

Artigo de Revisão

Músculo esquelético, insuficiência cardíaca crônica e o papel do exercício

André Katayama Yamada ¹
Vanessa Azevedo Voltarelli ²
Fabrício Azevedo Voltarelli ³

¹ Departamento de Educação Física, Faculdade de Ciências da Saúde, UNIMEP
Piracicaba, SP, Brasil

² Escola de Educação Física e Esporte da USP SP, Brasil

³ Departamento de Educação Física (FEF) da Universidade Federal do Mato Grosso,
Cuiabá, MT, Brasil

Resumo: Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) apresentam alterações metabólicas, hemodinâmicas e do músculo-esquelético as quais diminuem a expectativa de vida e são atribuídas a inúmeros fatores. O foco dessa revisão foi abordar as questões relacionadas às alterações fisiológicas, metabólicas, morfológicas e moleculares que afetam o sistema muscular desses pacientes. Posteriormente, foram discutidos os benefícios do exercício físico sobre essa síndrome assim como as intervenções farmacológicas que estão em investigação para o tratamento da mesma. Algumas alterações musculares já estão bem descritas na literatura. Dentre elas se destacam a maior predominância de fibras do tipo II, menor atividade enzimática oxidativa, atrofia muscular e elevadas concentrações de citocinas, as quais afetam a integridade muscular. Assim, são necessários estudos futuros que envolvam os mecanismos celulares e moleculares do músculo-esquelético com o intuito de criar estratégias de prevenção e tratamento para os pacientes com ICC.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Crônica. Músculo Esquelético. Exercício Físico. Terapias.

Skeletal muscle, chronic heart failure and the role of the exercise

Abstract: Patients with chronic heart failure (CHF) show metabolic, hemodynamic and skeletal muscle alterations, which decrease the life expectancy. These alterations are attributed to several factors. The focus of this review was to approach the questions related to physiological, metabolic, morphological and molecular alterations which affect the muscular system of these patients. Later, it was discussed the benefits of physical exercise to this syndrome as well as the pharmacological interventions, which are in investigation aiming the treatment of the same. Some muscle alterations are already described on the literature. For example, the more predominance of type II fibers, lower oxidative enzymatic activity, muscle atrophy and elevated concentration of cytokines that affect the muscle integrity. Thus, further studies involving cellular and molecular mechanisms of skeletal muscle in order to create strategies for prevention and treatment for patients with CHF are required

Key Words: Chronic Heart Failure. Skeletal Muscle. Physical Exercise. Therapy.

Introdução

Atualmente, tem crescido o número de doenças crônicas em decorrência do aumento da expectativa de vida da população. Nas últimas décadas, a Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) apresenta-se como uma das principais causas de morte em países industrializados ([NEGRÃO; MIDDLEKAUFF, 2008](#)). A ICC é uma síndrome clínica caracterizada por causar fadiga e grande limitação aos esforços. A ICC é dividida em quatro classes: classes funcionais I, II, III e IV, de acordo com a classificação da NYHA (*New York Heart Assotiation*). Considera-se classe funcional I quando o paciente é assintomático na realização de suas atividades normais; classe II quando é

assintomático em repouso; classe III quando assintomático em repouso, no entanto apresenta sintomas nas atividades de menor grau e classe IV quando apresenta sintomas às menores atividades e em repouso.

Apesar da intolerância ao esforço estar associada ao comprometimento central (cardiovascular), vários estudos mostram que as alterações periféricas (músculo esquelético) parecem ter uma relação mais forte nessa condição ([VENTURA-CLAPIER et al., 2004](#)). As alterações observadas são decorrentes de vários fatores, incluindo modulação do sistema neuro-hormonal, exacerbação do sistema nervoso simpático muscular (MSNA), além do sistema

renina-angiotensina-aldosterona (FRANCIS et al., 1984; SWEDBERG et al., 1990). A atrofia muscular promove anormalidades funcionais, gerando assim uma maior fadiga (MANCINI et al., 1997). Além disso, o esforço prejudicado se deve ao acúmulo de lactato, e menor fluxo sanguíneo gerado pela vasoconstrição (NEGRÃO et al., 2001; LEVINE et al., 1990). O fenótipo da composição das fibras musculares se ajusta nesta condição, encontrando maior predominância de fibras do tipo II (rápidas) (LIPKIN et al., 1988). O sistema imune tende a refletir consideravelmente sobre a atrofia muscular na ICC. A elevação de citocinas (LEVINE et al., 1990; STEELE et al., 1996) e as espécies reativas de oxigênio (MANCINI et al., 1992) promovem um estado de catabolismo. Algumas proteínas estão envolvidas na atrofia muscular como a via-ubiquitina-proteossoma (NEGRÃO; MIDDLEKAUFF, 2008). A apoptose muscular também pode disparar estímulos que resultam em atrofia e diminuição da força muscular (VESCOVO et al., 2000).

