

Revisão

Hipermetabolismo e alterações musculares na doença pulmonar obstrutiva crônica

Hypermetabolism and muscle changes during chronic obstructive pulmonary disease

Flavio Ignacio Bachini*, Adriana Bassini**, Luiz Cláudio Cameron***

.....
*Laboratório de Bioquímica de Proteínas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Educação Física e Desporto, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal, **Laboratório de Bioquímica de Proteínas - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Genética e Bioquímica - Universidade Federal de Uberlândia, ***Laboratório de Bioquímica de Proteína - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Genética e Bioquímica - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciência da Motricidade Humana, Universidade Castelo Branco

Resumo

Introdução: Durante a evolução da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) há desequilíbrio no metabolismo que leva a intolerância aos esforços. Cerca de 25% dos pacientes com DPOC desenvolvem caquexia, fato que está associado com o aumento do catabolismo e a redução da sobrevivência. **Objetivo:** Discutir a influência da ação dos mediadores inflamatórios e sua relação com o uso crônico de corticosteróides sobre o metabolismo dos indivíduos com DPOC. **Método:** Foram cotejados e discutidos artigos da literatura atual publicados em revistas de circulação internacional, com alto índice de impacto. **Resultados:** O processo catabólico nos pacientes com DPOC é regulado eminentemente pela liberação de mediadores inflamatórios e hormônios em resposta ao stress. Devido ao baixo nível energético celular ocorre sinalização para a neoglicogênese, anaplerose e cataplerose, levando ao maior consumo de aminoácidos como substrato energético. O indivíduo com DPOC apresenta redução da atividade de enzimas oxidativas e glicolíticas, com consequente diminuição da produção de ATP. Isso aumenta sinergicamente o stress físico e contribui para a instalação da fadiga e morte. Desta forma, a inflamação crônica decorrente da diminuição de hormônios anabólicos circulantes, associada ao aumento de sinalizadores catabólicos, induz a progressão da DPOC, que é exacerbada pelo uso crônico de corticosteróides. **Conclusão:** A cooperação entre o catabolismo e a inflamação são os principais agentes causadores das alterações musculoesqueléticas na DPOC. Durante a DPOC o desequilíbrio do suprimento energético resulta na perda de massa ponderal e diminuição da capacidade laboral causada pela associação de fatores como: 1) a inflamação sistêmica; 2) o uso de fármacos; 3) o elevado *turnover* protéico e 4) a ineficiência mecânico-metabólica dos músculos respiratórios, em um processo sinérgico que pode acelerar o estado de insuficiência respiratória. O entendimento destes processos e modelos terapêuticos para diminuir sua progressão passam a ser metas no tratamento da DPOC.

Palavras-chave: inflamação, catabolismo, suplementos dietéticos, gliconeogênese, exercício.

Abstract

Introduction: During the pathological evolution of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) there is a lack in physical activity due to metabolic imbalance. Near of 25% of COPD patients develop cachexia, which is associated to higher catabolism and short-term survival. **Objective:** To discuss the role of inflammatory mediation and its relationship with the chronic use of corticosteroids on COPD patients metabolism. **Method:** Recently published articles from high impact international journals were compared and discussed. **Results:** Metabolism in COPD patients is severely modified by inflammatory mediators and hormones in response to stress. Neoglucogenesis, anaplerosis and cataplerosis lead to higher amino acids use as energetic substrates due to cell low energy levels. Furthermore, the chronic corticosteroids use increases the catabolism, causing decreases in respiratory and peripheral strength, accelerating fatigue installation and death. COPD patient shows low enzymes activities in both oxidative and glycolytic pathways, decreasing ATP production with an increase in physical stress. In that way chronic inflammation with consequent reduction of anabolic hormones and increase catabolic signaling accelerate COPD progression. **Conclusion:** The synergy in both catabolism and inflammation are the main agents promoting skeletal muscle changes during COPD. Cell energetic imbalance causes deprivation in labor capacity and body mass loss mainly by the association of: 1) systemic inflammation; 2) drug use; 3) increasing in protein turnover and 4) mechanical-metabolical respiratory muscle inefficiency. The connection of these factors leads to the acceleration of respiratory insufficiency. Understanding of these processes and their related therapeutic actions are obvious targets in COPD treatment in order to decrease disease progression.

Key-words: inflammation, catabolism, dietary supplements, gluconeogenesis, exercise.

Recebido em 9 de junho de 2010; aceito em 2 de outubro de 2010.

