

Revisão

Modulação metabólica pelo exercício e manejo de recursos ergogênicos na doença pulmonar obstrutiva crônica

Metabolic modulation by exercise and ergogenic aids in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Flavio Ignacio Bachini*, Adriana Bassini**, Luiz-Claudio 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: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um dos focos dos projetos de saúde pública cursando com alta incidência e prevalência em adultos e idosos. A abordagem terapêutica a DPOC compreende o entendimento das vias moleculares de inflamação, degradação proteica e hipertrofia. **Objetivo:** Discutir as vias de sinalização para hipotrofia/hipertrofia adjuntas as diferentes suplementações para o paciente com DPOC compensada. **Método:** Foram cotejados e analisados artigos publicados em revistas presentes na base de dados da PubMed, utilizando-se palavras em inglês como: *amino acids supplementation, COPD, hypertrophy pulmonary rehabilitation* em diferentes combinações, mas sempre com a palavra *COPD* presente. **Resultados:** O exercício é um estressor metabólico que aumenta a mobilização de aminoácidos e a inflamação local e aguda com sinalização para síntese proteica. Diferentes peptídeos de produção rápida estão envolvidos neste mecanismo com modulação no status muscular, sendo a intensidade e a velocidade de execução do exercício os principais mediadores do processo. A suplementação nutricional e hormonal associadas a um programa de exercícios são estratégias que aumentam a força e resistência muscular e reduzem o risco de internação e êxito letal. **Conclusão:** O exercício é uma intervenção não farmacológica efetiva no tratamento de pacientes com doença metabólica subsequente a DPOC. A utilização de fármacos e suplementos nutricionais é factível na terapêutica cotidiana do profissional de saúde com a finalidade de aumentar massa magra e resistência física.

Palavras-chave: caquexia, suplementação, aminoácidos, hipertrofia, catabolismo, reabilitação.

Abstract

Background: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one the most important challenge in public health with high incidence and prevalence in adults and elderly. One of the challenges is the understanding of molecular inflammation and protein breakdown pathways. **Objective:** To review the signaling pathways of hypertrophy/hypotrophy associated to different supplementations with COPD patient compensation. **Results:** Were analyzed recent articles in the PubMed database, using words as: *amino acids supplementation, COPD, hypertrophy pulmonary rehabilitation* in different combinations, but with the word *COPD* always present. **Conclusion:** Exercise is an effective non pharmacological intervention in treatment of patients with metabolic disease subsequent to COPD. Drugs and nutritional supplementations are useful in daily treatment in order to increase lean mass and physical resistance.

Key-words: cachexia, supplementation, amino acids, hypertrophy, catabolism, rehabilitation.

Recebido em 9 de junho de 2010; aceito em 20 de dezembro de 2010.

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

Introdução

O aumento da expectativa de vida associado a fatores ambientais ou sociais e o consequente envelhecimento da população produz o aumento da incidência da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) [1]. No Brasil são 46.311.580 portadores de DPOC. Destes 11.011.720 ainda são tabagistas e até 2004 houve 191.681 internações no Sistema Único de Saúde com indivíduos maiores de 40 anos [2], caracterizando a DPOC como a terceira maior causa de morte em idosos e justificando o interesse da comunidade científica em estudar possíveis processos terapêuticos para minimizar seus efeitos [3].

O processo inflamatório sistêmico na DPOC provavelmente se inicia com a instalação da caquexia. Diversos eventos atuam sinergicamente ao alojamento da caquexia, entre eles a hipóxia; anorexia; o hipermetabolismo; insuficiência de hormônios anabólicos e o déficit nutricional [4]. Este somatório de modificações metabólicas induz a insuficiência da musculatura respiratória e periférica que pode resultar em perda da capacidade física, aumento da incidência e prevalência em internações e morte [5-7]. Para retardar a instalação deste quadro, diferentes abordagens vêm sendo propostas na terapêutica da DPOC. Estas envolvem o exercício físico; o uso de hormônios anabólicos e a suplementação nutricional, incluindo aminoácidos, creatina e carboidratos [4,8-12]. O objetivo desta revisão é discutir as vias de sinalização extracelular e sua resposta intracelular para hipertrofia e/ou hipotrofia adjunta às diferentes suplementações eficientes ao indivíduo com DPOC compensado.