Tempos atrás o exercício físico não era considerado importante na reabilitação de pacientes acometidos pela ICC, mas recentemente o treinamento físico tem sido adotado como um método eficiente para reverter o quadro patológico. O treinamento físico promove adaptações importantes ao músculo-esquelético como diminuição de citocinas circulantes (NEGRÃO; MIDDLEKAUFF, 2008) e teciduais (GIELEN et al., 2003), aumentos na expressão e atividade das enzimas oxidativas da musculatura esquelética (MAGNUSSON et al., 1996) e mudanças nas proporções de fibras musculares (HAMBRECH et al., 1997).

Apesar do grande número de estudos sobre essa complexa síndrome, limitaremos nossa discussão no músculo-esquelético de pacientes com ICC. Serão abordadas questões referentes às alterações musculares detalhando os aspectos fisiológicos, bioquímicos, histológicos e moleculares. Também serão discutidos os efeitos do treinamento físico sobre o músculo-esquelético relatando os benefícios para os pacientes, as terapias utilizadas e aspectos recentes em desenvolvimento. Portanto, a seguir será realizada uma revisão da literatura sobre os mecanismos responsáveis pelas alterações do músculo-esquelético em pacientes com ICC e as futuras intervenções.

Alterações fisiológicas

O reduzido fluxo sanguíneo em pacientes com ICC e exacerbada ativação simpática são

responsáveis em parte pela deterioração intrínseca da musculatura esquelética. Okita et al. (1998) mostraram que a disfunção muscular predomina sobre o sistema hemodinâmico em pacientes com ICC, mostrando forte relação da anormalidade do sistema periférico com a fadiga precoce. Uma outra hipótese da fadiga precoce é a tendência que os músculos desses pacientes têm de apresentar predominância de fibras tipo II em sua composição, as quais são mais fadigáveis (HARRIDGE; MAGNUSSON; GORDON, 1996). Alguns mecanismos são sugeridos com relação à diminuição do fluxo sanguíneo. Zelis et al. (1974) encontraram reduzido fluxo sanguíneo muscular durante exercício com dinamômetro manual, utilizando da técnica de pletismografia de oclusão venosa. Uma das explicações poderia ser em decorrência de uma ativação neuro-hormonal, causando assim vasoconstrição. Importante frisar que o fluxo sanguíneo para os membros inferiores é menor, pois tende a envolver uma maior massa muscular em comparação a outras regiões (WILSON et al., 1985). Além disso, pacientes com ICC podem apresentar disfunção endotelial na presença de aumento no tônus vasomotor periférico, causando a vasoconstrição (KATZ; BIASUCCI; SABBA, 1992). O estresse de cisalhamento (*shear stress*) pode causar disfunção endotelial, pois em condições normais é responsável pela vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (NO) (SHARMA; ANKER, 2002).

O bom funcionamento do organismo depende de uma integração dos vários sistemas fisiológicos como o cardiopulmonar e o neuromuscular. Nesse contexto foi realizado um estudo (COSTA et al., 2003) que avaliou a massa muscular esquelética que relacionou variáveis ventilatórias e hemodinâmicas durante o exercício em pacientes com ICC. Participaram do estudo 25 pacientes, os quais foram submetidos a um teste cardiopulmonar em uma esteira com protocolo de rampa, onde foi mensurada a massa muscular utilizando a ressonância magnética por imagem (MRI). Os resultados mostraram que a massa muscular influenciou na capacidade dos pacientes de sustentarem um esforço submáximo. A hipótese desse fenômeno seria que mudanças metabólicas e estruturais na musculatura com elevação da atividade simpática, estariam ocasionando vasoconstrição periférica, levando a disfunções ventilatórias.

LANG et al. (1997) verificaram se a atrofia muscular limitaria a capacidade máxima de exercício em pacientes com ICC. A composição corporal foi avaliada através da absorptometria de raio X de energia dupla (DEXA). O estudo analisou adicionalmente o limiar anaeróbico e o

consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$). Esse estudo mostrou que a intolerância ao esforço não foi decorrente da atrofia muscular, dando um norte de que seria mais em relação ao metabolismo.

