominante das fibras tipo 2b, com acometimento também das 2a, e, em menor grau das

fibras tipo 1 (DECRAMER et al., 1996). A miopatia crônica secundária ao uso de esteróides ocorre tanto nos músculos esqueléticos como nos respiratórios.

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, o de hormônio de crescimento e os esteróides anabólicos, especialmente a testosterona (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999; CASABURI, 2000).

O hormônio de crescimento é produzido pela hipófise, e embora tenha alguns efeitos por si mesmo sobre os músculos, sua ação se faz principalmente por meio de estimulação ao fígado e outros tecidos a produzirem fatores de crescimento semelhante à insulina.

A testosterona 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 testosterona são menores que em jovens. Estudos preliminares revelam uma prevalência considerável de níveis reduzidos destes hormônios em pacientes com DPOC (CASABURI et al., 1996; SEMPLE et al., 1980).

Embora a **hipercapnia** possa estar presente em pacientes com DPOC e IResC, a maioria dos estudos disponíveis focaliza a hipercapnia associada à insuficiência respiratória aguda. Nesta situação, a retenção aguda de CO<sub>2</sub> leva à acidose intracelular que se correlaciona a uma diminuição no conteúdo de potássio e magnésio (FIACCADORI et al., 1987). Além disto, a acidose muscular intracelular bloqueia a atividade da enzima fosfofrutoquinase, crítica no processo de glicólise - via mais importante para produção de

energia (TRIVEDI e DANFORTH, 1966). Não há, até o momento, estudos quanto à possível influência da retenção crônica de CO<sub>2</sub> sobre o sistema muscular.

**Estresse oxidativo**, provavelmente resultante de uma incapacidade do sistema antioxidante de compensar o incremento na produção de espécies reativas oxidantes, parece ter um papel relevante na disfunção muscular esquelética de pacientes com DPOC (HEUNKS et al., 1999; REID, 2001). Nestes doentes, o exercício pode induzir estresse oxidativo localmente, o que está associado com redução na capacidade muscular para atividades de resistência (COUILLARD et al., 2003).

Em relação ao **tabagismo**, sabe-se que o fumo do cigarro contém muitas substâncias oxidantes, e sua ação na musculatura esquelética deve ser indireta, pelo aumento do estresse oxidativo (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999).

No **quadro 3** estão colocados os fatores que causam alterações tróficas musculares, e o tipo de fibra preferencialmente acometido em cada situação.

**Quadro 3: Fatores envolvidos na disfunção da musculatura esquelética na DPOC**

<b>Fator</b>	<b>Alteração trófica</b>
<b>Hipóxia</b>	Atrofia das fibras tipo 1 Aumento na proporção das fibras tipo 2 e diminuição da proporção das fibras tipo 1
<b>Hipercapnia</b>	Não descrita
<b>Envelhecimento</b>	Atrofia predominante das fibras tipo 2
<b>Desnutrição</b>	Atrofia predominante das fibras tipo 2
<b>Distúrbios eletrolíticos</b>	Não descrita
<b>Inatividade física</b>	Atrofia predominante das fibras tipo 1
<b>Uso crônico de corticosteróides</b>	Atrofia das fibras tipo 2 (principalmente 2b)
<b>Diminuição dos hormônios anabolizantes</b>	Atrofia generalizada
<b>Tabagismo</b>	Não descrita
<b>Inflamação</b>	Não descrita

Leonardo Da Vinci



## ***2. OBJETIVOS***

## **Geral**

Contribuir para o entendimento dos efeitos sistêmicos da doença pulmonar obstrutiva crônica e da hipoxemia crônica por meio do estudo das alterações estruturais no sistema muscular esquelético de pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica.

## **Específicos**

1. Observar se há diferenças na distribuição dos diversos tipos de fibras musculares entre pacientes com DPOC e IResC e os indivíduos do grupo-controle.
2. Avaliar se o tamanho das fibras musculares é igual entre os indivíduos dos dois grupos (casos e controles).

Leonardo Da Vinci



### ***3. CASUÍSTICA E MÉTODOS***

Com o intuito de estudar a relação da hipoxemia com alterações na composição dos músculos esqueléticos avaliamos indivíduos que mantinham níveis de pressão parcial de oxigênio no sangue inferiores a 56 mmHg mesmo em períodos de estabilidade clínica.

A opção pela utilização de um músculo dos membros superiores deveu-se ao fato de que tais grupos musculares estão menos sujeitos às conseqüências da limitação na capacidade de deambulação que afeta os indivíduos portadores de insuficiência respiratória crônica em geral, e os pacientes com DPOC, em particular.

A decisão de escolher indivíduos sem doenças pulmonares como grupo-controle – e não portadores de doenças pulmonares sem hipoxemia - teve como razão evitar a inclusão de pacientes que eventualmente se expusessem a períodos de queda dos níveis de PaO<sub>2</sub>, como durante o sono, ao se exercitar ou em exacerbações de sua doença. Tal situação os submeteria cronicamente a situações de hipoxemia intermitente.

### **3.1. Indivíduos**

#### **3.1.1. Pacientes**

Os participantes deste estudo assinaram previamente ao procedimento um documento (termo de consentimento informado – **anexo 1**), no qual concordavam em ser submetidos à biópsia muscular. O projeto foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Foram selecionados quinze novos pacientes admitidos em seqüência nos ambulatórios da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Todos os indivíduos eram portadores de doenças pulmonares crônicas e

mantinham, mesmo nos períodos de estabilidade clínica, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial  $\leq$  que 55 mmHg ou saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>)  $\leq$  88%, em ar ambiente, em repouso. Tal fato os caracterizava como candidatos ao tratamento de oxigenoterapia domiciliar prolongada.

Foram considerados como critérios de inclusão:

- manutenção de hipoxemia crônica mesmo em períodos de estabilidade clínica;
- padrão espirométrico compatível com DPOC grave (PAUWELS et al., 2001), isto é, relação VEF<sub>1</sub>/CVF  $<$  70 e VEF<sub>1</sub>  $<$  50% do previsto;
- concordância em participar do estudo, bem como assinatura do termo de consentimento informado;
- índice de massa corporal (IMC)  $\geq$  19 e  $<$  que 30;
- não fumar ou ter parado de fumar no mínimo um ano antes do estudo;
- não ser portador de determinadas doenças crônicas, tais como doenças distróficas musculares, doenças neurológicas associadas à hipotrofia muscular, neoplasias, doenças hepáticas, renais ou metabólicas, falência ventricular esquerda;
- não utilizar cronicamente outras drogas potencialmente tóxicas para os tecidos musculares (além de corticosteróides, eventualmente).

### **3.1.2. Grupo controle**

O grupo controle foi obtido a partir de levantamento, no arquivo do Departamento de Anatomia Patológica, de biópsias musculares realizadas no Hospital de Clínicas. Foram

escolhidos doze pacientes sem antecedentes respiratórios – dados obtidos a partir do prontuário médico – que haviam se submetido a uma biópsia do bíceps braquial, cujo laudo fosse normal.

## **3.2. Métodos**

### **3.2.1. Avaliação clínica**

Todos os doentes responderam questionário (**anexo 2**) sobre sintomas, início da doença, medicações em uso, antecedente de tabagismo e antecedentes profissionais. Foram realizados, em todos os pacientes, espirometria, radiograma de tórax, gasometria arterial em ar ambiente, avaliações seriadas de oximetria de pulso, e eletrocardiograma. Em alguns doentes foram feitos exames complementares para o diagnóstico da doença de base, como tomografia de tórax e ecocardiograma. Em todos os indivíduos foi determinado o índice de massa corpórea (IMC).

Os dados clínicos referentes ao grupo controle (sexo, idade, IMC, hábito tabágico), bem como o motivo pelo qual foi realizada a biópsia muscular foram levantados a partir do prontuário médico. Estes indivíduos foram convocados para realização de espirometria e avaliação da SatO<sub>2</sub> em ar ambiente.

### **3.2.2. Biópsia muscular**

Nos pacientes os fragmentos foram retirados do ponto médio do músculo bíceps braquial do membro superior não dominante por médico cirurgião habituado ao

procedimento. Após assepsia e colocação de campos estéreis no local a ser biopsiado, foi feita anestesia local com xilocaína 2% (sem vasoconstrictor). Realizada incisão de 1,5 cm de extensão com dissecação de planos superficiais até a fáscia muscular. Após abertura da fáscia, foi feita biópsia muscular com bisturi frio, sendo retirados três ou quatro fragmentos musculares. Finalizando o procedimento, procedida à sutura da fáscia muscular com fio de nylon 4.0 e curativo compressivo.

As amostras foram orientadas em goma de tragacanto (*Sigma*®) e imediatamente congeladas em isopentano resfriado a  $-110^{\circ}\text{C}$ , mantidas em nitrogênio líquido. Estas permaneceram em *biofreezer* a  $-70^{\circ}\text{C}$  até que se obtivessem todas as biópsias, para posteriores análises.

No grupo controle, as biópsias, que haviam sido realizadas em outra ocasião, e portanto por outro profissional designado para tal, encontravam-se preservadas em *biofreezer* a  $-70^{\circ}\text{C}$  no departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp. Tais amostras foram novamente processadas juntamente com as análises dos fragmentos dos pacientes deste estudo.

### **3.2.3. Análise histoquímica**

O estudo estrutural foi realizado no Instituto de Anatomia do Instituto de Biologia da UNICAMP. As biópsias foram levadas para um criostato a  $-24^{\circ}\text{C}$  onde permaneceram por meia hora antes de serem processadas. Foram obtidos cortes de  $12\mu\text{m}$  de espessura que permaneceram armazenados em *freezer* a  $-40^{\circ}\text{C}$  em caixas acrílicas devidamente vedadas, a fim de serem submetidos às reações histoquímicas. Utilizando-se a técnica de reação da

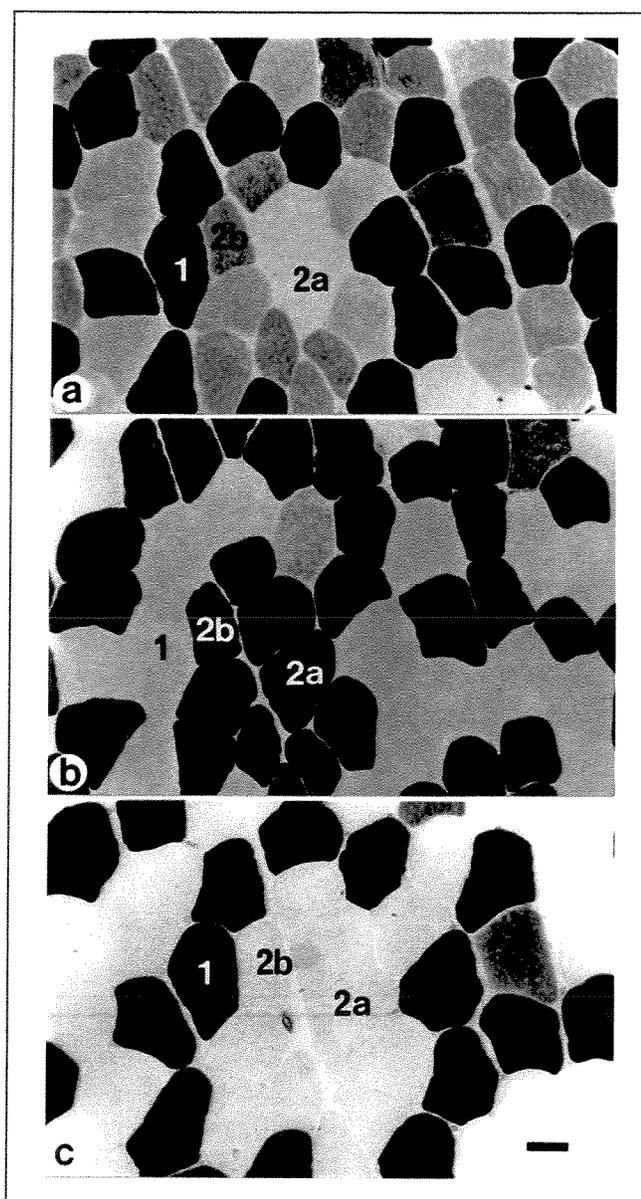
mATPase (myofibrillar adenosine triphosphatase) após pré incubações em pH de 4.3, 4.5 (BROOKE e KAISER, 1970b) e 10.4 (GUTH e SAMAHA, 1970) foram delineados os três principais tipos de fibras (PETTE e STARON, 2000). A nomenclatura aqui utilizada foi:

- Fibras tipo 1
- Fibras tipo 2a
- Fibras tipo 2b

Os cortes de um mesmo indivíduo, com reações nos três pHs, foram montados em uma mesma lâmina para facilitar a análise (figura 5). Fotomontagens das lâminas em pH 4.5 foram feitas através de um fotomicroscópio Nikon (Eclipse-E400) para a contagem do número total e determinação das proporções dos diferentes tipos de fibras musculares (figura 6).