Método

Foram cotejados e analisados artigos publicados em revistas presentes na base de dados da PubMed, utilizando-se palavras em inglês como: *amino acids supplementation*, *COPD*, *hypertrophy pulmonary rehabilitation* em diferentes combinações, mas sempre com a palavra *COPD* presente.

O exercício no portador de DPOC

A redução da capacidade física em indivíduos portadores de DPOC é causada por uma sinergia de fatores associados diretamente ao envelhecimento [1]. Entre eles a baixa capacidade oxidativa celular, dispnéia, hiperinsuflação dinâmica, baixa tolerância a esforços, hipoxemia, anemia e redução da força muscular associada à inatividade [1,4-6,13].

As citocinas têm ação local e sistêmica de forma parácrina e autócrina. Tem sido descrito que a anemia pode ser resultante da inflamação sistêmica causada pela produção excessiva de citocinas (IL-6, TNF- α e interferon- γ). Estas citocinas inibem a síntese de eritropoetina com consequente diminuição na maturação da hemácia, dificultando o transporte de gases e acidificação do sangue [5]. A redução da oxidação mitocon-

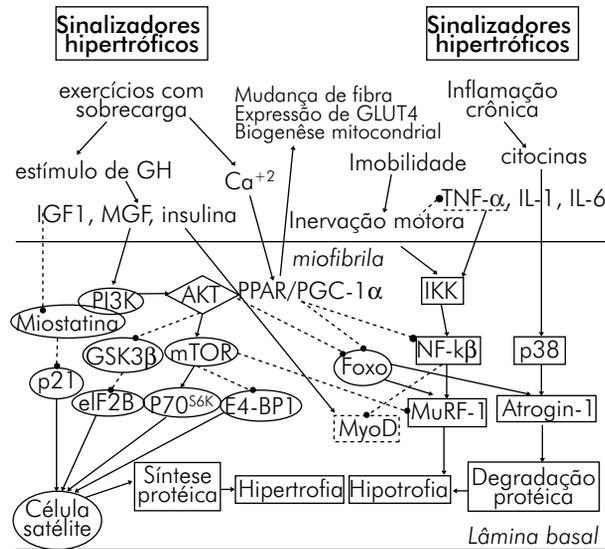
drial, das razões ATP/ADP e fosfocreatina/creatina (CrP/Cr) junto ao aumento da atividade glicolítica limitam o exercício podendo diminuir a capacidade de realização das atividades de vida diária e aumentar o tempo de internação [9,14]. Um programa de reabilitação objetiva intervir nestas diferentes alterações melhorando os sintomas no paciente com DPOC [6,7,15-17]. A hipótese mais estudada na última década sobre processos regenerativos celulares compreende a ação de citocinas, hormônios anabólicos e células satélites para a adaptação muscular [8,17,18].

O exercício classicamente aumenta a força e a capacidade física ocasionando melhora clínica do sujeito [8]. Porém os mecanismos moleculares envolvidos na hipertrofia e hipotrofia da DPOC são pouco compreendidos [1,8,18]. O exercício de endurance é capaz de diminuir a frequência respiratória de repouso pela redução da ventilação por minuto e do espaço morto fisiológico, com subsequente aumento da taxa de eliminação do CO₂ [19]. O treinamento reduz a liberação de catecolaminas e aumenta a captação e utilização de O₂. Ademais o exercício aumenta a angiogênese e a capacidade oxidativa mitocondrial [20]. Estes eventos juntos culminam em maior eficiência metabólica e recuperação tecidual [8,20,21].