Endereço para correspondência: Luiz Cláudio Cameron, Av. Pasteur, 296 Térreo, Urca 22290-240 Rio de Janeiro RJ, Tel: (21) 2542-5280, E-mail: cameron@unirio.br

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) evolui com alterações metabólicas que acarretam o balanço nitrogenado negativo e o comprometimento do estado nutricional [1-6]. Este processo está associado à diminuição da síntese proteica e à redução da ingestão de alimentos em consequência da queda dos níveis circulantes do fator de crescimento semelhante a insulina-1 (IGF-1) e leptina [7-11]. Durante este estado catabólico, há aumento de mediadores inflamatórios circulantes, com elevação do *turnover* de proteínas e perda de massa muscular. Tal fato pode ser exacerbado pelo uso de corticosteróides [10], com diminuição da força dos músculos respiratórios e periféricos, aumento do consumo de oxigênio, elevação do gasto energético basal (GEB) e diminuição da tolerância aos esforços [1-2].

Entre outros fatores, a redução da tolerância às atividades de vida diária está relacionada à dificuldade da ressíntese de ATP, causada pela diminuição da atividade das enzimas do metabolismo oxidativo e glicolítico [2,12-14]. A célula reage ao baixo nível energético celular com síntese de mediadores inflamatórios para produção de proteínas de fase aguda (PFA), neoglicogênese e anaplerose, levando a maior degradação de aminoácidos musculares, gênese de metabólitos nitrogenados e, possivelmente, perda e disfunção de massa muscular [1,14-15]. Assim, indivíduos neste estado necessitam de suplementação nutricional e exercício para aumentar a massa livre de gordura (MLG), o peso e a melhora da capacidade física [13-14,16-21].

A reabilitação pulmonar, associada a suplementos ou complementos nutricionais, aumenta a oferta de substrato para os processos anabólicos, culminando na elevação do peso corporal, na melhora da capacidade física, na diminuição do tempo de internação e na sobrevida [13,16-21].

Gasto energético

O gasto energético basal (GEB) é a energia mínima necessária ao metabolismo no estado de repouso [5]. Indivíduos hipermetabólicos, portadores de DPOC, apresentam dificuldade na ressíntese de proteínas que contribui para a redução da força muscular periférica e diafragmática, intolerância ao exercício, perda de peso corporal, maior consumo de O_2 e incremento do GEB [2,7,9,12-13,22-25].

Inflamação sistêmica

O processo inflamatório crônico, com elevação das citocinas séricas e PFAs, está presente no indivíduo com DPOC estável [1,15,26-29]. Citocinas são proteínas sinalizadoras extracelulares, normalmente menores do que 80 kDa de massa, produzidas por diferentes tipos de células envolvidas na interação célula-célula e que funcionam de forma autócrina, endócrina e parácrina. Elas podem induzir a expressão de receptores, que

mudam a responsividade da célula dependendo da afinidade dos receptores celulares, que são reguladas pelo seu trabalho [26]. As citocinas pró-inflamatórias envolvidas neste processo são, principalmente, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6) [28-29].

É descrito que o TNF- α e a IL-1 β provocam a perda de massa muscular e podem levar a resistência ao IGF-1 em mioblastos, dificultando a regeneração muscular [7]. As citocinas discutidas neste artigo estão classificadas na Tabela I [29].

Tabela I - Classificação das citocinas na doença pulmonar obstrutiva crônica.

Categoria	Citoquinas
Linfoquinas	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
Fatores quimiotáticos para Neutrófilos	CXC quimioquinas (IL-8, GRO- α , ENA-78), IL-1, TNF, IL-17
Eosinófilos	CC quimioquinas (eotaxina, RANTES, MCP-4), GM-CSF
Monócitos/macrófagos	MCP-1, MIP-1 α , RANTES
Células T	IL-16 (CD4+), MIP-1 α , (CD8+), STCP-1 (Th2), RANTES (memória), MCP-1
Próinflamatório	IL-1 β , TNF- α , IL-6
Antiinflamatório	IL-10, IL-1RA, IFN- γ
Fatores de crescimento	TGF- β , PDGF, EGF, IGF

EGF: fator de crescimento epidérmico; ENA-78: ativador neutrofílico derivado do epitélio 78; GM-CSF: fator estimulador de colônia granulócito - macrófago; GRO- α : oncogênese relacionado ao crescimento- α ; IFN- γ : interferon gama; IGF: fator de crescimento semelhante a insulina; IL: interleucina; IL-1RA: antagonista do receptor IL-1; MCP: proteínas quimioatraentes de monócitos; MIP-1 α : proteína inflamatória de macrófagos 1 α ; PDGF: fator de crescimento plaquetário; RANTES: reguladas sob ativação normalmente expressada e secretada por células T; STCP-1: proteína-1 quimioatratadora de célula T; TGF- β : fator de crescimento transformador- β ; TNF: fator de necrose tumoral; Th2: T helper 2. Tabela extraída de Chung, KF [26].