Alterações bioquímicas e metabólicas

Análises bioquímicas realizadas através de biópsia muscular por agulha têm mostrado que a atividade das enzimas oxidativas envolvidas no metabolismo aeróbio estão reduzidas na ICC (SULLIVAN; GREEN; COBB, 1990). O músculo esquelético de pacientes normalmente apresentam uma quantidade aumentada de enzimas glicolíticas, volume mitocondrial diminuído (VENTURA-CLAPIER et al., 2002) e anormalidades ultraestruturais do músculo esquelético refletindo uma capacidade oxidativa deprimida da musculatura exercitada (DREXLER et al., 1992).

Pacientes com ICC também apresentaram atividade reduzida de enzimas glicogenolíticas e menor capilarização muscular (SCHAUFELBERGER et al., 1996).

Schaufelberger et al. (1997), investigando pacientes com ICC, relacionaram variáveis do músculo esquelético com a classe funcional, capacidade física, hemodinâmica central, força muscular e tratamento médico. Foram retiradas amostras de músculo esquelético (biópsia) a partir de 43 pacientes e 20 indivíduos controles. Os pacientes apresentaram níveis elevados tanto de lactato como da atividade da lactato desidrogenase. Por outro lado, observou-se menor atividade enzimática oxidativa. A percentagem da capilarização das fibras do tipo I estavam reduzidas, ao passo que a percentagem de fibras do tipo II apresentavam-se aumentadas nessa população. Essas características observadas condizem com a síndrome da ICC e refletem todo um ambiente glicolítico e com metabolismo oxidativo prejudicado, o que causa uma maior intolerância ao esforço.

Alterações histológicas e morfológicas

A tipagem das fibras musculares, bem como sua distribuição, é determinada tanto geneticamente quanto pelo treinamento físico. Vários fatores influenciam na transição e distribuição das fibras musculares, tais como o envelhecimento, atrofia por desuso e algumas patologias como a própria ICC. Análises histoquímicas do músculo esquelético em pacientes têm verificado uma maior quantidade de fibras musculares do tipo II (DREXLER et al., 1992). Interessante é o fato de que apesar da

maior percentagem de fibras de contração rápida nos pacientes com ICC, essas fibras também se apresentam atrofiadas (MINOTTI; CRISTOPH, I; MASSIE, 1992).

No trabalho de Sullivan et al. (1990) foram analisados conteúdo enzimático, tipagem de fibras e capilarização em amostras de biópsias musculares do músculo vasto lateral em 11 pacientes com ICC. Os autores observaram uma diminuição das fibras do tipo I e uma maior percentagem de fibras do tipo II, e ainda um número de capilares por fibra também diminuída. Outras alterações encontradas foram um aumento da concentração de lactato sanguíneo durante o exercício, diminuição da expressão e atividade de enzimas mitocondriais, como por exemplo, a citrato sintase.

Um detalhe curioso é que as alterações histológicas do músculo observadas nos pacientes com ICC são similares às de indivíduos sedentários ou que pararam de praticar exercícios e características completamente opostas a de atletas. (HOLLOSZY; COYLE 1984).

Alterações moleculares e imunológicas

Os mecanismos moleculares são fundamentais para um melhor entendimento de quais vias sinalizadoras afetam especificamente o músculo de pacientes com ICC. Elevadas concentrações de citocinas (extenso grupo de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunodepressivas) bem como aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (compostos químicos resultantes da ativação ou redução do oxigênio molecular - dioxigênio, O_2 - ou derivados dos produtos da redução) levam a deterioração muscular. O estresse oxidativo é capaz de ativar o fator nuclear kappa B (NF- κ B), um importante fator de transcrição para a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias (REID et al., 2001). A vasoconstrição pode gerar episódios de isquemia e reperfusão tecidual, formando espécies reativas de oxigênio (ROS) (ROVEDA et al., 2003).

A ICC promove estresse oxidativo local, aumentos de citocinas e enzimas anti-oxidantes prejudicadas. Além disso, o estresse oxidativo contribui para o dano muscular e apoptose. Linke et al. (2005) verificou que o treinamento físico exerceu efeitos anti-inflamatórios importantes. Além disso, a apoptose pode desencadear menor capacidade ao esforço (ADAMS et al., 1999). Pacientes com ICC também apresentam aumento de expressão de óxido nítrico sintase (iNOS) na

musculatura esquelética ([SHARMA; ANKER, 2002](#)).