A inflamação desempenha uma das principais funções na resposta muscular ao exercício no paciente com DPOC, podendo induzir a sinalizações antagônicas de síntese e degradação protéica [22,23]. O exercício estimula a síntese protéica pela ação hormonal que inicia uma cascata de sinalização através da fosforilação da proteína cinase B (AKT ou PKB), via *mammalian target of rapamycin* (mTOR), ativando a porção de 70 kDa do ribossomo [70 kDa ribosomal S6 protein kinase (p70^{SK6})] e o fator de iniciação 4e [*eukaryotic initiation factor 4e binding protein1* (4e-BP1)] e inativando a síntese de proteína via *glycogen synthase kinase-3- β* (GSK3 β) e *eukaryotic initiation factor 2B* (eIF2B). Durante este processo há translocamento do *Forkhead box O* (Foxo) defosforilado do núcleo para o citoplasma (forma inativa) sendo responsável pela redução da expressão de atrogina-1 e *muscle ring finger-1* (MuRF-1), sendo estes os sinalizadores de hipotrofia [24].

A inatividade e o aumento da produção de proteínas sinalizadoras envolvidas na caquexia são apontados como causas da redução de massa magra no DPOC [8,22]. Em ratos foi observado que a imobilidade pode levar a desnervação e aumentar a síntese de Foxo [17]. Seguindo o modelo animal foi demonstrado que a imobilidade no DPOC aumenta a síntese de proteína Foxo e atrogina-1, embora não tenha sido demonstrado aumento da expressão da MuRF-1 [8,17]. Contudo, é conhecido que o TNF- α induza a ativação do eixo *activation of the I κ B kinase/nuclear factor-kappa B* (I κ K/NF κ B) que por sua vez ative a síntese de MuRF-1 [25]. Portanto, é possível que a inflamação pró-inflamatória no DPOC por algum mecanismo desconhecido não sinalize o aumento da síntese de MuRF-1 [8]. Neste sentido, o aumento da síntese de Foxo e ativação do eixo I κ K/NF κ B levam a proteólise com consequente hipotrofia no DPOC [8,17,25].

Figura 1 - Sinalização metabólica para a reparação tecidual na DPOC.



A inatividade e a inflamação sistêmica são responsáveis pela hipotrofia. Para reduzir estes efeitos, a intervenção terapêutica com lenta execução do exercício inicia os mecanismos moleculares de hipertrofia.

Considerando os estudos até a presente data, não se pode indicar o TNF- α como único responsável pela redução de massa magra e inflamação nos pacientes com DPOC [18]. O TNF- α foi encontrado em baixa concentração em pacientes apresentando hipotrofia [16,18]. Sugere-se que outros mediadores inflamatórios como a IL-1 e IL-6 ativem diretamente NF κ B, independentemente de IKK, e bloqueie a expressão e síntese do fator D de diferenciação miogênica (MyoD) [18].

Na DPOC há redução na síntese de IGF-1 e MyoD e superexpressão de AKT que demonstra uma falha do músculo na tentativa de recuperar-se da hipotrofia [8,18]. Neste sentido, o exercício é a intervenção não farmacológica de escolha para induzir a hipertrofia nos pacientes com DPOC [26,27]. A sinalização de Ca²⁺ durante o exercício aumenta a expressão de (PGC1- α) nas fibras do tipo II até níveis encontrados nas do tipo I [27]. A PGC1- α é responsável pela mudança do tipo de fibra II para I, biogênese mitocondrial e incremento do transportador de glicose 4 (GLUT4) [16,27]. Num elegante estudo, Vogiatzis observou que na DPOC o exercício contribuiu para o aumento da capacidade oxidativa celular pela mudança no tipo de fibra de IIb para IIa [8]. Portanto, a redução da PGC1- α e *peroxisome proliferator activated receptors* (PPAR) podem explicar a menor taxa do metabolismo oxidativo, o aumento da resistência insulínica, a perda de massa magra e a redução da capacidade física na DPOC [8,17,23]. A velocidade de execução do exercício é importante no aumento da massa muscular e pode determinar a sinalização para degradação ou síntese proteica. Foi observado que o exercício de contração excêntrica rápida aumenta a síntese de Foxo e miostatina levando a degradação muscular [28]. Enquanto exercícios de contração lenta aumentam a síntese de proteína por AKT e P70^{S6K} [28].