A inflamação crônica é a maior causa de aumento do GEB. Mesmo no doente com DPOC e índice de massa corpórea (IMC) normal, nota-se o aumento dos níveis séricos de proteína C reativa (CRP), IL-6 e TNF- α [1,7,22,28-29]. Este fato tem sido relacionado à perda de massa muscular esquelética pela sinalização de leptina, que parece ter relação com o *status* pró-inflamatório, a diminuição da ingestão dietética e o aumento do catabolismo [30].

É descrito em murinos anoréxicos que o lipopolissacarídeo (LPS), endotoxina produzida por bactérias, estimula a produção de TNF- α e IL-1, que induzem a produção de leptina, reduzindo a ingestão de alimento [31]. Em humanos, a diminuição do aporte energético contribui para perda de peso em pacientes estáveis com enfisema, podendo ser considerado uma consequência dos efeitos metabólicos do TNF- α R55 e leptina [24,30]. Num estudo contraditório, Takabatake *et al.* postularam não

haver relação entre o sistema TNF- α e leptina porque a regulação fisiológica do hormônio é mantida, apesar da perda de peso. Por outro lado, a redução do consumo dietético e o aumento do TNF- α poderiam levar à anorexia e funcionar como indutor da perda de peso, o que explicaria o observado clinicamente [7]. Este mesmo fato já foi observado em portadores de DPOC, sugerindo a ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) e dificuldade de hipertrofia [29].

O aumento das citocinas pró-inflamatórias está associado à depressão em idosos, relacionando-se à redução da função cognitiva e distúrbios do sono. Estas mudanças são induzidas pelo stress psicológico e a ativação do eixo HPA, *nexus* na homeostase do sistema imune, com aumento do nível de cortisol e redução do dehidroepiandrosterona (DHEA) [32-33].

Vale ressaltar que a imunesenesência ligada a endocri-senesência induz ao aumento da produção na proporção IL-6/TNF, que eleva a razão cortisol/DHEA. Em particular, a redução da concentração de DHEAS aumenta a produção de IL-6 no envelhecimento ou na doença inflamatória [32]. O conhecimento destas relações inflamatórias é importante para estabelecer alvos de combate durante o processo inflamatório da doença [33].

Fator de necrose tumoral

O TNF- α é liberado por macrófagos, células T, mastócitos e células epiteliais das vias aéreas, desempenhando um importante papel no mecanismo de defesa [29]. São conhecidos pelo menos dois receptores de superfície celular do TNF- α (R55 e R75), que podem ser liberados como moléculas solúveis e agir como intermediários da atividade desta citocina. O R55 parece exacerbar o mecanismo de resposta inflamatória por aumentar a migração dos neutrófilos para o pulmão. O R75 sugere ser um modulador da ação inflamatória, pois atenua o efeito tóxico do TNF- α . Assim, a sinalização do TNF- α não é dependente somente da sua concentração, mas também da ação dos receptores solúveis, R55 e R75 [35] (Figura 2)

O aumento da concentração plasmática de TNF-R55, associado à resposta inflamatória, apresenta relação com a perda de massa muscular no portador de DPOC estável, principalmente em enfisematosos, possivelmente pela hipoxemia e exposição à fumaça de cigarro [1,21,23,29,35-36]. Tem sido proposto que citocinas, de forma análoga as endotoxinas, promovem a expressão de leptina, que aceleram a perda de massa muscular [7, 12,28,31]. Adicionalmente, o aumento da secreção sorológica do TNF- α pode não estar envolvido com a perda de peso em pacientes desnutridos com DPOC [37].

Interleucina-1

A IL-1 é sintetizada nas células β , endoteliais, das vias aéreas, nos fibroblastos e em células como macrófagos, monócitos e neutrófilos [26]. São conhecidos dois tipos principais de IL-1 α e β , que se ligam a dois receptores: 1) IL-1RI, encontrados

nos fibroblastos, células T, endoteliais e da musculatura lisa; e 2) IL-1RII, sintetizado nas células β , monócitos e linfócitos polimorfonucleares [38].