Foi realizado um estudo ([VESCOVO et al., 2000](#)) com o objetivo de investigar a contribuição da apoptose no desenvolvimento da miopatia do músculo esquelético na ICC. Foram retiradas amostras do músculo vasto lateral para avaliar, através de biópsia, a cadeia pesada de miosina (MHC), área de secção transversa do músculo (CSA), TUNEL e níveis teciduais das proteínas caspase-3 (pró-apoptótica), Bcl-2 (anti-apoptótica) e ubiquitina (relacionada com o processo de degradação protéica). Houve aumento significativo de MHC IIa e IIb, diminuição nas concentrações de Bcl-2 e aumentos na caspase-3 e ubiquitina. Todas essas variáveis mostraram fortemente que a apoptose ocorre no músculo submetido ao desuso como na ICC.

O hormônio do crescimento (GH) é uma substância anabólica secretada pela hipófise anterior e que possui várias funções como exemplo, o crescimento do tecido. Estudos revelaram a ocorrência de uma resistência do organismo do portador de ICC a esse hormônio, pois níveis elevados de GH foram encontrados em pacientes com ICC. O peptídeo IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), por outro lado, mostrou-se reduzido nesses mesmos pacientes, caracterizando anormalidade aparente na composição corporal ([ANKER et al., 2001](#)). O IGF-1 retarda a apoptose via inibição mediada pelo receptor de caspases intracelulares, enzimas efectoras (ou iniciadoras) das vias apoptóticas. Foi observado, através de um estudo, uma redução da expressão de IGF-1 na musculatura esquelética de pacientes com ICC (não caquéticos e com estágio severo), ao mesmo tempo em que as concentrações séricas de IGF-1 apresentavam-se preservadas ([HAMBRECHT et al., 2002](#)). A expressão de IGF-1 correlaciona-se com a CSA. O GH sérico tem o potencial de aumentar a expressão de IGF-1, por outro lado a expressão diminuída de IGF-1 pode levar à apoptose.

Em um outro estudo, [Toth et al. \(2006\)](#) analisaram o RNAm miofibrilar do músculo esquelético em 9 pacientes com ICC e 9 saudáveis. Observaram também a relação dos níveis circulantes de hormônios anabólicos e catabólicos, assim como a expressão local do IGF-1. Os resultados mostraram que as alterações no músculo esquelético (distribuição das isoformas e conteúdo de MHC) foram decorrentes, pelo menos em parte, às mudanças na expressão gênica de MHC. Segundo os mesmos autores, o balanço de hormônios anabólicos e catabólicos em pacientes poderiam

influenciar o fenótipo da proteína miofibrilar da musculatura esquelética pela alteração da expressão gênica.

[Vescovo; Ravara e Libera \(2007\)](#) analisaram amostras de biópsias do músculo esquelético em 6 pacientes na classe III a IV da NYHA e 4 pacientes controle. Foi utilizado, nesse estudo, a técnica do OxyBlot, a qual possui a função de detectar grupos carbônicos derivados da oxidação protéica. Foram obtidas correlações entre oxidação miofibrilar e $VO_{2máx}$. Nos pacientes com ICC, foi observada maior oxidação protéica miofibrilar. Algumas alterações músculo-esqueléticas, nesse mesmo estudo, puderam ser observadas, tais como a conversão de fibras, danos e/ou morte celular por apoptose e altos níveis de oxidação, os quais, em conjunto, poderiam levar tanto a uma menor contração e relaxamento muscular como a uma geração do pico de força diminuída. Foi observado, também, um estado inflamatório com elevação de citocinas pró-inflamatórias. Sabe-se que a produção de iNOS e o estresse oxidativo são suficientes para ativar o fator de transcrição NF- κ B para a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias, as quais podem contribuir para o dano muscular periférico. Os alvos para oxidação são as proteínas sarcoméricas actina, tropomiosina e cadeia pesada de miosina (MHC), demonstradas através da técnica de expressão protéica antígeno-anticorpo (*Western Blot*).