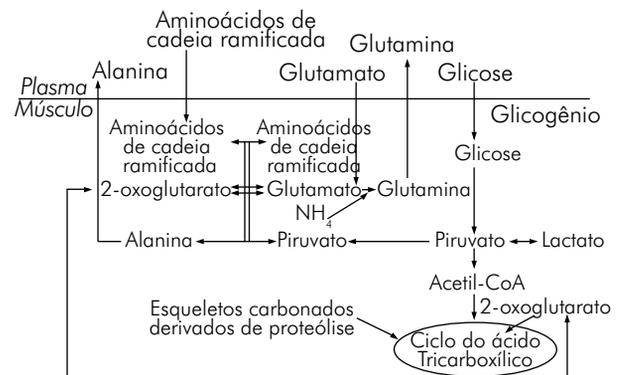
Assim, o exercício com execução lenta pode induzir o aumento do metabolismo oxidativo em pacientes com DPOC e acelerar o processo de recuperação [8,28].

A musculatura esquelética dos portadores da DPOC ao longo do envelhecimento mantém a capacidade de recuperação e resposta aos hormônios anabólicos [18]. No exercício de endurance este efeito acontece sem mudança nos níveis de mediadores inflamatórios (TNF- α e IL-6) [8,18]. Esta regulação parece ser mediada por IGF-1 e MGF que ativam a expressão de MyoD, reduzindo a ativação de miostatina nas células satélites [18]. Portanto, a compreensão dos mecanismos que controlam a hipertrofia no DPOC será importante para uma melhor prescrição da reabilitação e resposta ao treinamento.

Durante a injúria metabólica no músculo esquelético este responde com o aumento da exportação de aminoácidos para o plasma [7]. Este evento pode contribuir para acelerar a perda muscular da DPOC, pois diminui a disponibilidade de aminoácidos para síntese muscular [21]. A redução do fluxo de aminoácidos e a síntese de ureia pós-exercício de baixa intensidade em resposta a demanda de ATP dificulta a intervenção terapêutica imediata visando anabolismo em pacientes com enfisema [9].

A alanina e a glutamina são substratos para gliconeogênese ou ureagênese a partir do glutamato [29]. O aumento da degradação proteica no exercício pode levar a redução da concentração de glutamato muscular resultante da sua transaminação para alanina e síntese de 2-oxoglutarato [30]. Este alfa-cetoácido poderá ser utilizado para manter o *pool* de intermediários do ciclo de Krebs e aumento da produção de NAD e FAD reduzidos [30]. O aumento do catabolismo do glutamato intracelular também pode resultar em aumento da concentração de piruvato e lactato que podem ser descarboxilados a acetil e utilizados em Krebs [21]. Devido ao elevado *turnover* de glutamato, não há quantidade de substrato disponível para a síntese de glutatona (importante protetor do stress oxidativo celular) e culminará em aumento das lesões musculares [31]. (Figura 2)

Figura 2 - Metabolismo de aminoácidos no músculo dos pacientes.



A prevalência está na oxidação de BCAA e glutamato para fornecerem intermediários ao ciclo de Krebs durante o exercício. E na síntese de glutamina e alanina que serão metabolizadas no fígado para a produção de ureia.

Dessa forma, o exercício no paciente com DPOC caquético é uma terapêutica não farmacológica que visa melhorar a capacidade funcional reduzindo a fadiga do sistema respiratório e sistêmica [4,7,8].

Suplementação

A caquexia na DPOC é produzida pela anorexia, envelhecimento e inflamação sistêmica [4]. Podendo ser agravada pela intensidade do treinamento, anemia, hipóxia (crônica e intermitente) e resposta inadequada à dieta [1,4,5]. Intervenções ergogênicas podem ser utilizadas na tentativa de minimizar os efeitos negativos do exercício e da caquexia auxiliando na recuperação funcional [32]. Ainda não há consenso nas recomendações específicas sobre suplementação na DPOC.

Considerando a clássica literatura em suplementação/complementação com função nutricional e ergogênica, acredita-se ser benéfico o aumento de sinalizadores inflamatórios e a comunicação entre órgãos direcionando a processos anabólicos [18, 33]. Além disso, os locais de maior estresse metabólico são favorecidos pelo aumento de substrato e síntese de enzimas. Dessa forma, o objetivo da suplementação no DPOC é auxiliar no anabolismo e melhorar a capacidade funcional [33].