O doente com DPOC estável apresenta os mesmos níveis séricos de sIL-RII que sujeitos saudáveis [28]. O sIL-RII é um anti-inflamatório, que se liga a IL-1 β e reduz a disponibilidade desta citocina e a sinalização inflamatória [38]. Um dos efeitos do tratamento com corticosteróides é o aumento dos níveis de sIL-RII, que pode contribuir para a melhora clínica desses pacientes. Embora, a IL-1 β e a IL-6 possam estimular, em hepatócitos, a síntese do receptor antagonista da IL-1 (IL-1RA), que inibe os efeitos da IL-1 [39].

O desequilíbrio entre os mediadores pró e anti-inflamatórios na circulação de indivíduos com DPOC estável parece estar associada à ausência de mudanças dos níveis de receptor solúvel de interleucina II (sIL-1RII) e à elevação de mediadores pró-inflamatórios (APP, sTNF-Rs e o número de leucócitos) [28]. Além disso, o TNF- α e a IL-1 β induzem a resistência de IGF-1 em mioblastos, levando a redução da miogênese [11].

Interleucina-6

A IL-6 é produzida pelas células T, macrófagos, monócitos e neutrófilos, dentre outras [27], que induz a síntese *de novo* da proteína ligada à lipoproteína (LBP) pelo redirecionamento dos aminoácidos [alanina (Ala), glutamina (Gln), glutamato (Glu), asparagina (Asn)] do músculo para o fígado. Ela promove o aumento da resposta inflamatória, induzindo a síntese hepática de LBP e CRP e auxiliando o desequilíbrio proteico e a perda de massa muscular magra (Figura 1) [3, 40].

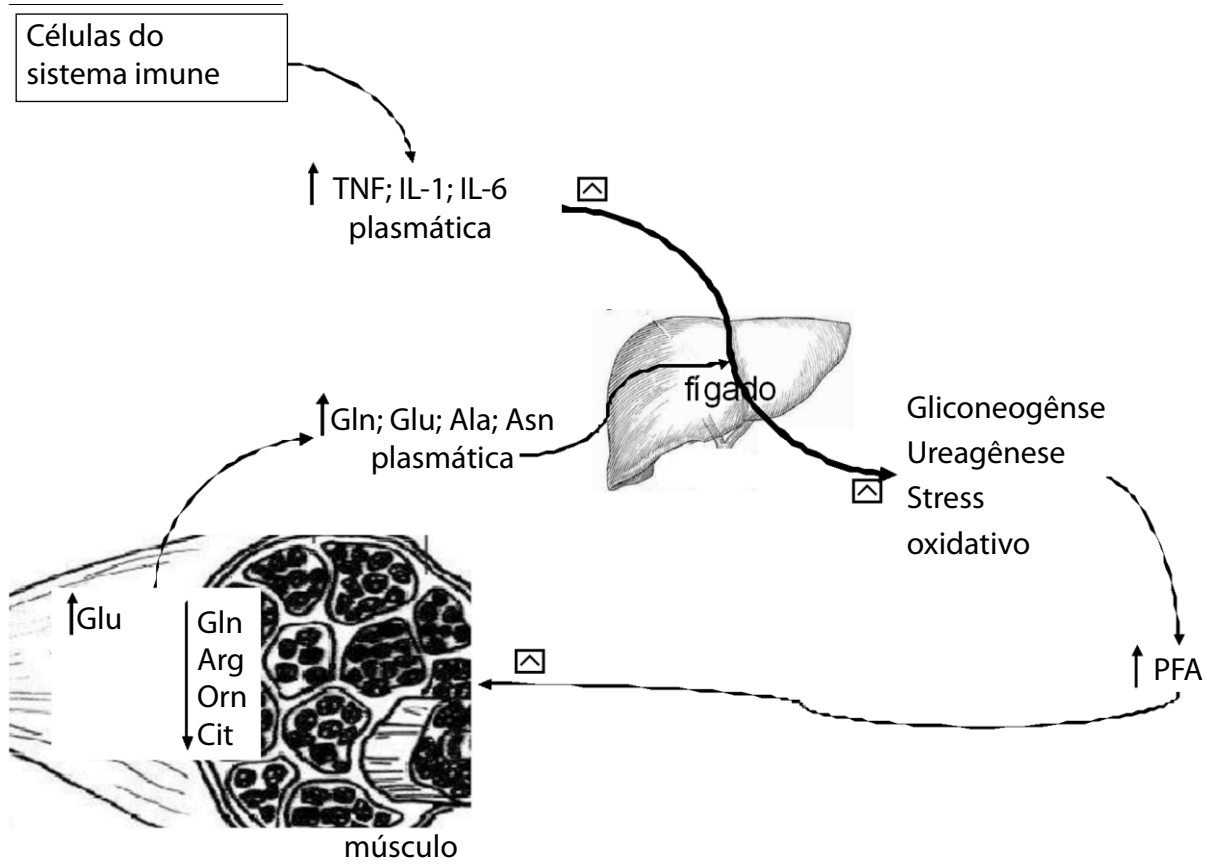
A IL-6 também pode ativar o eixo HPA e, conseqüentemente, as interações hormonais de fatores catabólicos (IL-6 e cortisol) e anabólicos [testosterona livre (Tbio) DHEA e IGF-1], contribuindo para relações sinalizadoras do catabolismo (Tabela II) [29]. Assim, a IL-6 pode provocar caquexia por ação hormonal e aumentar a resposta inflamatória pela síntese hepática de proteínas de fase aguda [3,40].