Citocinas são peptídeos bioativos que realizam sinalização intercelular, além de regular o metabolismo e o sistema imunológico do organismo. As citocinas inflamatórias podem promover a degradação muscular e a anorexia. O TNF- α , uma importante citocina, provoca catabolismo muscular através da resistência à insulina ([PATIAG et al., 2000](#)). O fator de necrose tumoral está relacionado com a caquexia cardíaca bem como aumentos de diversas isoformas de Interleucinas (IL-1, IL-2 e IL-6) e TGF- β , também citocinas ([ANKER et al., 1999](#)).

O desgaste muscular observado em condições de caquexia cardíaca nos pacientes com ICC afeta todos os compartimentos teciduais e está relacionado com anormalidades neuro-hormonais e imunológicas. [Anker et al. \(1999\)](#) investigaram em detalhes as diferenças na composição corporal através da absorptometria radiológica de energia dupla (DEXA) e a relação desta com os fatores bioquímicos dos sistemas imune, neuro-hormonal e metabólico em indivíduos controles (n=15), acometidos pela insuficiência cardíaca e não caquéticos (n=36) e em pacientes com caquexia (n=18). Os

resultados mostraram que pacientes com caquexia apresentaram redução significativa do tecido ósseo enquanto que pacientes não caquéticos apresentaram redução da massa magra se comparados a indivíduos controles. Os níveis de hormônios catabólicos (noradrenalina, cortisol, insulina) e citocinas (TNF- α , IL-6, IL-1 β , receptor solúvel de TNF) correlacionaram-se significativamente com a redução tanto do tecido muscular como do tecido adiposo e, também, da massa óssea.

Algumas proteínas celulares e moleculares com o potencial de afetar a musculatura esquelética têm sido investigadas, recentemente, pelos pesquisadores. É sabido que a via do sistema ubiquitina-proteossoma é responsável pela proteólise muscular (BERRY; CLARK, 2000) assim como pelos elevados níveis de cortisol. Nesses dois casos citados ocorre uma diminuição da síntese proteica e uma maior degradação de proteínas, o que poderia gerar interferências negativas na massa muscular de pacientes com ICC. A Miostatina (GDF-8) é uma proteína da família das citocinas que regula negativamente a massa muscular. A Miostatina é alvo de grande interesse por parte dos cientistas que se poderiam utilizar das técnicas de terapia gênica para induzir e/ou estimular o crescimento (hipertrofia) da massa muscular talvez melhorando a função e desenvolvimento muscular de pacientes com ICC (STRASSBURG; SPRINGER; ANKER, 2005).

Até o momento, pouco se sabe sobre as vias de sinalização na expressão de proteínas contráteis em pacientes com ICC. Nesse sentido, estudos futuros poderão contribuir para o melhor entendimento dos complexos mecanismos moleculares que envolvem o músculo esquelético e a ICC.

Treinamento físico e/ou exercício, e insuficiência cardíaca

O treinamento físico induz adaptações importantes no organismo, tanto em indivíduos saudáveis quanto em pessoas portando alguma enfermidade. Ajustes morfofuncionais podem ser observados com o treinamento a longo prazo (crônico). Uma das alterações mais marcantes relacionadas com o treinamento físico é o fenômeno da bradicardia (diminuição da frequência cardíaca de repouso), sendo este um indicador sensível de melhora do condicionamento físico (HILL, 1963). No entanto, tolerância à acidose, aumento no número de mitocôndrias, neovascularização, entre outros, são alterações mediadas pelo exercício físico regular (e indicadores de melhora do

condicionamento físico) sem a ocorrência, necessariamente, do fenômeno da bradicardia. O aumento da massa muscular (hipertrofia) também é considerado uma adaptação importante do treinamento físico sobre o organismo (SARTORELLI; FULCO, 2004), pois algumas patologias, assim como a sarcopenia no envelhecimento, têm um papel fundamental na atrofia do músculo esquelético (DOHERTY, 2003). Por outro lado, o exercício físico (agudo) pode promover alterações fisiológicas momentâneas (aumento da frequência cardíaca e respiratória (hiperventilação), aumento da temperatura corporal.

O músculo esquelético adapta-se de acordo com o tipo de demanda energética requerida, isto é, é dependente da predominância de um metabolismo (aeróbio/anaeróbio) sobre o outro. Sabe-se que o treinamento de força estimula a síntese proteica por modificações na sinalização intra-celular de diversas proteínas, entre elas a *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e, dessa forma, aumentando a área de secção transversa do músculo esquelético (CHESLEY et al., 1992). Por outro lado, o treinamento aeróbio estimula o aumento no número total de mitocôndrias dos músculos, as quais são responsáveis pela geração de energia proveniente do metabolismo aeróbio (HOLLOSZY; COYLE, 1984).