**Figura 5** (ao lado):  
secções transversais do  
músculo bíceps em 3 pHs:  
(a) 4.5; (b) 10.4; (c) 4.3.  
1, 2a e 2b: fibras tipo 1, 2a e  
2b, respectivamente.  
Barra: 50 $\mu$

**Figura 6** (página seguinte):  
Exemplo de fotomontagem de  
uma biópsia em pH 4.5,  
utilizada para identificação e  
contagem das fibras. Serve de  
base para análise  
morfométrica.





### **3.2.4. Análise morfométrica**

Após sua identificação, as áreas das fibras em secções transversais foram calculadas utilizando-se o *software* Image-Pro® (Eclipse-versão 4.0). Foram avaliadas até 50 unidades de cada tipo, escolhidas em campos aleatórios, para todos os indivíduos do sexo masculino (pacientes e controles).

### **3.2.5. Análise estatística**

#### **3.2.5.1. Distribuição de fibras**

Foram realizados dois procedimentos para análise estatística dos dados. Em ambas as situações, primeiramente as fibras musculares foram identificadas e contadas, por tipo e por pessoa. Para o primeiro tratamento estatístico, após a contagem de fibras foram calculadas as proporções de cada um dos três tipos de fibras, por indivíduo. A seguir, foram obtidas as médias e os desvios-padrão dos números relativos de cada um dos tipos de fibra, considerando-se dois grupos: pacientes e controles. Para a comparação entre os grupos, utilizou-se o teste *t de Student* e o teste de Mann-Whitney (não paramétrico).

No segundo procedimento, após a tipificação e contagem das fibras musculares, os valores (em número absoluto de fibras contadas) foram somados dentro de cada tipo de fibra, considerando-se dois grupos: pacientes e controles. A seguir, calculou-se a proporção que a soma de fibras representava no total de fibras, por grupo. Para a comparação entre os grupos, utilizou-se o teste do *qui-quadrado*, com correção de *Yates*.

### 3.2.5.2. Morfometria

Foram obtidas as áreas de cada tipo de fibra para posterior cálculo das médias, por pessoa. A seguir, foram calculadas as médias e os desvios-padrão dessas médias, para cada grupo. Para a comparação entre os grupos, utilizou-se o teste *t de Student*.

As diferenças encontradas foram consideradas estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

Leonardo Da Vinci



## ***4.RESULTADOS***

Foram incluídos quinze pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica (IResC), que mantinham, mesmo nos períodos de estabilidade clínica,  $PaO_2 \leq 55$  mmHg ou saturação de oxigênio ( $SatO_2$ )  $\leq 88\%$  em ar ambiente, em repouso. Destes quinze indivíduos biopsiados, sete foram excluídos: três nos quais a biópsia ficou indisponível e um devido a problemas na congelação da amostra, o que a deixou em condições inadequadas para análise. Os outros três, incluídos inicialmente quando pretendíamos constituir um grupo de pacientes portadores de outras doenças pulmonares crônicas que não o DPOC, mas que apresentassem IResC, foram excluídos no período de análise de dados, quando constatamos que se tratava de número muito pequeno de indivíduos para que fossem analisados separadamente. Estes três pacientes não portadores de DPOC – todos com a relação de  $VEF_1/CVF$  maior que 70 – apresentavam como diagnósticos: fibrose pulmonar (dois deles) e bronquectasias associadas à seqüela de tuberculose (o terceiro).

As características clínicas, espirométricas, gasométricas, detalhes sobre antecedente profissional e tabágico, exames radiológicos e medidas antropométricas destes quinze doentes estão no **anexo 3**.

Assim, foram considerados oito doentes. Os critérios utilizados para definir o indivíduo como portador de DPOC grave foram um quadro clínico compatível com a doença, a evidência espirométrica da relação  $VEF_1/CVF < 70$  e um  $VEF_1 < 50\%$  do previsto (PAUWELS et al., 2001). As características clínicas destes pacientes, como sexo, idade, diagnóstico, índice de massa corpórea (IMC), valores gasométricos, espirometria, antecedente de tabagismo e uso de corticosteróides (CE) estão no **quadro 4**.

O quadro 5 mostra estas mesmas variáveis expressas em média e desvio-padrão. Os parâmetros gasométricos foram obtidos com os pacientes estabilizados clinicamente, em repouso, e em ar ambiente.

A média de idade foi de 54,8 anos. Apenas um paciente apresentava IMC menor que 20, sendo a média de IMC de 25,9 kg/m<sup>2</sup>. A média de VEF<sub>1</sub> em litros foi de 1,0 e em porcentagem do previsto foi de 34,7. Todos os pacientes apresentavam CVF menor que 80% do previsto. As médias de PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> foram 49,7 mmHg e 39,8 mmHg, respectivamente. A SatO<sub>2</sub> média foi 84,9 %. Três pacientes faziam uso de corticosteróide (prednisona por via oral), enquanto cinco não o estavam utilizando.

**Quadro 4: Características clínicas e funcionais dos pacientes com DPOC (N=08)**

	Sexo	Idade (anos)	Tabagismo (AM) *	Diagnóstico	IMC kg/m <sup>2</sup>	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	Sat O <sub>2</sub> (%)	VEF <sub>1</sub> /CVF	VEF <sub>1</sub> (L)	VEF <sub>1</sub> (%)	CVF (%)	CE † (S/N)
1	M	51	30	DPOC	19	48,7	35		61	1,22	43	52	N
2	M	84	135	DPOC	26	47,7	38,2	83,7					S
3	M	50	45	DPOC	28	49,7	51,7	83,2		0,85	33	34	N
4	M	38	12	DPOC	28	50,6	35	86,6	36	1,04	28	62	N
5	F	66	100	DPOC	24	54,4	31,2	89,4	51		49	79	S
6	M	48	17	DPOC	32	51,6	38,4	89	46	1,05	31	55	N
7	M	53	40	DPOC/ Pbmicose	25	52,6	36,2	87,7	59	1,12	41	57	S
8	M	48	10	DPOC	25	42	52,6	75	37	0,64	21	47	N

\* AM: anos/maço

† CE: corticosteróides

**Quadro 5: características clínicas, espirométricas e gasométricas dos pacientes com DPOC (N=08)**

	<b>Média</b>	<b>dp*</b>
<b>Idade (anos)</b>	54,8	14,1
<b>Sexo (M/F)</b>	7/1	
<b>Tabagismo (AM) **</b>	48,6	45,3
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,9	4,0
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	49,7	3,8
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	39,8	8,0
<b>Sat O<sub>2</sub> (%)</b>	84,9	5,0
<b>VEF<sub>1</sub> / CVF</b>	51	12,0
<b>VEF<sub>1</sub> (l)</b>	1,0	0,2
<b>VEF<sub>1</sub> (%)†</b>	34,7	9,8
<b>CVF (%)†</b>	55,1	13,8
<b>CE (S / N)</b>	3/5	

\* dp = desvio padrão

\*\*AM = anos-maço

† valor em percentual do valor previsto

No grupo controle foram avaliadas 12 biópsias musculares, sendo nove de homens e três de mulheres, com média de idade de 44,8 anos. Nenhum dos indivíduos do grupo controle apresentava algum sintoma respiratório. Informações sobre antecedente de tabagismo, motivo da biópsia, drogas em uso na ocasião da biópsia e presença de comorbidades estão no **anexo 4**.

Tanto nas biópsias dos pacientes como naquelas do grupo controle, após a identificação e contagem das fibras musculares, foram calculadas as proporções dos tipos de fibras, por indivíduo; após este cálculo foram obtidas as médias destas proporções, para

ambos os grupos. Os dados brutos referentes aos pacientes e aos indivíduos-controle encontram-se no **anexo 5**, nas **tabelas 4 e 5**, respectivamente.

Os dados dos pacientes foram cotejados com aqueles obtidos nos controles, e os resultados desta comparação podem ser observados no **tabela 1**.

**Tabela 1: Comparação entre os grupos quanto à distribuição dos tipos de fibras musculares**

Tipo de fibra	Casos (N=08)	Controles (N=12)	<i>p</i>	
			<i>Teste t de Student</i>	<i>Teste de Mann-Whitney</i>
<b>1</b>	29,75 % ± 14,88 *	36,65 % ± 8,37 *	0,199	0,28
<b>2a</b>	15,84 % ± 8,72	24,66 % ± 5,35	<b>0,011 **</b>	<b>0,021**</b>
<b>2b</b>	54,41 % ± 19,36	38,69 % ± 11,8	<b>0,036 **</b>	<b>0,045**</b>
<b>Soma</b>	100	100		

\* Valores expressos em médias das proporções e desvio-padrão

\*\*  $p < 0,05$

Pode-se observar que as fibras tipo 2a encontram-se diminuídas e as 2b acham-se aumentadas nos doentes em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ).

Alternativamente, a partir da soma dos dados brutos do número de fibras por tipo, foi calculada a proporção de cada tipo de fibra muscular, por grupo. Tais dados estão nas **tabelas 6** (casos) e **7** (controles), no **anexo 5**, e a comparação entre os grupos consta da **tabela 2**.

**Tabela 2: Comparação entre os grupos quanto à distribuição dos tipos de fibras musculares \***

Tipos de fibras	Casos (N=5248)	Controles (N=20359)	<i>p</i>
<b>1</b>	32,07 %	34,95 %	<b>0,0000941 **</b>
<b>2a</b>	13,76 %	24,95 %	<b>0,0000000 **</b>
<b>2b</b>	54,17 %	40,10 %	<b>0,0000000 **</b>
<b>Soma</b>	100	100	-----

\* Valores correspondentes às proporções obtidas a partir do total de fibras contadas, por tipo, para cada grupo

\*\*  $p < 0,001$

Os valores obtidos neste segundo tipo de análise são similares àqueles observados quando se utilizou a média das proporções por tipo, e por indivíduo (**tabela 1**). Em ambas as situações, é possível verificar diminuição na proporção das fibras tipo 1 e 2a e aumento das 2b nos pacientes, comparativamente ao grupo controle, havendo diferenças na significância estatística.