Tabela II - Fatores anabólicos e catabólicos e sua relação com a área transversa do quadríceps de pacientes com DPOC.

Fatores anabólicos e catabólicos	MTCSA < 70cm ²	MTCSA \geq 70cm ²
DHEAS	↓	
IL-6	↑	↑
Cortisol	↑	
Cortisol/DHEAS		↑
IL-6/DHEAS	↑	
IL-6/Tbio	↑	
IL-6/IGF-1	↑	

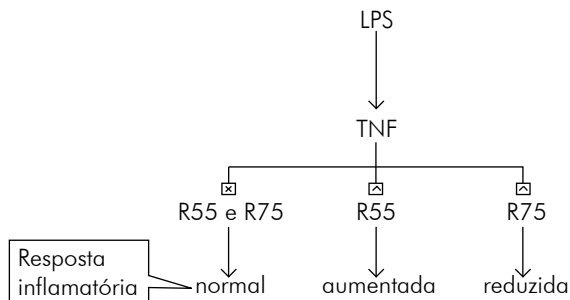
Em ambos os grupos a IL-6 e o cortisol estão aumentados enquanto os níveis de hormônios anabólicos são reduzidos. MTCSA = área de secção transversa do músculo; Tbio = testosterona biodisponível; IL-6 = interleucina-6; IGF-1 = fator de crescimento semelhante a insulina 1; DHEAS = sulfato de dehidroepiandrosterona; ↑ = aumenta; ↓ = diminui. Adaptado de Debigaré et al. [29].

Figura 1 - Regulação metabólica através da sinalização inflamatória.



As ativações pelas citocinas reduzem a concentração plasmática de aminoácidos totais, produzindo o aumento do turnover protéico em resposta à fase aguda (Ala: alanina; PFA: proteínas de fase aguda; Arg: arginina; Asn: asparagina; Cit: citrulina; IL-1: interleucina-1; IL-6: interleucina-6; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Orn: ornitina; TNF: fator de necrose tumoral; ☒ = estimula).

Figura 2 - Resposta inflamatória induzida do TNF

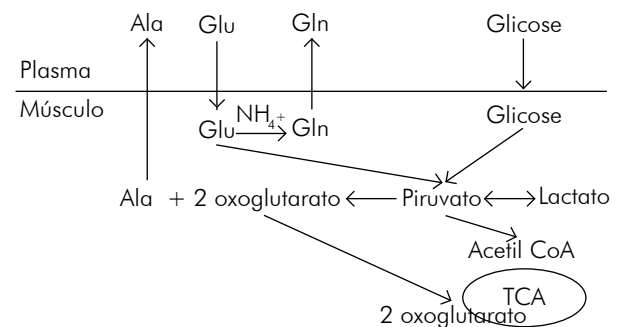


A ausência dos receptores induz à resposta inflamatória normal. O TNF- α com o R55 aumenta a resposta inflamatória. A presença do R75 modula a resposta inflamatória por atenuar os efeitos tóxicos do TNF- α (R 55 = receptor 55; R75 = receptor 75; LPS = lipopolissacarídeo; TNF = fator de necrose tumoral).

Proteínas de fase aguda

Diversas proteínas podem ser usadas como marcadores inflamatórios agudos e de lesão teciduais. As PFAs 1 (CRP, substância amilóide A e α_1 -glicoproteína ácida) são estimuladas por TNF- α , IL-1 β , IL-6, dexametasona (DEX) e LBP.