Há pouco conhecimento disponível sobre a capacidade de regeneração da musculatura estriada esquelética em DPOC [33]. Dentre elas, sugere-se que a síntese proteica está mantida nos indivíduos que tem massa magra preservada onde as suplementações ergogênicas promoveriam o anabolismo [13,33]. Relatos têm demonstrado que uma parcela substancial da síntese proteica ocorre em proteínas de *housekeeping* e do metabolismo energético, em detrimento das sarcoméricas [8,18]. Estratégias que privilegiem esta sinalização devem ser melhor estudadas e empregadas.

Experimentos realizados em humanos e murinos portadores de DPOC não evidenciaram alterações específicas no metabolismo de aminoácidos intermediários [7]. Estes resultados são consistentes em dois tópicos: 1) a baixa concentração de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) que está relacionada ao grau de perda muscular; e 2) a diminuição da concentração intracelular de glutamato com redução da síntese de glutatona e aumento da produção de lactato [7]. Assumindo esta hipótese como verdadeira, as alterações do metabolismo de aminoácidos intermediários podem resultar na fraqueza dos músculos periféricos e respiratórios que levam ao aumento da dispnéia e redução da tolerância aos esforços [9,10]. Considerando estes fatos a dieta terapêutica em pacientes com DPOC objetiva o equilíbrio energético positivo e o aumento da retenção de nitrogênio com consequente incremento da capacidade funcional [9,18].

Durante a evolução da DPOC a suplementação com BCAA pode prevenir a perda ponderal nos sujeitos que ainda não evoluíram para caquexia [34]. No exercício os BCAA intramusculares são oxidados a glutamato aumentando o *pool* dos intermediários do ciclo de Krebs e a produção de ATP [35]. A suplementação durante o repouso com BCAA e associação com outras fontes de proteína favorece a síntese de proteína muscular contrátil num mecanismo sinalizado por mTOR [34].

Na DPOC o glutamato e a glutamina tem mobilização exacerbada para o plasma e podem seguir vias metabólicas diferentes com função anaplerótica [29]. Por exemplo, em repouso a suplementação de glutamato induz a síntese de ornitina no intestino que é liberada na circulação e utilizada pelo fígado para a produção de uréia [30]. A glutamina em suplementação oral, após absorção pode ser metabolizada a carbamoil fosfato e citrulina possibilitando a síntese de arginina pelos rins [29]. (Tabela 1)

Tabela I - Suplementação durante a reabilitação e seus efeitos.

Autor	Tipo de suplementação	Fase de reabilitação		Efeito
		Antes	Durante	
Rutten <i>et al.</i> [29]	Glutamato glutamina	30 mg.kg ⁻¹ 29,8 mg.kg ⁻¹		Síntese de ornitina; Síntese de carbamoil-fosfato, citrulina e arginina
Rutten <i>et al.</i> [30]	glutamato		30 mg.kg ⁻¹ a cada 20 min. num total de 80 min.	Síntese de 2-oxoglutarato fornecendo intermediários ao ciclo de Krebs
Fuld <i>et al.</i> [36]	creatina	15 g.dia ⁻¹ por 14 dias	5 g.dia ⁻¹ por 70 dias	Massa livre de gordura; Força dos músculos periféricos; Endurance
Faager <i>et al.</i> [12]	creatina	0,3 g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹ por 7 dias	0,07 g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹ por 70 dias	Não demonstrou efeito adicional ao treinamento
Deacon <i>et al.</i> [37]	creatina	22 g.dia ⁻¹ por 5 dias	3,76 g.dia ⁻¹ por 70 dias	Concentração de creatina intracelular; Não houve efeito adicional ao treinamento

As diferentes formas de suplementar creatina apresentam resultados conflitantes em seus efeitos nos pacientes com DPOC. Os resultados com glutamato e glutamina são consistentes e demonstram que estes aminoácidos serão metabolizados no intestino para produzir substratos utilizados no fígado, nos músculos e nos rins.