Para comparação das medidas morfométricas foram considerados somente os indivíduos do sexo masculino (tanto dos pacientes como do grupo controle), a fim de evitar as diferenças existentes entre os tamanhos de fibras musculares nos homens e nas mulheres). Assim, foram analisados sete pacientes e nove controles.

Os dados completos das medidas das áreas seccionais das fibras estão nas **tabelas 8 e 9 (anexo 5)**, onde estão registradas as médias das áreas de cada um dos tipos de fibras, por indivíduo (casos e controles, respectivamente). Da **tabela 3** constam as médias obtidas a partir das médias individuais das medidas das áreas seccionais, por tipo de fibra, para os dois grupos, bem como o *p* encontrado após comparação entre os grupos. Os dados brutos

(média e desvio-padrão das áreas seccionais por indivíduo) encontram-se também no **anexo 5**.

Pode-se observar que as fibras tipo 2b têm maior área nos pacientes hipoxêmicos em relação ao grupo controle, com diferença estatisticamente significante ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 3: Resultados da análise morfométrica \***

<b>Tipo de fibra</b>	<b>Casos (N=07)</b>	<b>Controles (N=09)</b>	<b>p</b>
<b>1</b>	4214,33 ± 745,35 **	4604,66 ± 1774,65 **	0.622
<b>2a</b>	6506,44 ± 24,77,69	5610,40 ± 2376,71	0.475
<b>2b</b>	7377,78 ± 2720,54	4417,08 ± 1687,8	<b>0.018 †</b>

\* Apenas indivíduos do sexo masculino foram considerados

\*\* Valores expressos em média ( $\mu\text{m}^2$ ) e desvio-padrão

†  $p < 0,05$

Leonardo Da Vinci



## ***5. DISCUSSÃO***

Pacientes portadores de DPOC com quadro funcional tão grave quanto os aqui estudados (VEF<sub>1</sub> médio de 34,71% do previsto), ainda que não apresentem hipoxemia em repouso, podem apresentar queda dos níveis de PaO<sub>2</sub> durante o exercício (ENGELEN et al., 2001) e mesmo durante atividades do dia-a-dia. Assim, tais doentes podem estar expostos à hipoxemia intermitente, situação que produz adaptações diferentes daquelas decorrentes da exposição crônica a baixos níveis de PaO<sub>2</sub> (CLANTON e KLAWITTER, 2001; SAULEDA et al., 2003).

Com relação ao comportamento dos níveis gasométricos durante o exercício, em pacientes portadores de DPOC normoxêmicos ao repouso, pode-se mencionar o trabalho de CÉSAR (2003) que demonstrou que tais doentes, diferentemente de indivíduos portadores de insuficiência cardíaca congestiva, apresentam queda dos níveis de saturação de oxigênio durante o esforço físico.

ENGELEN et al. (2001) estudando o metabolismo de aminoácidos durante o exercício, em pacientes com DPOC normoxêmicos em repouso, demonstraram haver liberação de aminoácidos dos músculos esqueléticos destes doentes. Também foi observada uma elevação de lactato após o esforço físico e diminuição dos intermediários do ciclo do ácido carboxílico, o que sugere que as vias glicolíticas estejam sendo mais utilizadas na produção de energia. Tais alterações podem se agravar em doentes hipoxêmicos ou caso haja queda de oxigenação durante o exercício.

Em um trabalho recente, COUILLARD et al. (2003) conseguiram evidenciar que o exercício provoca um aumento no estresse oxidativo no músculo quadríceps femoral de indivíduos com DPOC (normoxêmicos em repouso), sem uma correspondente elevação da atividade anti-oxidante.

No tocante à distribuição dos tipos de fibras musculares nossos achados foram o aumento do número relativo das fibras de metabolismo mais glicolítico (2b) e diminuição na proporção daquelas com perfil metabólico menos glicolítico e mais oxidativo que as 2b, as fibras 2a.

Os dois procedimentos utilizados para a análise estatística dos dados apresentaram resultados concordantes: incremento na proporção das fibras 2b e redução nas 2a. Quando comparamos estas duas maneiras de avaliar os dados, podemos observar que em ambas, as fibras do tipo 1 estiveram diminuídas nos pacientes em relação ao grupo controle. Cotejando as médias dos pacientes *versus* as médias dos controles, a diferença não é estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Se tomarmos por unidade a fibra muscular, modo de análise que aumenta muito o tamanho da amostra (ao invés de 08 pacientes *versus* 12 controles, são comparadas 5.248 fibras dos pacientes contra 20.359 dos controles), a diferença é significativa ( $p < 0,05$ ) (**quadro 6**). É legítimo supor que tal diferença seja uma tendência, que seria confirmada se aumentássemos o número de pacientes estudados.

**Quadro 6: comparação entre a significância estatística das duas formas de análise dos dados relativos à distribuição dos tipos de fibras**

Tipos de fibras	DPOC <i>versus</i> Controles	$p1$ *	$p2$ **
1	D < C	0,187 †	0,0000941 ¶
2a	D < C	0,016 ‡	0,0000000 ¶
2b	D > C	0,023 ‡	0,0000000 ¶

\*  $p1$  referente à comparação entre as médias dos percentuais

\*\*  $p2$  referente à comparação entre as proporções obtidas a partir da soma das fibras, por tipo

†  $p > 0,05$

‡  $p < 0,05$

¶  $p < 0,001$

A transformação das fibras musculares rumo a um perfil metabólico mais glicolítico tem ressonância com diversos autores que realizaram estudos com musculatura esquelética de membros inferiores de pacientes com DPOC, sem hipoxemia em repouso (SATTA et al., 1997; WHITTOM et al., 1998) e com hipoxemia crônica (JAKOBSSON et al., 1990).

SATTA et al. (1997) avaliaram o músculo vasto lateral de pacientes com DPOC sem hipoxemia em repouso e encontraram aumento das fibras 2b ( $p < 0,05$ ) e diminuição das fibras 1 e 2a ( $p > 0,05$ ). Embora os pacientes mantivessem  $PaO_2$  normal tanto em repouso quanto ao se exercitar, eles apresentavam queda da  $SatO_2$  durante o sono, além de diminuição na capacidade de difusão. A proporção de fibras 2b se correlacionou negativamente com os parâmetros difusionais ( $p < 0,05$ ). A hipótese que os autores levantam para explicar seus achados é que a provável exposição intermitente à baixa disponibilidade de oxigênio teria induzido à transformação muscular encontrada, de fibras lentas (oxidativas) para aquelas de contração rápida (glicolíticas).

WHITTOM et al. (1998) , também em um estudo com músculo vasto lateral de indivíduos com DPOC evidenciaram modificação na composição dos tipos de fibras musculares: redução significativa nas fibras tipo 1 e aumento das fibras 2b.

JAKOBSSON et al. (1990) obtiveram biópsias de quadríceps de pacientes portadores de DPOC, com e sem insuficiência respiratória crônica, e as compararam com biópsias musculares de indivíduos saudáveis (controles históricos). A porcentagem de fibras tipo 1 (contração lenta, oxidativas) esteve diminuída nos dois grupos, em comparação com o grupo controle, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de DPOC (com e sem insuficiência respiratória crônica).

Existem trabalhos com achados conflitantes com estes descritos acima. HUGHES et al. (1983) analisaram biópsias de músculos respiratórios e não respiratórios de 43 pacientes portadores de DPOC leve a moderada, submetidos à toracotomia por suspeita de neoplasia. Os autores encontraram atrofia generalizada, sendo esta alteração mais freqüente nas fibras do tipo 2 (os autores não as subdividem em tipos 2a e 2b), que esteve presente em 58% de todos os músculos estudados. O grau de atrofia se correlacionou com a quantidade de perda de peso, e não houve diferença na distribuição dos tipos de fibras. No entanto, não há dados quanto a oximetria ou à gravidade da obstrução ( $VEF_1$ ) dos pacientes incluídos.

No tocante ao estudo da capilaridade muscular, alguns autores encontraram diminuição da densidade dos capilares musculares em pacientes portadores de DPOC, uma alteração também compatível com um estado de baixa atividade oxidativa (JOBIN et al., 1998; WHITTOM et al., 1998).

Estudos metabólicos nos músculos esqueléticos são concordantes com as evidências de adaptações estruturais. Alguns autores encontraram redução na concentração das enzimas envolvidas nas atividades aeróbicas em pacientes com DPOC (JAKOBSSON et al., 1995; MALTAIS et al., 1996). Além disto, portadores de DPOC ao se exercitar apresentam um incremento precoce dos níveis de lactato, mesmo em situações de menor taxa de trabalho. (CASABURI et al., 1991; ENGELEN et al., 2000b; MALTAIS et al., 1996; SUE et al., 1988). A transformação das fibras musculares oxidativas para àquelas de atividade glicolítica pode estar envolvida com o incremento na acidose metabólica que acontece nos doentes com DPOC quando estes se exercitam.

Os músculos respiratórios, como o músculo diafragma e os músculos intercostais também sofrem alterações estruturais e metabólicas. No entanto, parece que tais

anormalidades diferem daquelas detectadas nos músculos esqueléticos das extremidades. LEVINE et al. (1997) avaliaram o músculo diafragma de pacientes portadores de DPOC e observaram um aumento na porcentagem das fibras tipo 1, oxidativas, resistentes à fadiga. Embora os doentes incluídos neste estudo sejam portadores de DPOC grave, com  $VEF_1 = 33 \pm 4$  (% previsto), não há dados relativos ao seu perfil gasométrico. Todas as fibras apresentaram tamanho menor nos pacientes em relação aos controles. As alterações encontradas são semelhantes àquelas descritas em músculos periféricos submetidos a treinamento de resistência (HOWALD et al., 1985).

Com base na aparente diversidade de processos adaptativos que parece ocorrer entre os vários grupos musculares, GEA et al. (2001a) propuseram a “teoria dos compartimentos”, na qual os autores propõem que as alterações seriam diferentes entre cada um dos grupos musculares: membros inferiores, membros superiores e músculos respiratórios. No entanto, apesar do fato que os achados são aparentemente conflitantes entre os membros inferiores e músculos respiratórios, em relação aos membros superiores, não existem muitos dados disponíveis.

GEA et al. (2001b) compararam as características metabólicas do músculo deltóide de pacientes com DPOC (não hipoxêmicos em repouso) com amostras de pacientes saudáveis. Os autores avaliaram a atividade de uma enzima oxidativa (citrato sintase), duas enzimas glicolíticas (lactato desidrogenase e fosfofrutoquinase) e uma enzima relacionada ao uso dos estoques de energia (creatinaquinase). Segundo os resultados obtidos a capacidade oxidativa esteve preservada, ou até mesmo aumentada nos doentes com DPOC em relação aos controles.