Figura 3 - Metabolismo de aminoácidos durante o exercício.



Entrada de Glu e piruvato via alanina aminotransferase (ALT) para manter os níveis de α -cetoglutarato. Note o tampão de amônia através da Gln. (Ala: alanina; Glu: glutamato; Gln: glutamina; NH_4^+ : amônio; TCA: ciclo do ácido cítrico). Adaptado de Engelen et al. [22].

As PFAs 2 (fibrinogênio, haptoglobulina, ceruloplasmina, antiproteases) são reguladas pela IL-6 e a DEX [40].

Em particular, a LBP é uma proteína plasmática que age na fase aguda da resposta de defesa das bactérias Gram-negativas, que liberam lipopolissacarídeo. Sabe-se que os LPS formam um complexo de alta afinidade com o CD14 de monócitos,

provocando a liberação de TNF, IL-1 e IL-6, que contribuem para o aumento do GEB e do *turnover* de proteínas [15,22,40-41]. Portadores de DPOC em estado hipermetabólico apresentam níveis elevados de CRP e LBP, que sinalizam o redirecionamento de aminoácidos oriundos do músculo para o fígado, com objetivo de manter concentrações normais de aminoácidos circulantes. Obviamente este processo pode resultar em perda de massa muscular e força [7,15,28].

O aumento do fibrinogênio plasmático e da IL-6 é considerado indicativo do risco de hospitalização de pacientes com DPOC. Estes marcadores têm sido associados ao decréscimo da função pulmonar, ao aumento da inflamação das vias aéreas e à redução de força [42]. Quando estas situações não são equilibradas com ressíntese adequada de proteínas, há exacerbação do estado catabólico, que pode provocar êxito letal [3,8-9].

Turnover protéico

O *turnover* de proteínas é o fluxo de aminoácidos no equilíbrio síntese e degradação, resultando na manutenção do peso corporal [22]. Engelen *et al.* avaliaram este fluxo em repouso e demonstraram que a degradação proteica é maior do que a síntese em DPOCs estáveis e graves da mesma faixa etária. O aumento do *turnover* de proteína em DPOCs com hipóxia relaciona-se à diminuição do IGF-1 e aumento da síntese de metabólitos nitrogenados. Portanto, pacientes graves com enfisema com incrementos do GEB e do *turnover* proteico evoluem com perda ponderal [1,41].

A redução ponderal ocorre pelas mudanças no metabolismo de proteínas mediadas pela inflamação através de citocinas que diminuem a concentração dos aminoácidos plasmáticos (Ala, Gln, Glu e Asn) e aumentam o *turnover* proteico em resposta à fase aguda. Estes eventos podem acontecer mesmo em pacientes clinicamente estáveis, portadores de DPOC e sem exacerbação dos sintomas (Figura 1) [15,22]. O conjunto destas respostas metabólicas leva a perda de MLG [1,22]. Como consequência da perda prolongada de massa magra, haverá diminuição da força muscular respiratória e periférica, redução da capacidade de exercício e risco de morte [2-3,8,13].

Fármacos e metabolismo no DPOC

Corticosteróides

Corticosteróides são indicados para o tratamento em pacientes com DPOC, contudo, em doses elevadas e/ou prolongadas estão associados a diferentes efeitos colaterais. Foi demonstrado em diversos modelos animais que a triancinolona pode provocar hipotrofismo no fígado e nas fibras tipo IIb do diafragma e gastrocnêmios. Este efeito está relacionado à diminuição da síntese de IGF-1, ocasionando redução da capacidade contrátil [10]. A metilprednisolona também

provoca redução nos níveis séricos de IGF-1 [1,7,10] e, em doses elevadas ($> 60\text{mg}\cdot\text{dia}^{-1}$), pode induzir o hipermetabolismo e aumentar o requerimento proteico, exacerbando o processo catabólico em DPOC hospitalizados e o risco de morte [8]. Em doses terapêuticas, a metilprednisolona é capaz de melhorar a reação inflamatória das vias aéreas e o espasmo durante as exacerbações em pacientes internados [43]. Estudo anterior mostrou que, em doentes com uso de tubo orotraqueal, altas doses de metilprednisolona (240 mg nas primeiras 48 horas) podem levar ao quadro de miopatia quadriplégica aguda, com aumento da duração da ventilação mecânica e o tempo de internação [44].