Durante a suplementação aguda e intermitente de glutamato, durante o exercício, há maior disponibilidade deste substrato para os eventos metabólicos. Nesta situação o glutamato é basicamente utilizado para síntese de 2-oxoglutarato fornecendo intermediário ao ciclo de Krebs [30]. Ademais, parece haver consenso entre artigos que investigaram a suplementação de glutamato intermitente na DPOC por prevenir futuros distúrbios metabólicos [30,31].

A creatina fosfato é outra forma de armazenamento de substrato no músculo de fácil e rápida utilização. A suplementação de creatina 14 dias antes e durante 70 dias da fase de reabilitação demonstrou aumento na massa livre gordura, na força dos músculos periféricos e no *endurance* [36]. Dois motivos principais são descritos para os efeitos observados com a suplementação com creatina: 1) a retenção hídrica pode aumentar falsamente a massa livre de gordura e não explicar a melhora do desempenho muscular; 2) O aumento nos níveis citoplasmáticos de CrP em repouso e sua velocidade de ressíntese após o exercício podem explicar a melhora na resistência física e aumento da MLG [36]. Contudo, a suplementação durante uma semana seguida de reabilitação de sete semanas com dose de manutenção não demonstrou efeito adicional ao treinamento [12].

Corroborando com estes resultados, Deacon *et al.* administraram suplementação de creatina em dosagens superiores as descritas anteriormente. A estratégia usada foi capaz de aumentar a concentração de creatina intracelular, mas não houve efeito adicional do treinamento [37]. Assim, a ação terapêutica da creatina na DPOC não está clara.

A creatina pode afetar negativamente pacientes com doenças respiratórias. A suplementação em ratos demonstrou aumentar a inflamação alérgica pulmonar, a hiperresponsividade e o remodelamento das vias aéreas [38]. Entretanto, o exercício de baixa intensidade é capaz de reduzir os efeitos deletérios da creatina no pulmão de ratos [39]. Desta forma, há evidências de que a administração de creatina pré-exercício possa exacerbar e piorar os sintomas das doenças respiratórias [38].

Em pacientes DPOC caquéticos ou com dificuldade em apresentar melhora durante a reabilitação, algumas vezes são necessárias intervenções farmacológicas para o ganho de massa magra e força [40]. A administração do hormônio GH, por exemplo, em pacientes desnutridos aumenta a MLG, o desempenho físico e reduz a dispnéia [40]. Pacientes com DPOC caquéticos apresentam hipogonadismo e baixas concentrações de testosterona que podem implicar na redução de massa magra [41-43]. O uso de estanozolol, forma sintética da testosterona administrada oralmente, associado ao exercício dos músculos respiratórios e membros inferiores em desnutridos culminam em aumento da MLG, mas sem melhorar o *endurance* [44]. No entanto, foi verificado que o uso de testosterona amplifica os efeitos do treinamento nos pacientes com DPOC em caquexia, melhorando a força e resistência [42].

A síntese de proteína contrátil seguida de hipertrofia pode ser mediado pelo estímulo da testosterona e de IGF-1 que induz o aumento da MyoD [43]. A nandrolona, esteróide anabólico derivado da testosterona, também melhorou a capacidade física e reduziu a velocidade de hipotrofia do diafragma devido ao aumento na eritropoiese e da oferta de O₂ [45,11]. A oxandrolona também conseguiu aumentar a massa corporal, mas não melhora a função pulmonar [46]. Portanto, estes agentes anabólicos sinalizam para o aumento do peso corporal, contudo há controvérsias no que diz respeito ao desenvolvimento do desempenho físico.

A suplementação de carboidrato, assim como os esteroides anabólicos, associada a um programa de reabilitação redundou em aumento de peso, mas não conseguiu demonstrar melhora da capacidade física [33]. Foi demonstrado em homens saudáveis que a ingestão de glicose reduz a produção de IL-6 plasmática e do seu receptor no músculo [47]. Este dado demonstra que a glicose pode ter efeito redutor na caquexia destes pacientes. A suplementação com carboidrato ou ácidos graxos poliinsaturados podem ser aplicados na prática clínica, contudo, ainda há pouca evidência da sua administração aos pacientes com DPOC objetivando ganho de massa magra e aumento da capacidade física. A suplementação com ácidos graxos poliinsaturados aumenta a capacidade física, mas sem elevar a MLG [48]. Interessantemente, óleo de oliva tem poliinsaturados que são ativadores conhecidos de PPAR que podem culminar em melhora da capacidade oxidativa e diferenciação na composição das fibras musculares [15].