SATO et al. (1997) avaliaram biópsias de bíceps braquial de 16 pacientes portadores de DPOC. Dividiram estes indivíduos conforme a porcentagem de peso ideal corporal, e tiveram como principal alteração a presença de atrofia dos dois tipos de fibras, mais evidente nas fibras tipo 2. Não observaram atrofia muscular no grupo controle (com mais que 85% do peso ideal), nem diferença significativa na distribuição das fibras. O grupo com maior perda de peso apresentava também os piores níveis gasométricos. Os autores sugeriram que seus achados tenham sido causados pela hipoxemia crônica, que levaria à atrofia muscular através de uma desordem axonal hipóxica. Tal desordem axonal produziria diferenças no estímulo nervoso e descarga nervosa nas placas mio-neurais, o que teria como consequência a transformação de um tipo para outro de fibra muscular. No entanto, é difícil minimizar os efeitos da emaciação generalizada dos pacientes estudados.

Sabe-se que a depleção nutricional prolongada pode causar reduções significativas na massa muscular, através de diminuição na capacidade de sintetizar proteínas (SCHOLS et al., 1991b). Na musculatura esquelética, os efeitos da desnutrição são mais evidentes nas fibras tipo 2, que ficam atrofiadas (KOTLER, 2000). Conseqüentemente, as fibras tipo 1 ocuparão um volume maior da massa muscular (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999).

Nenhum dos doentes aqui avaliados apresentava algum sinal clínico de desnutrição, sendo que sete tinham um bom índice de massa corpórea (IMC), com valor médio de IMC de 25,9 kg/m<sup>2</sup>.

É fato que há limitações no uso isolado do IMC para avaliação de perda de massa magra, uma vez que doentes com DPOC grave podem apresentar diminuição desta ainda que conservem seu peso corporal (SCHOLS et al., 1993). Dois outros estudos

demonstraram que avaliação da massa magra é um parâmetro mais fidedigno de consumo muscular, além de estar relacionado ao prognóstico e sobrevida de pacientes com DPOC grave (MARQUIS et al., 2002; SCHOLS et al., 1998).

Nos doentes aqui estudados não foi encontrada atrofia muscular, que seria a principal alteração secundária à desnutrição. Além disto, as fibras tipo 2b tiveram área seccional maior nos doentes em relação aos controles. A oposição destes achados aos de SATO et al. (1997) é provavelmente devida ao diferente grau de nutrição entre os pacientes avaliados por ele e aqueles aqui considerados.

Dado o fato que nossos pacientes não apresentavam depleção nutricional óbvia, e que as alterações tipicamente secundárias à desnutrição não foram encontradas aqui, parece improvável que tal fator tenha sido determinante nas diferenças observadas na distribuição e tamanho das fibras musculares.

A diferença de idade entre os grupos estudados é de aproximadamente 10 anos, sendo a média de idade dos pacientes com DPOC de 54,8 anos, e do grupo controle de 44,8 anos. Sabe-se que os efeitos do envelhecimento sobre o musculatura esquelética são mais evidentes após a sexta década, havendo evidências que o envelhecer não altera substancialmente a composição dos tipos de fibras. Quando há modificações, estas geralmente consistem em um aumento na proporção das fibras lentas tipo 1 (KLITGAARD et al., 1990; LARSSON et al., 1979).

Além do fato de que a idade média dos nossos doentes ainda não os predisponha às modificações musculares associadas ao envelhecimento, os achados relativos à distribuição

e tamanho das fibras musculares foram opostos aos que eventualmente ocorrem em indivíduos mais idosos.

À época da biópsia três dos oito pacientes estavam usando corticosteróides. A miopatia induzida por corticosteróides é uma situação bem documentada; no entanto é difícil encontrar pacientes com doença pulmonar em um estado funcional tão grave quanto estes doentes, que não usem ou tenham utilizado tal medicação durante uma exacerbação da sua doença.

DECRAMER et al. (1996) realizaram biópsias musculares em pacientes portadores de DPOC com miopatia crônica induzida por corticosteróides. Os autores encontraram uma maior variabilidade no diâmetro das fibras, com atrofia de todos os tipos de fibras, que afetava principalmente as fibras 2b, e com menor frequência as fibras 2a. Em modelos experimentais, o uso sistêmico de corticosteróides induz à atrofia das fibras tipo 2 (SHEAHAN e VIGNOS, 1969).

Como não encontramos atrofia de quaisquer tipos de fibras, nossos achados não correspondem àqueles descritos como secundários ao uso crônico de baixas doses de corticosteróides.

As alterações aqui encontradas não estão de acordo com aquelas observadas em casos de desnutrição ou uso crônico de corticosteróides. Restam dois fatores importantes que podem produzir modificações semelhantes na composição muscular: o desuso da musculatura esquelética e a hipoxemia crônica.

As conseqüências da inatividade sobre as fibras musculares são bastante conhecidas (LIEBER, 1992). Há uma superposição das alterações comumente descritas nos pacientes

com DPOC (HILDEBRAND et al., 1991; JAKOBSSON et al., 1990) com as modificações secundárias à hipóxia (ITOH et al., 1990) e também com aquelas conseqüentes à inatividade (BOOTH e GOLLNICK, 1983; COYLE et al., 1985; LARSSON e ANSVED, 1985): em todas estas situações observa-se diminuição na capacidade oxidativa, e eventualmente atrofia das fibras tipo 1.

Situações de desuso habitualmente levam à atrofia de ambos os tipos de fibras musculares, embora as tipo 1 sejam as mais susceptíveis (AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 1999). A transformação entre os tipos de fibras conseqüente exclusivamente à inatividade é menos freqüente, podendo ocorrer em condições de imobilização extrema, como em tratamento de fraturas, modelos experimentais de denervação (LIEBER, 1992) ou em membros de pacientes paraplégicos (ANDERSEN et al., 1996). Nestes casos, pode haver uma diferenciação das fibras de contração lenta (tipo 1) para as de contração rápida (tipo 2) (LIEBER, 1992). Períodos prolongados de repouso no leito podem causar atrofia, mas não transformação entre os tipos (LARSSON et al., 1996).

Pacientes com DPOC grave são consideravelmente limitados para o exercício e até em suas atividades diárias. Tal restrição ao exercício afeta primariamente sua capacidade de deambulação, o que traz conseqüências diretas nos membros inferiores.

Avaliação funcional dos membros superiores através de medidas objetivas de força e resistência não foi realizada nos indivíduos deste trabalho. Entretanto, há relatos na literatura de alguns autores que realizaram tal avaliação dos músculos esqueléticos dos membros superiores de portadores de DPOC, e demonstraram que a função deste grupo

muscular parece estar preservada quando comparada à função dos membros inferiores (BERNARD et al., 1998; GOSSELINK et al., 1998).

Embora os doentes aqui estudados relatassem diminuição na sua capacidade de deambulação, que eles atribuíam à dispnéia, todos eram capazes de banhar-se, vestir-se, alimentar-se, carregar pequenos objetos. Com o questionário aplicado no ato de inclusão no estudo (**anexo 2**) foi possível avaliar o nível de atividade cotidiana dos pacientes, e seguramente nenhum deles estava com seus membros superiores em uma situação de inatividade. Assim, parece pouco provável que a inatividade isoladamente tenha determinado as alterações encontradas, que foram principalmente diferenciação entre os tipos de fibras e aumento da área seccional de uma delas. Evidentemente, no entanto, não é possível garantir que nenhum grau de desuso houvesse, e que tal fato não tenha eventualmente colaborado, juntamente com outros fatores – como a baixa disponibilidade de oxigênio - para o surgimento das adaptações encontradas aqui.

Da mesma maneira, não é possível considerar que a hipoxemia crônica e grave que caracterizava estes doentes tenha sido o único fator determinante das transformações ocorridas. No entanto, este fato pode ter tido um papel importante no surgimento de tais alterações.

Situações de baixa disponibilidade de oxigênio provavelmente precipitam uma cadeia de eventos fisiológicos cujo objetivo final seria preservar funções vitais e restringir outras não da mesma importância. Alterações visando uma redução no consumo energético muscular seriam, portanto, esperadas nestas circunstâncias.

Existem evidências que a hipóxia tem um efeito adverso na musculatura esquelética, e que esta ação se produz por vários mecanismos, ora levando à perda de massa muscular, ora produzindo alterações metabólicas e estruturais adaptativas às condições desfavoráveis.

Diversos trabalhos - a maioria feita experimentalmente, através do confinamento de indivíduos em câmaras de baixa pressão, gerando o que se pode denominar de “hipóxia hipobárica” - apontam para uma relação da hipóxia com uma redução da massa muscular esquelética. Esta situação induz à perda de peso, havendo evidências que a altitude limite para manutenção de massa magra situa-se em torno de 5000 m (WESTERTERP, 2001). ROSE et al. (1988) demonstraram que a “hipóxia hipobárica” leva à perda de massa magra, a despeito de manutenção de ingesta calórica adequada.

Em um estudo experimental IIOKA et al. (2002) submeteram ratos à baixas frações inspiradas de oxigênio, colocando-os sob nutrição parenteral e com infusão de IGF-I, que possui efeitos anabólicos. Seus resultados sugeriram que a hipóxia tem uma influência negativa na taxa de ganho de peso corporal.

Existem várias hipóteses para explicar como a “hipóxia hipobárica” pode levar à perda de peso.

No entanto, é fato conhecido que independentemente de haver perda de peso, doentes com DPOC grave apresentam perda de massa magra (SCHOLS et al., 1993).

Vários autores têm se dedicado ao estudo da inter-relação entre consumo muscular, atividade inflamatória e DPOC. EID et al. (2001) detectaram que indivíduos com DPOC grave, peso normal e diminuição da massa magra apresentam níveis sanguíneos aumentados de citocinas pró-inflamatórias [inter-leucina-6 (IL-6), TNF e seus receptores solúveis]. Na mesma linha, SCHOLS et al. (1996) concluíram que há um subgrupo de

doentes com DPOC (com massa magra reduzida) que apresenta níveis elevados de proteínas de fase aguda e de TNF- $\alpha$  solúvel no sangue. GODOY et al. relataram ter encontrado aumento dos níveis séricos de TNF- $\alpha$  e seus receptores em pacientes com DPOC que perdem peso (1996).

Um outro fato provavelmente envolvido na perda de massa magra, e, eventualmente na perda de peso dos doentes com DPOC é o achado de SCHOLS et al. (1991a), que demonstraram que alguns pacientes com DPOC grave apresentam um gasto energético em repouso aumentado, mesmo em períodos de estabilidade.

Juntando estes dois aspectos pode-se dizer que no indivíduo com DPOC estável, além da existência de uma taxa de metabolismo aumentada (SCHOLS et al., 1991a), há sinais da presença de um estado persistente de inflamação sistêmica. A associação destes dois fatores - inflamação crônica e um estado catabólico persistente - deve estar envolvida na gênese nos processos consumptivos musculares.

Os genes reguladores da síntese de algumas citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$  e a IL-1, são sensíveis à queda na tensão de oxigênio. TAKABATAKE et al. (2000a), analisaram os níveis de TNF- $\alpha$  e seus receptores solúveis em pacientes com DPOC, e conseguiram detectar um subgrupo de indivíduos com DPOC e perda de peso nos quais a PaO<sub>2</sub> mais baixa esteve correlacionada com ativação significativamente maior do sistema TNF-  $\alpha$ .

Sabe-se que a hipóxia induz à produção de radicais hiper-reativos. Trabalhos experimentais com ratos (CORBUCCI et al., 1995) e humanos (FIACCADORI et al., 1987) submetidos à hipóxia intermitente demonstraram um aumento da atividade anti-oxidante.