Em baixas doses, a prednisolona não prejudica a força muscular e respiratória, não altera as concentrações de enzimas glicolíticas e oxidativas e não piora a ressíntese de ATP, demonstrando que pode ser seguro em pacientes estáveis [5, 45]. Por outro lado, há evidências que a prednisolona, administrada em altas doses, pode aumentar a concentração de leptina, culminando em redução da ingestão alimentar, perda de peso e diminuição da força muscular periférica e respiratória [2,7,9,24].

O tratamento com corticosteróides pode induzir à miopatia. Quando ocorre tal fato, pode-se mudar o esquema terapêutico, reduzindo as doses altas ou propondo um tratamento considerado mais seguro [46]. É possível ainda descontinuar a terapia em pacientes estáveis dependentes do corticosteroide, já que isso não provoca aumento de exacerbações e protege os pacientes da perda de peso [47].

Alterações musculares

O portador de DPOC com hipotrofia e/ou atrofia das fibras musculares apresenta dificuldade em realizar exercícios de endurance [13,48]. A redução da atividade da citrato sintase e 3-hidroxiacil CoA desidrogenase promove uma queda da metabolização da acetil-CoA e da velocidade da β -oxidação, acompanhada de diminuição do consumo de O_2 e da função pulmonar [4]. Além disso, a redução da atividade de citocromo oxidase e succinato desidrogenase em pacientes hipoxêmicos pode ocasionar dificuldade de ressíntese de ATP, aumento nas concentrações de ADP e AMP livres e redução da relação ATP/ADP [14,48]. Em adição a este quadro enzimático, a ineficiência respiratória em repouso, que ocorre pelo aumento da resistência das vias aéreas devido à produção de muco e fibrose, pode estar vinculada a maior hiperinsuflação dinâmica, o que exige aumento na resposta ventilatória. Desta forma, indivíduos com ineficiência mecânica (DPOC malnutridos e hipermetabólicos) e com redução da atividade de enzimas oxidativas e glicolíticas têm maior consumo de O_2 durante o exercício submáximo. Esse fato, associado à inflamação sistêmica e à redução dietética, pode levar a perda de peso, a diminuição da força muscular respiratória e da tolerância aos esforços [2,12-13,24-25,48].

Conclusão

Os distúrbios metabólicos nos pacientes com DPOC resultam em redução da tolerância aos esforços e risco de morte. A liberação de mediadores inflamatórios, o aumento do *turnover* de proteína, a liberação de PFA e o uso crônico de corticosteróide iniciam o processo de fadiga muscular, que leva a alteração da mecânica respiratória, resultando em disfunção muscular e diminuição da capacidade contrátil do músculo.

Os mediadores inflamatórios funcionam como sinalizadores do sistema hormonal reduzindo a ingestão alimentar e favorecendo a elevação dos hormônios catabólicos. Esta exacerbação do desequilíbrio metabólico diminui o *turnover* de proteína e dificulta o anabolismo. Assim, instala-se o estado de inanição na tentativa de manter as concentrações proteicas musculares e sanguíneas. Os mediadores inflamatórios sinalizam o efluxo de aminoácidos musculares para o fígado na tentativa de manter o suporte de substrato para os órgãos e tecidos, sintetizando, principalmente, glicose, ureia e PFA. Entretanto, durante este maior funcionamento hepático, há exacerbação e retroalimentação do estado catabólico, podendo acelerar o êxito letal.

Todos esses acontecimentos metabólicos, associados à hipóxia, ao envelhecimento, à hiperinsuflação pulmonar e à resistência das vias aéreas culminam em aumento do consumo do O₂ e catabolismo. O catabolismo leva a diminuição da capacidade de realizar exercício pela redução da atividade de enzimas oxidativas e glicolítica, dificultando a ressíntese de ATP.