Ferreira *et al.* destacam a associação de suplementos/fármacos/exercício deve ser associada ao tratamento de pacientes com DPOC, disponibilizando substrato para amplificar a síntese de proteínas e produção de energia durante a atividade física com aumento nas medidas antropométricas e melhora na capacidade física [32].

Conclusão

O exercício no paciente com DPOC caquético é uma terapêutica não farmacológica que visa reduzir a fadiga, melhorar a capacidade funcional e aumentar a sobrevivência. O programa de exercício objetiva intervir nas alterações musculares e melhorar os sintomas do paciente com DPOC pela síntese de vários peptídeos e receptores intracelulares regulatórios sem aumentar o catabolismo. Destacamos que a velocidade de execução do movimento interfere na via de sinalização que será ativada aumentando a síntese ou a degradação proteica.

Durante o exercício, pacientes com DPOC apresentam aumento da exportação de aminoácidos glicocetogênicos para o sangue na tentativa de manter o equilíbrio energético. Em geral, a suplementação com BCAA, glutamato e glutamina funciona para suprir a demanda de ATP celular. Assim, os indivíduos não caquéticos podem beneficiar-se das estratégias de suplementação e exercício sinalizando hipertrofia e ganho de massa magra. Nota-se que as intervenções com

GH, testosterona e seus derivados demonstram reduzir os efeitos da caquexia.

Suplementos como creatina, carboidrato e ácidos graxos poliinsaturados são pouco estudados e precisam de melhor detalhamento metodológico para sua administração. Desta forma o portador da DPOC poderá se beneficiar de programas de treinamento físico e nutricional que, através de mecanismos sinalizadores e regulatórios da hipertrofia, reduzam os efeitos da caquexia, amplifiquem as atividades de vida diária e aumentem a sobrevida.

Referências

1. Man WD, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Exercise and muscle dysfunction in COPD: implications for pulmonary rehabilitation. *Clin Sci (Lond)* 2009;117(8):281-91.
2. Jardim Junior OJ, Nascimento O. Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC. Brasil: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2006.
3. Ward S, Casaburi R. 21st century perspective on chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2001;68(6):557-61.
4. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31(3):492-501.
5. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko D, Witt C, Anker S. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127(3):825-9.
6. Aliverti A, Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol* 2008;105(2):749-57.
7. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, Does JD, Schols AM. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):859-64.
8. Vogiatzis I, Simoes DC, Stratakos G, Kourepini E, Terzis G, Manta P, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. *Eur Respir J* 2010;36(2):301-10.
9. Engelen MP, Deutz NE, Mostert R, Wouters EF, Schols AM. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. *Am J Clin Nutr* 2003;77(4):868-74.
10. Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):745-52.
11. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AM. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003;124(5):1733-42.
12. Faager G, Söderlund K, Sköld C, Rundgren S, Tollbäck A, Jakobsson P. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1(4):445-53.
13. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. 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(3):733-8.
14. Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000;55(10):848-53.
15. Remels AH, Schrauwen P, Broekhuizen R, Willems J, Kersten S, Gosker HR, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor expression is reduced in skeletal muscle in COPD. *Eur Respir J* 2007;30(2):245-52.
16. Doucet M, Russell AP, Leger B, Debigare R, Joannisse DR, Caron MA, et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):261-9.
17. Brault J, Jespersen J, Goldberg A. PGC-1{alpha} or PGC-1{beta} (peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} coactivator 1{alpha} or 1{beta}) overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy. *J Biol Chem* 2010;285(25):19460-71.
18. Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DC, Terzis G, Georgiadou O, Roussos C, et al. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax* 2007;62(11):950-6.
19. O'Donnell D, McGuire M, Samis L, Webb K. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1489-97.
20. Vogiatzis I, Williamson A, Miles J, Taylor I. Physiological response to moderate exercise workloads in a pulmonary rehabilitation program in patients with varying degrees of airflow obstruction. *Chest* 1999;116(5):1200-7.
21. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Gosker HR, Deutz NE, Wouters EF. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1697-704.
22. Reid WD, Rurak J, Harris RL. Skeletal muscle response to inflammation--lessons for chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S372-83.
23. Benton C, Holloway G, Han X, Yoshida Y, Snook L, Lally J, et al. Increased levels of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha (PGC-1alpha) improve lipid utilisation, insulin signalling and glucose transport in skeletal muscle of lean and insulin-resistant obese Zucker rats. *Diabetologia* 2010;53(9):2008-19.
24. Nader G. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(10):1985-96.
25. Cai D, Frantz JD, Tawa NE, Jr., Melendez PA, Oh BC, Lidov HG, et al. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* 2004;119(2):285-98.
26. Léger B, Senese R, Al-Khodayry A, Dériaz O, Gobelet C, Giacobino J, et al. Atrogin-1, MuRF1, and FoxO, as well as phosphorylated GSK-3beta and 4E-BP1 are reduced in skeletal muscle of chronic spinal cord-injured patients. *Muscle Nerve* 2009;40(1):69-78.
27. Lin J, Wu H, Tarr P, Zhang C, Wu Z, Boss O, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 2002;418(6899):797-801.
28. Ochi E, Hirose T, Hiranuma K, Min SK, Ishii N, Nakazato K. Elevation of myostatin and FOXOs in prolonged muscular impairment induced by eccentric contractions in rat medial gastrocnemius muscle. *J Appl Physiol* 2010;108(2):306-13.