Níveis reduzidos de glutatona (um anti-oxidante) foram encontrados no músculo vasto lateral de pacientes com DPOC, comparados com indivíduos-controle, sugerindo uma susceptibilidade aumentada ao estresse oxidativo (ENGELEN et al., 2000a).

Como já foi dito, o TNF- $\alpha$  é uma citocina relacionada a vários processos celulares, como proliferação, diferenciação e apoptose (NAGATA, 1997). O aumento do estresse oxidativo induzido pela hipóxia também estimula os processos apoptóticos.

Num trabalho recente, AGUSTI et al. (2002) demonstraram que a apoptose do músculo esquelético está aumentada em pacientes com DPOC e IMC menor que 20kg/m<sup>2</sup>. Os autores propuseram que processos apoptóticos estariam envolvidos no surgimento da atrofia muscular observada nos doentes com DPOC. Nas células uninucleadas, o processo apoptótico leva diretamente à morte celular. Nas células multinucleadas, entretanto, pode causar atrofia celular.

Além da atrofia muscular, a hipóxia pode causar alterações na composição muscular. ITOH et al. (1990), em um estudo com animais expostos à “hipóxia hipobárica”, demonstraram que pode haver transformação nas fibras musculares, induzida por diminuição na disponibilidade de oxigênio: os autores encontraram diminuição da proporção das fibras de contração lenta (oxidativas) e aumento daquelas de contração rápida (glicolíticas).

Os mecanismos pelos quais a hipóxia leva à diferenciação de um tipo de fibra muscular em outro ainda não estão muito claros. Pelo que já foi exposto, parece haver evidências que baixas tensões de oxigênio podem interferir na síntese de proteínas, ora levando a um aumento ora à diminuição destas. Além da ação já comprovada na regulação

da síntese de citocinas inflamatórias, é provável que a redução na disponibilidade de oxigênio interfira na síntese e degradação das proteínas musculares.

Já foi demonstrado, passo-a-passo, que alterações metabólicas precedem mudanças estruturais nos músculos esqueléticos (LIEBER, 1992). Existem evidências de que pacientes com DPOC e hipoxemia apresentam alterações metabólicas musculares que privilegiam atividade glicolítica em detrimento da atividade oxidativa. JAKOBSSON et al. (1995) demonstraram haver um aumento da glicólise e diminuição do metabolismo aeróbico em doentes com insuficiência respiratória crônica. Um outro 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 (KWAIST e HAND, 1996).

No tocante à morfometria das fibras musculares aqui avaliadas, observamos um aumento da área seccional das fibras 2b. Grande parte dos trabalhos que fez tal avaliação em pacientes com DPOC encontrou atrofia das fibras musculares (GOSKER et al., 2002; HUGHES et al., 1983; SATO et al., 1997; WHITTOM et al., 1998).

Em um trabalho recente, SAULEDA et al. (2003) estudaram por meio de biópsias do músculo quadríceps femoral pacientes sujeitos à hipóxia cronicamente intermitente, por serem portadores de síndrome de apnéia obstrutiva do sono. O grupo avaliado era normoxêmico em vigília, enquanto mantinha uma saturação de oxigênio noturna média de 82%. A partir do achado de aumento do diâmetro das fibras tipo 2 ( $p < 0,05$ ), os autores questionam se tais alterações não seriam secundárias à hipoxemia intermitente. Para o

nosso conhecimento, este é o único trabalho a descrever aumento de tamanho de um dos tipos de fibras.

Os achados do presente trabalho podem ser resumidos como uma transformação das fibras de contração lenta (1 e 2a) para aquelas de contração rápida (2b). As fibras 2b foram encontradas em maior número relativo e com área seccional aumentada ( $p < 0,05$ ). Ambas alterações podem ser interpretadas como manifestações estruturais das adaptações metabólicas a um ambiente de baixa disponibilidade de oxigênio.

Em um estudo clínico, e sobretudo com pacientes tão complexamente afetados como os aqui avaliados, é praticamente impossível isolar uma única variável como causadora da transformação ocorrida. A hipótese de que a origem das mudanças encontradas seja multi-fatorial é a mais provável, sendo que as reduzidas tensões de oxigênio às quais os doentes estiveram expostos cronicamente, pelas várias vias discutidas anteriormente, podem ter tido um papel determinante.

Leonardo Da Vinci



## **6. CONCLUSÕES**

Foram encontradas diferenças na composição das fibras musculares: as fibras tipo 2a apareceram em menor número relativo e as 2b em maior proporção no grupo dos doentes comparativamente aos controles, com diferença estatisticamente significativa.

No tocante ao tamanho das fibras, as fibras 2b apresentaram maior área seccional nos pacientes em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ).

Leonardo Da Vinci



## ***7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 159:S1-S40, 1999.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/ MEDICAL SECTION OF THE AMERICAN LUNG ASSOCIATION. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. **Am J Respir Crit Care Med**, 159: 321-40, 1999.

ANDERSEN, J.L.; MOHR, T.; BIERING-SORENSEN, F.; GALBO, H.; KJAER, M. Myosin heavy chain isoform transformation in single fibres from m. vastus lateralis in spinal cord injured individuals: effects of long term functional electrical stimulation (FES). **Pflugers Arch**, 431:513-8, 1996.

AGUSTI, A.G.N.; SAULEDA, J.; MIRALLES, C.; GOMEZ, C.; TOGORES, B.; SALA, E.; BATLE, S.; BUSQUETS, X. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 166:485-9, 2002.

BARANY, M. ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. **J Gen Physiol**, 50:197-216, 1967.

BERNARD, S.; LEBLANC, P.; WHITTOM, F.; CARRIER, G.; BELLEAU, R.; MALTAIS, F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 158:629-34, 1998.

- BOOTH, F.W.; GOLLNICK, P.D. Effects of disuse on the structure and function of skeletal muscle. **Med Sci Sports Exerc**, 15:415-20, 1983.
- BROOKE, M.H.; KAISER, K.K. Muscle fibre types: how many and what kind? **Arch Neurology** 23:369-79, 1970a.
- BROOKE, M.H.; KAISER, K.K. Three "myosin adenosine throphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulphidryl dependence. **J Histochem Cytochem** 18:670-2, 1970b.
- BROOKS, S.V.; FAULKNER, J.A. Effects of aging on the structure and function of skeletal muscle. In: Marcel Dekker, **The Thorax**. New York, Ed. CS Roussos, 1995.
- BULLER, A.J.; ECCLES, J.C.; ECCLES, R.M. Differentiation of fast and slow muscles in the cat hindlimb. **J Physiol**, 150:399-416, 1960.
- BURKE, R.E.; LEVINE, D.M.; ZAJAC, F.E.; TSAIRIS, P.; ENGEL, W.K. Mammalian motor units: physiological correlation in three types in cat gastrocnemius. **Science**, 174: 709-12, 1971.
- CASABURI, R.; PATESSIO, A.; IOLI, F.; ZANABONI, S.; DONNER, C.F.;  
WASSERMAN, K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. **Am Rev Respir Dis**, 143: 9-18, 1991.

- 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**, 153: A128, 1996.
- CASABURI, R. Skeletal muscle function in COPD. **Chest**, 117: 267S-270S, 2000.
- CÉSAR, M.C.; CAMELIER, A.; JARDIM, J.R.; MONTESANO, F.T.; TEBEXRENI, A. S.; BARROS, T.L. Novos indicadores auxiliares no diagnóstico diferencial da limitação funcional cardiorrespiratória de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca congestiva. **Arch Bras Cardiol**, 80: 521-5, 2003.
- CHONAN, T.; MULHOLLAND, M.B.; LEITNER, J.; ALTOSE, M.D.; CHERNIAK, N.S. Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. **J Appl Physiol**, 68: 2100-6, 1990.
- CLANTON, T.L.; KLAWITTER, P.F. Physiological and genomical consequences of intermittent hypoxia. Invited review: adaptative responses of skeletal muscle to intermittent hypoxia: the known and the unknown. **J Appl Physiol**, 90:2476-87, 2001.
- CORBUCCI, G.G.; MENICHETTI, A.; COGLIATI, A.; RUVOLO, C. Metabolic aspects of cardiac and skeletal muscle tissues in the condition of hypoxia, ischaemia and reperfusion induced by extra corporeal circulation. **Int J Tissue React**, 17: 219-25, 1995.
- COUILLARD, A.; MALTAIS, F.; SAEY, D.; DEBIGARÉ, R.; MICHAUD, A.; KOEHLIN, C.; LeBLANC, P.; PREFAUT, C. Exercise-induced quadriceps oxidative

stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 167:1664-9, 2003.

COYLE, E.F.; MARTIN, W.H.; BLOOMFIELD, S.A.; LOWRY, O.H.; HOLLOSKY, J.O. Effects of detraining on responses to sub maximal exercise. **J Appl Physiol**, 59:853-69, 1985.

CREUTZBERG, E.C.; WOUTERS, E.F.M.; VANDERHOVEN-AUGUSTIN, I.M.L.; DENTENER, M.A.; SCHOLS, A.M.W.J. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 162:1239-45, 2000.

DECRAMER, M.; BOCK, V.d.; DOM, R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 153:1958-64, 1996.

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**, 150:1453-55, 1994.

DUBOWITZ, V.; SEWRY, C.A.; FITZSIMONS, R.B. **Muscle biopsy - a practical approach**. 2<sup>nd</sup> edition, Eastbourne, East Sussex, England. Baillière Tindall, 1985

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 Psychiatry**, 31:424-33, 1968.

- EID, A.A.; IONESCU, A.A.; NIXON, L.S.; LEWIS-JENKINS, V.; MATTHEWS, S.B.; GRIFFITHS, T.L.; SHALE, D.J. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 164:1414-18, 2001.
- ENGELEN, M.P.K.J.; SCHOLS, A.M.W.J.; DOES, J.D.; DEUTZ, N.E.P.; WOUTERS, E.F.M. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. **Am J Respir Crit Care Med**, 161:98-103, 2000a.
- ENGELEN, M.P.K.J.; SCHOLS, A.M.W.J.; DOES, J.D.; GOSKER, H.R.; DEUTZ, N.E.P.; WOUTERS, E.F.M. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 162:1697-1704, 2000b.
- ENGELEN, M.P.K.J.; WOUTERS, E.F.M.; DEUTZ, N.E.P.; DOES, J.D.; SCHOLS, A.M.W.J. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 163:859-64, 2001.
- 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 body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. **Chest**, 114:19-28, 1998.
- FIACCADORI, E.; DEL CANALE, D.; VITALI, P.; COFFRINI, E.; RONDA, N.; GUARIGLIA, A. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. **Chest**, 92:883-7, 1987.

FIACCADORI, E.; COFFRINI, E.; RONDA, N.; VEZZANI, A.; CACCIANI, G.C.;  
FRACCHIA, C.; RAMPULLA, C.; BORGHETTI, A. Hypophosphatemia in course of  
chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, mechanisms, and relationships with  
skeletal muscle phosphorus content. **Chest**, 97:857-68, 1990.

FISHER, J.; MAGID, M.; KALLMAN, C.; FANUCCHI, M.; KLEIN, L.; MCCARTHY,  
D.; ROBERTS, I.; SCHULMAN, G. Respiratory illness and hypophosphatemia. **Chest**,  
83:504-8, 1983.

GEA, J.G.; OROZCO-LEVI, M.; BARREIRO, E.; FERRER, A.; BROQUETAS, J.  
Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the  
"compartments" theory. **Monaldi Arch Chest Dis**, 56: 214-24, 2001a.