Referências

- Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthes SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414-8.
- Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793-7.
- Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Wouters EFM. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:733-8.
- Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, Breton MJ, Jobin J. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000;55:848-53.
- Pouw EM, Koerts-de Lang E, Gosker HR, Freling G, van der Vusse, EFM Wouters, Schols AMWJ. Muscle metabolic status in patients with severe COPD with and without long-term prednisolone. *Eur Respir J* 2000;16:247-52.
- Salueda J, García-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomás P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;155:1413-7.
- Creutzberg EC, Wouters EFM, Vanderhoven-Augustin IML, Dentener MA, Schols AMW. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1239-45.
- Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:794-9.
- Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337-42.
- Gayan-Ramirez G, Vanderhoydonc F, Verhoeven G, Decramer M. Acute treatment with corticosteroids decreases IGF-1 and IGF-2 expression in the rat diaphragm and gastrocnemius. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:283-9.
- Strle K, Broussard SR, McCusker RH, Shen W-H, Johnson RW, Freund GG, Dantzer R, Kelley KW. Proinflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramides. *Endocrinology* 2004;145(10):4592-602.
- Baarends EM, Schols AMWJ, Akkermans MA, Wouters EFM. Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997;52:981-6.
- Palange P, Forte S, Onorati P, Paravati V, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest* 1998;114:12-8.
- Pouw EM, Schols AMWJ, van der Vusse GJ, Wouters EFM. Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:453-7.
- Pouw EM, Schols AMWJ, Deutz NEP, Wouters EFM. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:797-801.
- Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Welings-Scheepers CAPM, Schols AMWJ. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:376-82.
- Burdet L, de Murali R, Schutz Y, Richard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1800-6.
- Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest* 2002;122:457-63.
- Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean MEJ, Ward SA, Cotton MM. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:531-7.
- Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, Moreno A, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1726-34.
- Vogiatis I, Williamsom AF, Miles J, Taylor IA. Physiological response to moderate exercise workloads in a pulmonary reha-

- bilitation program in patients with varying degrees of airflow obstruction. *Chest* 1999;116:1200-7.
22. Engelen MPKJ, Deutz NEP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Enhanced levels of whole-body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1488-92.
 23. Baarends EM, Schols AMWJ, Westerterp KR, Wouters EFM. Total daily energy expenditure relative to energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997;52:780-5.
 24. Cohen RI, Marzouk K, Berkoski P, O'Donnel CP, Polotsky VY, Scharf SM. Body composition and resting energy expenditure in clinically stable, non-weight-losing patients with severe emphysema. *Chest* 2003;124:1365-72.
 25. Mannix ET, Manfredi F, Farher MO. Elevated O₂ cost of ventilation contributes to tissue wasting in COPD. *Chest* 1999;115:708-13.
 26. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18(34):50-9.
 27. Creutzberg EC, Schols AMW, Weling-Scheepers CAPM, Buurman WA, Wouters EFM. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutrition therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745-52.
 28. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, Wouters EFM. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001;56:721-6.
 29. Debigaré R, Marquis K, Côté CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003;124:83-9.
 30. Schols AMW, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WHM, Wouters, EFM. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4); 1220-6.
 31. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamster. *J Clin Invest* 1996;97(9):2152-7.
 32. Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, Kreutz M, Schölmerich J, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2012-7.
 33. Straub RH, Schuld A, Mullington J, Haack M, Schölmerich J, Pollmächer T. The endotoxin-induced increase of cytokines is followed by an increase of cortisol relative to dehydroepiandrosterone (DHEA) in healthy male subjects. *J Endocrinol* 2002;175:467-74.
 34. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998;160:943-52.
 35. Churg A, Dai J, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis Factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:849-54.
 36. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inque S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84.
 37. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki, et al. Circulating leptin in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1215-19.
 38. Bourke M, Casseti A, Villa A, Fadlon E, Coletta F, Mantovani A. IL-1 scavenging by type II IL-1 decoy receptor in human neutrophils. *J Immunol* 2003;170:5999-6005.
 39. Gabay C, Smith MF, Eidlén D, Arend WP. Interleukin receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute - phase protein. *J Clin Invest* 1997;99:2930-40.
 40. Grube BJ, Cochane CG, Ye RD, Green CE, McPhail ME, Ulevitch RJ, et al. Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *J Biol Chem* 1994;269:8477-82.
 41. Engelen MPKJ, Deutz NEP, Mostert R, Wouters EFM, Schols AMWJ. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic pulmonary obstructive disease with and without emphysema. *Am J Clin Nutr* 2003;77:868-74.
 42. Dahl M, Tybjaerg-hansen, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1008-11.
 43. Li H, He G, Chu H, Zhao L, Yu H. A step-wise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2003;8:199-204.
 44. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R, et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005;31(1):157-61.
 45. Hopkinson NS, Man WD-C, Dayer MJ, Ross ET, Nickol AH, Hart N, et al. Acute effect of oral steroids on muscle function in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:137-42.
 46. Dekhuijzen PNR, van Balkom RHH. Steroid-induced change in the respiratory muscles: its relevance in patients with obstructive airways disease. *Respir Med* 1994;88:335-41.
 47. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
 48. Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MPKJ, van der Vusse GJ, Wouters EFM, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:617-25.