29. Rutten EP, Engelen MP, Wouters EF, Schols AM, Deutz NE. Metabolic effects of glutamine and glutamate ingestion in healthy subjects and in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):115-23.
 30. Rutten EP, Engelen MP, Gosker H, Bast A, Cosemans K, Vissers YL, et al. Metabolic and functional effects of glutamate intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2008;27(3):408-15.
 31. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Deutz NE, Wouters EF. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):98-103.
 32. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117(3):672-8.
 33. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(9):745-51.
 34. Engelen MP, Rutten EP, De Castro CL, Wouters EF, Schols AM, Deutz NE. Supplementation of soy protein with branched-chain amino acids alters protein metabolism in healthy elderly and even more in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):431-9.
 35. Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida M. Plasma branched-chain amino acid levels and muscle energy metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2009;28(2):203-8.
 36. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(7):531-7.
 37. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, Fox J, Steiner MC, Singh SJ, et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):233-9.
 38. Vieira RP, Duarte AC, Claudino RC, Perini A, Santos AB, Moriya HT, et al. Creatine supplementation exacerbates allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37(6):660-7.
 39. Vieira RP, Duarte AC, Santos AB, Medeiros MC, Mauad T, Martins MA, et al. Exercise reduces effects of creatine on lung. *Int J Sports Med* 2009;30(9):684-90.
 40. Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1800-6.
 41. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998;114(1):19-28.
 42. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis M, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):870-8.
 43. Lewis MI, Fournier M, Storer TW, Bhasin S, Porszasz J, Ren SG, et al. Skeletal muscle adaptations to testosterone and resistance training in men with COPD. *J Appl Physiol* 2007;103(4):1299-310.
 44. Ferreira I, Verreschi I, Nery L, Goldstein R, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998;114(1):19-28.
 45. van Balkom RH, Dekhuijzen PN, van der Heijden HF, Folgering HT, Fransen JA, van Herwaarden CL. Effects of anabolic steroids on diaphragm impairment induced by methylprednisolone in emphysematous hamsters. *Eur Respir J* 1999;13(5):1062-9.
 46. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002;122(2):421-8.
 47. Akerstrom T, Krogh-Madsen R, Petersen A, Pedersen B. Glucose ingestion during endurance training in men attenuates expression of myokine receptor. *Exp Physiol* 2009;94(11):1124-31.
 48. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(5):376-82.
-