GEA, J.G.; PASTO, M.; CARMONA, M.A.; OROZCO-LEVI, M.; PALOMEQUE, J.;  
BROQUETAS, J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic  
obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J**, 17:939-45, 2001b.

GILLESPIE, C.A.; SIMPSON, D.R.; EDGERTON, V.R. High glycogen content of red as  
opposed to white skeletal muscle fibers of guinea pigs. **J Histochem Cytochem**, 18:552-  
8,1970.

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**, 153:633-7,1996.

GOSKER, H.R.; ENGELEN, M.P.K.J.; van MAMEREN, H.; van DIJK, P.J.; van der VUSSE, G.J.; WOUTERS, E.F.M.; SCHOLS, A.M.W.J. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. **Am j Clin Nutr**, 76: 113-9, 2002.

GOSSELINK, R.; TROOSTERS, T.; DECRAMER, M. Peripheral muscle weakness in upper and lower extremities in COPD patients. **Eur Respir J**, 12:345s, 1998.

GREEN, H.J.; SUTTON, J.R. Operation Everest II : adaptations in human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, 66: 2454-61, 2002.

GRIMBY, G.;DANNESKIOLD-SAMSOE, B.; HVID, K.; SALTIN, B. Morphology and enzymatic capacity in arm and leg muscles in 78-82 year old men and women. **Acta Physiol Scand**, 115:124-34, 1982.

GRIMBY, G.; SALTIN, B. The ageing muscle. **Clin Physiol**, 3:209-18, 1983.

GUTH, L.; SAMAHA, F.J. Procedure for the histochemical demonstration of actomyosin ATPase. **Exp Neurol**, 28:365-7, 1970.

HAMILTON, A.L.; KILLIAN, K.J.; SUMMERS, E.; JONES, N.L. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. **Am J Respir Crit Care Med**, 152: 2021-31, 1995.

HEUNKS, L.M.; VINA, J.; VAN HERWAARDEN, C.L.A.; FOLGERING, H.T.M.; GIMENO, A.; DEKHUIJZEN, P.N.R. Xanthine oxidase is involved in exercise-induced

oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Physiol**, 277: R1697-R1704, 1999.

HILDEBRAND, I.L.; SYLVEN, C.; ESBJONRSSON, M.; HELLSTROM, K.; JANSSON, E. Does chronic hypoxaemia induce transformation of fibre types? **Acta Physiol Scand**, 141:435-9, 1991.

HOWALD, H.; HOPPELER, H.; CLAASSEN, H.; MATHIEU, O.; STRAUB, R. Influences of endurance training on the ultra structural composition of the different muscle fiber types in human. **Pflugers Arch**, 403:369-76, 1985.

HUGHES, R.L.; KATZ, H.; SAHGAL, V.; CAMPBELL, J.A.; HARTZ, R.; SHIELDS, T.W. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung disease. **Respiration**, 44:321-8, 1983.

IIOKA, Y.; TATSUMI, K.; SUGITO, T.; MORIYA, T.; KURIYAMA, T. Effects of insulin-like growth factor on nitrogen balance during hypoxic exposure. **Eur Respir J**, 20:293-9, 2002.

IP, M.S.M.; LAM, K.S.L.; HO, C.; TSANG, K.W.T.; LAM, W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. **Chest**, 118: 580-6, 2000.

ITOH, K.; MORITANI, T.; ISHIDA, K.; HIROFUGI, C.; TAGUCHI, S.; ITOH, M. Hypoxia-induced fibre type transformation in rat hindlimb muscles. **Eur J Appl Physiol** 60:331-6, 1990.

- JAKOBSSON, P.; JORFELDT, L.; BRUNDIN, A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. **Eur Respir J**, 3:192-6, 1990.
- JAKOBSSON, P.; JORFELDT, L.; HENRIKSSON, J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 151: 374-7, 1995.
- JOBIN, J.; MALTAIS, F.; DOYON, J.F.; LeBLANC, P.; SIMARD, P.-M.; SIMARD, A.-A.; SIMARD, C. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. **J Cardiopulm Rehab**, 18:432-7, 1998.
- KILLIAN, K.J.; JONES, N.L. Respiratory muscles and dyspnea. **Clin Chest Med**, 9:237-48, 1988.
- KLITGAARD, H.; ZHOU, M.; SCHIAFFINO, S.; BETTO, R.; SALVIATI, G.; SALTIN, B. Ageing alters the myosin heavy chain composition of single fibres from human skeletal muscle. **Acta Physiol Scand**, 140: 55-62, 1990.
- KNOCKEL, J.P. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. **Am J Med**, 72:521-34, 1982.
- KOTLER, D.P. Cachexia. **Ann Intern Med**, 133:622-34, 2000.
- KROEMER, G.; REED, J.C. Mitochondrial control of cell death. **Nature Med**, 6:513-9, 2000.

- 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**, 6:1335-40, 2000.
- KWAST, K.E.; HAND, S.C. Acute depression of mitochondrial protein synthesis during anoxia: contributions of oxygen sensing, matrix acidification, and redox state. **J Biol Chem**, 271:7313-9, 1996.
- LANE, R.; COCKCROFT, A.; ADAMS, L.; GUZ, A. Arterial saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. **Clin Sci**, 72: 693-8, 1987.
- LARSSON, L.; GRIMBY, G.; KARLSSON, J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. **J Appl Physiol**, 46:451-6, 1979.
- LARSSON, L.; ANSVED, T. Effects of long-term physical training and detraining on enzyme histochemical and functional skeletal muscle characteristics in man. **Muscle & Nerve**, 8:714-22, 1985.
- LARSSON, L.; MOSS, R.L. Maximum velocity of shortening in relation to myosin isoform composition in single fibres from human skeletal muscles. **J Physiol** 472:595-614, 1993.
- LARSSON, L.; LIEBER, R.L.; BERG, H.E.; FRONTERA, W.R. Effects of removal of weight-bearing function on contractility and myosin isoform composition in single human skeletal muscle fibres. **Pflugers Arch**, 432:320-8, 1996.

- LEVINE, S.; KAISER, L.; LEFEROVICH, J.; TIKUNOV, B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med**, 337:1799-806, 1997.
- LIEBER, R.L. **Skeletal muscle structure and function - implications for rehabilitation and sports medicine**. Baltimore, Maryland. Williams & Wilkins, 1992.
- MALTAIS, F.; SIMARD, A.-A.; SIMARD, C.; JOBIN, J.; DESGAGNÉS, P.; LeBLANC, P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. **Am J Respir Crit Care Med**, 153:288-93, 1996.
- MARIK, P.E. Leptin, obesity, and obstructive sleep apnea. **Chest**, 118:569-71, 2000.
- MARQUIS, K.; DEBIGARÉ, R.; LACASSE, Y.; LeBLANC, P.; JOBIN, J.; CARRIER, G.; MALTAIS, F. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 166:809-13, 2002.
- MUIR, J.F.; SIMILOVSKI, T.; DERENNE, J.P. Oxygen therapy during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. In: Ed. Derenne J.P, Whitelaw W.A. & Similovski T. **Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease**. New York, Marcel Dekkerz, 1996.
- MURRAY, C.J.L.; LOPEZ, A.D. Evidence-based health policy-lessons from the Global burden of disease study. **Science**, 274:740-3, 1996.
- NAGATA, S. Apoptosis by death factor. **Cell**, 88:355-65, 1997.

PAUWELS, R.A.; BUILST, A.S.; CALVERLEY, P.M.A.; JENKINS, C.R.; HURD, S.S.  
Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive  
pulmonary disease - NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease  
(GOLD). **Am J Respir Crit Care Med**, 163:1256-76, 2001.

PETER, J.B.; BARNARD, R.J.; EDGERTON, V.R.; GILLESPIE, C.A.; STEMPEL, K.E.  
Metabolic profiles of three types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits.  
**Biochemistry**, 11:2677-733, 1972.

PETTE, D.; SCHNNEZ, U. Coexistence of fast and slow type myosin light chains in single  
fibers during transformation induced by long- term stimulation. **FEBS**, 83:128-9, 1977.

PETTE, D.; STARON, R.S. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. **Int Rev  
Cytol**, 170:143-223, 1977.

PETTE, D.; STARON, R.S. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. **Microsc  
Res Tech**, 50:500-9, 2000.

REID, M. COPD as a muscle disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 164:1101-2, 2001.

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**,  
65:2545-51, 1988.

RUBINSTEIN, N.; MABUCHI, K.; SALMONS, S.; GERGELY, J.; SRETER, F.A. Use of type-specific antimyosins to demonstrate the transformation of individual fibers in chronically stimulated rabbit fast muscle. **J Cell Biology**, 79:252-, 1978.

SALMONS, S.; URKOVA, G. The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. **J Physiol**, 201:535-49, 1969.

SATO, Y.; ASOH, T.; HONDA, Y.; FUJIMATSU, Y.; HIGUCHI, I.; OIZUMI, K. Morphologic and histochemical evaluation of muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. **Eur Neurol**, 37:116-21, 1997.

SATTA, A.; MIGLIORI, G.B.; SPANEVELLO, A.; NERI, M.; BOTINELLI, R.; CANEPARI, M.; PELLEGRINO, M.A.; REGGIANI, C. Fiber types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. **Eur Respir J**, 10:2853-60, 1997.

SAULEDA, J.; GARCIA-PALMER, F.; WIESNER, R.J.; TARRAGA, S.; HARTING, I.; TOMAS, P.; GOMEZ, C.; SAUS, C.; PALOU, A.; AGUSTI, A.G.N. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 157:1413-7, 1998.

SAULEDA, J.; GARCIA-PALMER, F.J.; TARRAGA, S.; MAIMO, A.; PALOU, A.; AGUSTI, A.G.N. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. **Respir Med** 97:804-10, 2003.

- SCANNELL, G.; WAXMAN, K.; KAML, G.J.; IOLI, G.; GATANAGA, T.;  
YAMAMOTO, R.; GRANJER, G.A. Oxygen tension induces a human macrophage cell  
line to release tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors in vitro. **J Surg Res**  
54:281-5, 1993.
- SCHOLS, A.M.W.J.; FREDRIX, E.W.H.M.; SOETERS, P.B.; WESTERTERP, K.R.;  
WOUTERS, E.F.M. Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive  
pulmonary disease. **Am J Clin Nutr**, 54:983-7, 1991a.
- SCHOLS, A.M.W.J.; SOETERS, P.B.; MOSTERT, R.; SARIS, W.H.M.; WOUTERS,  
E.F.M. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**,  
143:1248-52, 1991b.
- SCHOLS, A.M.W.J.; SOETERS, P.B.; DINGEMANS, A.M.C.; MOSTERT, R.;  
FRANTZEN, P.J.; WOUTERS, E.F.M. Prevalence and characteristics of nutritional  
depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. **Am Rev  
Respir Dis**, 147:1151-6, 1993.
- SCHOLS, A.M.W.J.; BUURMAN, W.A.; STAAL-VAN DEN BREKEL, A.J.;  
DENTENER, M.A.; WOUTERS, E.F.M. Evidence of a relationship between metabolic  
derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients  
with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, 51: 819-24, 1996.
- SCHOLS, A.M.W.J.; SLANGEN, J.; VOLOVICS, L.; WOUTERS, E.F.M. Weight loss is  
a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir  
Crit Care Med**, 157:1791-7, 1998.

SCHWARTZSTEIN, R.M.; MANNING, H.L.; WEISS, L.W.; WEIBERGER, S.E.

Dyspnea: a sensory experience. **Lung**, 168:185-99, 1990.

SEMPLE, D'A.P.; BEASTALL, G.H.; WATSON, W.S. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. **Clin Sci**, 58:105-6, 1980.

SHEAHAN, M.G.; VIGNOS, P.J. Experimental corticosteroid myopathy. **Arthritis Rheumatism**, 12:491-7, 1969.

SIN, D.D.; MAN, S.F.P. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. **Thorax**, 58:695-8, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso brasileiro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **J Pneumol**, 26 (supl. 1):S1-S52, 2000.

STARON, R.S. Human skeletal muscle fiber types: delineation, development, and distribution. **Can J Appl Physiol**, 22:307-27, 1997.

SUE, D.Y.; WASSERMAN, K.; MORICCA, R.B.; CASABURI, R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, 94:931-8, 1988.

TAGUCHI, O.; KIKUCHI, Y.; HIDA, W.; IWASE, N.; SATOH, M.; CHONAN, T.; TAKISHIMA, T. Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. **J Appl Physiol**, 71: 2183-90, 1991.

TAKABATAKE, N.; NAKAMURA, H.; ABE, S.; HINO, T.; SAITO, H.; YUKI, H.; KATO, S.; TOMOIKE, H. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 159:1215-9, 1999.

TAKABATAKE, N.; NAKAMURA, H.; ABES, S.; INOUE, S.; HINO, T.; SAITO, H.; YUKI, H.; KATO, S.; TOMIKE, H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, 161:1179-84, 2000a.

TAKABATAKE, N.; NAKAMURA, H.; INOUE, S.; TERASHITA, K.; YUKI, H.; KATO, S.; YASUMURA; TOMIKE, H. Circulating levels of soluble Fas ligand and soluble Fas in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, 94:1215-20, 2000b.

TAKABATAKE, N.; NAKAMURA, H.; MINAMIHABA, O. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. **Am J Respir Crit Care Med**, 163:1314-9, 2001.

TRIVEDI, B.; DANFORTH, W.H. Effects of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. **J Biol Chem**, 10:4110-4, 1966.

WEST, J.B. Pulmonary blood flow and gas exchange. In: Ed. West J.B, **Respiratory physiology: people and ideas**. Oxford, Oxford University Press, 1996.

WESTERTERP, K.R. Energy and water balance at high altitude. **News Physiol Sci**, 16:134-7, 2001.

WHITTOM, F.; JOBIN, J.; SIMARD, P.-M.; LeBLANC, P.; SIMARD, C.; BERNARD, S.; BELLEAU, R.; MALTAIS, F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. **Med Sci Sports Exerc**, 30:1467-74, 1998.

WILSON, D.O.; ROGERS, R.M.; WRIGHT, E.C.; ANTHONISEN, N.R. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**, 139:1435-8, 1989.

Leonardo Da Vinci



## **8. ANEXOS**

**Anexo1**

**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Concordo em participar da pesquisa denominada "Estrutura e função da fibra muscular estriada esquelética em condições de hipoxemia severa e a resposta adaptativa à anaerobiose: estudo antes e após uso de oxigenioterapia prolongada domiciliar".

Serei submetido à biópsia muscular, antes e depois de seis meses do início do uso da suplementação de oxigênio. Este procedimento é feito com todos os cuidados de assepsia necessários, sob anestesia local, seja por agulha de punção-biópsia ou através de pequena incisão (cerca de 1 a 2 cm de extensão) e posterior sutura local.

Estou ciente que existem intercorrências possíveis neste procedimento, como sangramento e dor local, e que serei prontamente atendido pela equipe médica quando necessário.

Esta pesquisa não interferirá em meu tratamento habitual. Continuarei realizando exames periódicos e fazendo uso das medicações costumeiras, independentemente da participação no projeto.

Em caso de qualquer dúvida devo reportar-me ao médico assistente através de um dos telefones fornecidos abaixo ou ao Serviço de Pneumologia do HC a UNICAMP.

Nome: .....

HC: ..... RG: ..... Idade: .....anos

Endereço: .....

..... Telefone p/ contato:.....

Campinas, ...../...../.....

Assinatura do paciente: .....

Assinatura do médico responsável: .....

Telefones para contato com equipe médica: 7887753 ou 2891217 ou 2875655.

## Anexo 2

### FICHA CLÍNICA

#### IDENTIFICAÇÃO

1. Nome: \_\_\_\_\_  
2. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_ Paciente nº: \_\_\_\_\_  
3. Idade: \_\_\_\_\_ anos Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
4. Altura: \_\_\_\_\_ cm Peso: \_\_\_\_\_ kg IMC: \_\_\_\_\_ Prega cutânea: \_\_\_\_\_  
5. Endereço: \_\_\_\_\_  
Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_  
6. Telefone: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Recados com: \_\_\_\_\_

#### DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS

7. Diagnóstico pulmonar/tempo de duração da doença: \_\_\_\_\_  
7.1 DPOC  7.2 Fibrose pulmonar  7.3 Bronquectasias   
7.4 Hipoventilação alveolar  7.5 Doenças da circulação pulmonar   
7.6 SAOS  7.7 Deformidade da caixa torácica  7.8 Outros   
8. Diagnóstico (s) pulmonar (es) associado (s): \_\_\_\_\_  
9. Diagnóstico (s) extrapulmonar (es): \_\_\_\_\_  
10. Oxigenioterapia: 10.1. Início : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
10.2. Tipo : 10.2.1 Concentrador  10.2.2. Cilindro  10.2.3. Líquido   
10.3. Tempo de uso diário:  
10.3.1. 24hs/dia  10.3.2. 14 a 18 hs/dia  10.3.3. Noturno  10.3.4. Intermitente   
10.4. Fluxo: \_\_\_\_\_ l/min (dia) \_\_\_\_\_ l/min (noite) \_\_\_\_\_ l.min (p/  
deambular)  
10.5. Via utilizada: 10.5.1. Catéter nasal  10.5.2. Máscara  10.5.3. Transtraqueal   
10.6. Indicação: 10.6.1. Hipoxemia  10.6.2. Não hipoxemia  (\_\_\_\_\_  
10.7. Uso correto: 10.7.1. Sim  10.7.2. Não   
11. Tabagismo: 11.1. Tempo: \_\_\_\_\_ anos/maço 11.2. Parou há \_\_\_\_\_ anos  
11.3. Nunca fumou   
12. História profissional: \_\_\_\_\_

#### 13. Drogas em uso:

- 13.1. Corticóide sistêmico  13.2. Corticóide inalatório  13.3. Xantinas   
13.4.  $\beta$  agonistas inalatórios  13.5.  $\beta$  agonistas sistêmicos  13.6. Diuréticos   
13.7. Antileucotrienos  13.8. Outros \_\_\_\_\_

#### 14. Sinais de *cor pulmonale*:

- 14.1. Edema de MMII: 14.1.1. Sim  14.1.2. Não

- 14.2. Edema de outro local : 14.2.1 Sim  14.2.2 Não   
 14.3. Ascite: 14.3.1. Sim  14.3.2. Não   
 14.4. Sinais no ECG:  
 14.4.1. Onda P > 0,2 em D2, D3, aVF 14.4.1.1 Sim  14.4.1.2 Não   
 14.4.2. S profundo em V1 e V2 14.4.2.1 Sim  14.4.2.2 Não   
 14.4.3. Desvio de eixo cardíaco > 90 °: 14.4.3.1 Sim  14.4.3.2 Não   
 14.4.4. Relação R/S < 1 em V5 e V6: 14.4.4.1 Sim  14.4.4.2 Não   
 15. Gasometria arterial em repouso:

DATA					
Ph					
PaO2					
PaCO2					
HCO3					
BE					
Saturação O2					
FiO2					

16. Teste de caminhada: data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 16.1 Saturação em repouso: \_\_\_% 16.2. Após esforço: Sat.: \_\_\_%  
 16.3. Distância percorrida: \_\_\_ metros 16.4. Tempo decorrido: \_\_\_ minutos.  
 17. Hematimetria:

	Inicial (pré-OTPD)	Após início da OTPD			
DATA					
Hb (mg%)					
Ht (%)					

- 18 Bioquímica:  
 18.1. Uréia: \_\_\_ mg% (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) 18.2 Creatinina: \_\_\_ mg%(\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  
 18.3. Ác. úrico \_\_\_ U/L (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) 18.4. Clearance creatinina: \_\_\_%(\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  
 18.5. Ác. úrico na urina: \_\_\_ U/L (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) 18.6. CPK: \_\_\_ U/L (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  
 18.7. LDH: \_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) 18.8. Sódio: \_\_\_ mEq/ml (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  
 18.9. Potássio: \_\_\_ mEq/ml (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) 18.10. Lactato: \_\_\_ mM (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  
 19. Ventriculografia:

DATA	/ / (inicial)	/ / (tempo de OTPD:.....)	/ / (tempo de OTPD:.....)
Fração de ejeção do VD			
Fração de ejeção do VE			

20. Ecocardiograma:

DATA	/ / (inicial)	/ / (tempo de OTPD:.....)
PAP estimada		

Outros achados		
----------------	--	--

21. Espirometria

DATA		
CVF (%)		
VEF <sub>1</sub> (%)		
VEF <sub>1</sub> pós-BD (%)		
VEF <sub>1</sub> /CVF		
FEF <sub>25-75%</sub>		

22. Radiograma de tórax: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

22.1. Sinais de hipertensão pulmonar

22.1.1. Aumento da art. pulmonar direita > 1,6 cm      22.1.1.1. Sim       22.1.1.2. Não

22.1.2. Vascularização pulmonar irregular      22.1.2.1. Sim       22.1.2.2. Não

22.2. Sinais de hiperinsuflação pulmonar:

22.2.1. Retificação da cúpula em perfil      22.2.1.1. Sim       22.2.1.2. Não

22.2.2. Aumento do ângulo esterno-diafragmático em perfil:

22.2.2.1 Sim       22.2.2.2 Não

22.3 Outros sinais: \_\_\_\_\_

23. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax: ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ) : \_\_\_\_\_

24. Oximetrias:

DATA							
Sat. O <sub>2</sub> (%)							

25. Avaliação neurológica:

25.1.: Exame físico:

	MSD	MSE	MID	MIE
Força (grau)				

25.2. Outros achados: \_\_\_\_\_

25.3. Eletromiografia: ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ) \_\_\_\_\_

26. Hospitalizações:

DATA	Antes OTPD	Depois OTPD	Dias de internação


27. Tratamento atual: \_\_\_\_\_

28. Biópsia muscular: ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ )

28.1. Bíceps braquial: 28.1.1 Dir  28.1.2. Esq

28.2. Colorações realizadas: 28.2.1. HE  28.2.2. Tricrômico de Masson

28.2.3. ATPase ácida  28.2.4. ATPase básica  28.2.5. Ouro

28.2.6. NADH  28.2.7. SDH

28.3. Microscopia eletrônica

### QUESTIONÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DE QUALIDADE DE VIDA

( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ )

#### SINTOMAS:

Dispneia: ( )S ( )N Duração: há ..... anos Progressiva: ( )S ( )N

#### Para as questões abaixo:

Item "I" = Intensidade

1= falta de ar muito intensa (insuportável)

2= falta de ar moderadamente intensa

3= um pouco de falta de ar (discreta)

4= nenhuma falta de ar

Item "F" = Frequência

A= sempre

B= presente frequentemente

C= presente às vezes

D= nunca

#### Questões:

- |  |      |      |        |
|--|------|------|--------|
| 1) Banhar-se                                     | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 2) Ficar bravo ou nervoso                        | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 3) Comer   | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 4) Vestir-se                                     | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 5) Dar uma caminhada                             | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 6) Carregar objetos (compras ou objetos em casa) | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 7) Levantar os braços acima da cabeça            | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 8) Apressar-se                                   | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 9) Deitar em decúbito horizontal                 | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 10) Varrer ou esfregar o chão                    | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 11) Arrumar a cama                               | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 12) Dar uma volta ao redor da casa               | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 13) Brincar com crianças (filhos, netos)         | I( ) | F( ) | Ign( ) |
| 14) Falar  | I( ) | F( ) | Ign( ) |

15) Subir escadas	I( )	F( )	Ign( )
16) Cozinhar	I( )	F( )	Ign( )
17) Subir ladeiras	I( )	F( )	Ign( )
18) Quando está tentando dormir	I( )	F( )	Ign( )
19) Pentear-se	I( )	F( )	Ign( )
20) Amarrar os sapatos	I( )	F( )	Ign( )
21) Correr (por exemplo, para pegar o ônibus)	I( )	F( )	Ign( )
22) Compras	I( )	F( )	Ign( )

Nas últimas 2 semanas, responda as seguintes questões segundo a classificação:

**1= todo o tempo**

**5= pequena parte do tempo**

**2= maior parte do tempo**

**6= quase nunca**

**3= boa parte do tempo**

**7= nunca**

**4= alguma parte do tempo**

- 1) Quantas vezes você se sentiu cansado? ( )
- 2) Quantas vezes você entrou em pânico pela sensação de falta de ar? ( )
- 3) Quantas vezes você se sentiu constrangido por crise de tosse ou falta de ar? ( )
- 4) Tem se sentido seguro que é capaz de lidar com sua doença? ( )
- 5) Em geral, tem se sentido deprimido, preocupado ou chateado? ( )
- 6) Em geral, tem se sentido relaxado e seguro? ( )
- 7) Tem sentido falta de coragem para subir escadas? ( )
- 8) Tem se sentido feliz, satisfeito com sua vida pessoal? ( )
- 9) Tem se sentido assustado com as crises de falta de ar? ( )
- 10) Tem sentido falta de energia para realizar suas atividades? ( )

### Anexo 3

**Quadro 7:** Características clínicas, espirométricas e gasométricas de todos os pacientes biopsiados.

ID	Sexo	Idade	Tabagismo (AM)	Diagnóstico	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	PO <sub>2</sub> (mmHg)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	VEF <sub>1</sub> (L)	VEF <sub>1</sub> (%)	VEF <sub>1</sub> /CVF	CVF (%)
1	M	51	30	DPOC	19	48,7	35	1,22	43	61	52
2	M	84	135	DPOC	26	47,7	38,2				
3	F	63	25	DPOC	21	49,7	42,4	0,66	32	49	48
4	M	50	45	DPOC	28	49,7	51,7	0,85	33		
5	M	37	0	<i>Bronquectasia</i>	20	54,7	38,3	0,88	26	40	53
6	M	29	13	<i>Bronquectasia</i>	28	60	41,5	1,18	35	48	58
7	M	53	40	DPOC	30	55	35	1,18	35	50	51
8	F	55	passivo	<i>Fibrose pulmonar / AR</i>	32	50	48	1,76	81	89	68
9	M	38	12	DPOC/ Hipertensão pulmonar	28	50,6	35	1,04	28	36	62
10	M	65	30	<i>DPOC/ Fibrose pulmonar</i>	25	48,9	33,4	1,69	89	91	79
11	F	66	100	DPOC	24	54,4	31,2		49	51	79
12	M	45	1	<i>Bronquectasia/ sequela TBC</i>	22	60,8	37,4	1,04	35	77	52
13	M	48	17	DPOC	32	51,6	38,4	1,05	31	46	55
14	M	53	40	DPOC/ Pbmicose	25	52,6	36,2	1,12	41		
15	M	48	10	DPOC	25	42	52,6	0,64	21	37	47

\* Os que foram excluídos durante o trabalho estão em *itálico*.

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

## Anexo 4

**Quadro 8:** Características clínicas dos indivíduos do grupo controle

	Sexo	Idade	Tabagismo (anos-maço)	Queixa clínica que levou à biópsia	Diagnóstico pré-biópsia (suspeita diagnóstica)	Diagnóstico pós-biópsia
1	M	39	Sim (sem detalhes)	Paralisias esporádicas	Paralisia hipocalêmica	Paralisia hipocalêmica
2	F	47	Negativo	Dores no corpo	Fibromialgia	Fibromialgia
3	M	44	40 AM (tendo parado há 8 anos)	Mialgia a/e	Miopatia a/e	Não conclusivo
4	M	54	01 maço/d há muitos anos	Emagrecimento e fraqueza em membros	Dermatopolimiosite	Não conclusivo
5	M	44	Negativo	Dores no corpo	Fibromialgia	Fibromialgia
6	M	42	4 AM	Lombalgia e dor em membros superiores	Miopatia a/e em paciente HIV +	Não conclusivo
7	M	39	Negativo	Dores no corpo e fraqueza a/e	Miopatia a/e	Não conclusivo
8	F	51	Ex-fumante (tendo parado há 11 anos)	Fraqueza a/e	Miopatia a/e (portador de hipotiroidismo)	Não conclusivo (hipotiroidismo controlado)
9	M	46	20 AM	Fraqueza a/e	Polineuropatia a/e	Não conclusivo
10	F	72	Negativo	Assintomática	Familiar de paciente com distrofia de Steinert	Ausência de miopatia
11	M	30	1 maço/d (sem detalhes)	Paralisias episódicas	Paralisia hipocalêmica	Paralisia hipocalêmica
12	M	30	Negativo	Fraqueza a/e	Miopatia a/e	Não conclusivo

## Anexo 5

**Tabela 4: Distribuição (%) das fibras musculares nos pacientes (N=8)**

Tipo de fibra	1	2	3	4	5	6	7	8	média	dp
1	0,00	22,60	30,52	33,39	24,34	49,31	35,76	42,06	<b>29,75</b>	14,88
2 a	2,43	28,50	16,23	20,37	16,47	10,14	7,98	24,61	<b>15,84</b>	8,72
2b	97,57	48,89	53,25	46,24	59,19	40,55	56,27	33,33	<b>54,41</b>	19,36
<b>Soma</b>	100	99,99	100	100	100	100	100,01	100	<b>100</b>	

**Tabela 5: Distribuição (%) das fibras musculares no grupo controle (N=12)**

Tipo de fibra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	média	dp
1	38,56	37,42	26,81	32,98	31,69	36,91	39,26	33,66	29,21	55,02	28,90	49,39	<b>36,65</b>	8,37
2 a	24,71	19,03	24,02	25,09	28,31	28,38	20,58	12,80	25,35	33,13	24,75	29,76	<b>24,66</b>	5,35
2b	36,73	43,55	49,17	41,94	40,00	34,70	40,16	53,54	45,44	11,85	46,35	20,85	<b>38,69</b>	11,80
<b>Soma</b>	100	100	100	100,01	100	99,99	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>	

**Tabela 6: Distribuição das fibras musculares nos pacientes (N=08) \***

Tipo de fibra	1	2	3	4	5	6	7	8	Soma	%
1	0	92	94	182	102	535	408	270	1683	32,07
2a	17	116	50	111	69	110	91	158	722	13,76
2b	684	199	164	252	248	440	642	214	2843	54,17
<b>Total</b>	701	407	308	545	419	1085	1141	642	<b>5248</b>	100

\* Dados referentes às fibras contadas, em números absolutos

**Tabela 7: : Distribuição das fibras musculares nos controles (N=12)**

Tipo de fibra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Soma	%
<b>1</b>	401	525	404	1550	854	701	435	418	567	724	293	244	7116	34,95
<b>2a</b>	257	267	362	1179	763	539	228	159	492	436	251	147	5080	24,95
<b>2b</b>	382	611	741	1971	1078	659	445	665	882	156	470	103	8163	40,10
<b>Total</b>	1040	1403	1507	4700	2695	1899	1108	1242	1941	1316	1014	494	<b>20359</b>	100

\* Dados referentes às fibras contadas, em números absolutos

**Tabela 8: Médias das morfometrias ( $\mu\text{m}^2$ ) por tipo de fibra, por paciente**

Tipo de fibra	1	2	3	4	5	6	7	média	dp
<b>1</b>		3099,29	3603,59	4591,01	5166,44	4281,99	4543,64	<b>4214,33</b>	745,35
<b>2a</b>	10698,59	4387,41	4817,71	8065,12	7266,21	3533,62	6776,46	<b>6506,44</b>	2477,69
<b>2b</b>	12121,03	4847,46	6091,32	7489,48	9776,78	4615,81	6702,56	<b>7377,78</b>	2720,54

**Tabela 9 : Médias das morfometrias ( $\mu\text{m}^2$ ) por tipo de fibra, por indivíduo do grupo controle**

Tipo de fibra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	média	dp
<b>1</b>	3109,38	5349,70	2846,37	4174,77	3871,30	3189,06	4343,69	6226,42	8331,30	<b>4604,66</b>	1774,65
<b>2 a</b>	2322,48	9173,78	3393,47	5541,85	5670,69	4581,35	4790,12	5533,72	9486,12	<b>5610,40</b>	2376,71
<b>2b</b>	2206,06	6293,89	3047,03	4948,58	4421,31	3803,09	3256,76	4132,71	7644,25	<b>4417,08</b>	1687,80

**Tabela 10: Dados brutos da análise morfométrica dos pacientes com DPOC (somente do sexo masculino)**

	1		2a		2b	
	média	dp	média	dp	média	dp
1			10698,59	4622,03	12121,03	3578,05
2	3099,29	737,51	4387,41	927,66	4847,46	1307,78
3	3603,59	1180,65	4817,71	1435,86	6091,32	1563,92
4	4591,01	1149,51	8065,12	2094,99	7489,48	1814,08
5	5166,44	1126,53	7266,21	739,97	9776,78	3097,79
6	4281,99	1260,39	3533,62	1255,50	4615,81	1285,99
7	4543,64	1187,66	6776,46	1680,96	6702,56	1509,03

**Tabela 11: Dados brutos da análise morfométrica dos indivíduos do grupo controle (somente do sexo masculino)**

	1		2a		2b	
	média	dp	média	dp	média	dp
1	3109,38	802,07	2322,48	550,81	2206,06	561,20
2	5349,70	1100,58	9173,78	1479,91	6293,89	1385,14
3	2846,37	533,73	3393,47	948,89	3047,03	778,37
4	4174,77	713,49	5541,85	881,47	4948,58	1005,60
5	3871,30	661,42	5670,69	1226,22	4421,31	682,18
6	3189,06	525,51	4581,35	558,85	3803,09	556,82
7	4343,69	929,38	4790,12	1009,86	3256,76	794,45
8	6226,42	811,50	5533,72	889,46	4132,71	689,01
9	8331,30	1824,89	9486,12	2391,31	7644,25	1475,79