Em indivíduos acometidos pela ICC, o músculo-esquelético é afetado morfofuncionalmente. O treinamento físico promove adaptações ao aparato contrátil muscular. Dentre elas ocorre o aumento do suprimento capilar, massa muscular, conteúdo mitocondrial, aumento da atividade de enzimas e conversão das fibras (geralmente do tipo II para tipo I).

Pacientes com ICC toleram bem um treinamento físico de alta intensidade quando um grupo muscular de cada vez é trabalhado. A capacidade de trabalho local e total do corpo é elevada após treinamento específico de endurance e/ou força do grupo muscular responsável pela extensão dos joelhos. Isto ocorre devido a mudanças morfológicas e metabólicas no músculo dos pacientes (MAGNUSSON et al., 1996). O treinamento localizado muscular poderia ser uma melhor alternativa em relação ao treinamento físico convencional (aquele que trabalha os grupos musculares como um todo), principalmente durante a fase inicial de reabilitação, pois exigiria menos sobrecarga cardíaca e, além disso,

promoveria uma melhor distribuição do fluxo sanguíneo para o grupo muscular exercitado.

O treinamento de força promoveria, então, vários benefícios nos pacientes com ICC, como aumento da força muscular e aumentos na capacidade aeróbia submáxima. Mas os principais benefícios do treinamento de força se concentram principalmente na melhoria das anormalidades ultraestruturais do músculo esquelético e função neuromuscular, ao invés simplesmente do aumento da massa muscular ([WILLIAMS et al., 2007](#)).

[Beniaminovitz et al. \(2002\)](#) demonstraram que a otimização da função muscular aliviou a dispnéia em pacientes com ICC moderada para severa. Foi realizado treinamento dos membros inferiores (pedalar e andar) em 17 pacientes acometidos pela síndrome. O protocolo de exercícios consistiu em sessões de 3 meses, utilizando-se bicicleta e esteira, em intensidade leve. O pico de torque dos flexores das pernas aumentou e a razão de fadiga diminuiu indicando, assim, melhora da força e endurance dos músculos exercitados. A percepção de dispnéia durante o teste submáximo diminuiu.

Já está muito bem documentado na literatura que o treinamento físico reduz a pressão arterial e aumenta o fluxo sanguíneo de repouso. Todas essas alterações vêm acompanhadas pela redução da ativação simpática. Nesse sentido, observou-se que o treinamento físico resultou em redução drástica e uniforme da atividade nervosa simpática muscular (MSNA) em pacientes com ICC ([ROVEDA et al., 2003](#)).

Foi realizado um estudo no qual se verificou os efeitos do treinamento físico regular sobre parâmetros inflamatórios locais no músculo esquelético de pacientes com ICC. Foram observados aumentos dos níveis séricos de citocinas e expressão induzida de óxido nítrico sintetase (iNOS). Nesse estudo, foram selecionados 20 pacientes masculinos divididos aleatoriamente em grupo controle (n=10) e grupo treinado (n=10). Foram colhidas amostras de sangue e biópsia do músculo vasto lateral. Tais procedimentos foram efetuados no início do experimento e após 6 meses de treinamento físico. Os níveis séricos de TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta não mostraram alteração em resposta ao treinamento. No entanto, houve uma diminuição do TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta local do músculo esquelético. A expressão local de iNOS também foi reduzida em 52%. Os resultados mostraram que os efeitos anti-inflamatórios locais atenuaram o desgaste catabólico associado com a progressão da ICC. Esses achados mostram que

fatores locais como hipoperfusão e estresse oxidativo estariam então relacionados com as citocinas produzidas localmente no músculo. A combinação de baixo débito cardíaco com disfunção endotelial poderia levar a isquemia do músculo esquelético ([GIELEN et al., 2003](#)).

Em outro estudo, [Conraads et al. \(2002\)](#) avaliaram os efeitos do treinamento combinado de endurance e força sobre os receptores de citocinas em pacientes com ICC. Foi utilizado o método ELISA para as dosagens das citocinas. Os níveis das citocinas IL-6 e TNF-alfa não se alteraram, no entanto os receptores de TNF-alfa 1 e 2 mostraram-se reduzidos. Esse estudo mostrou outra vez, assim como o estudo anterior, que o treinamento físico possui efeitos anti-inflamatórios. O treinamento de força foi importante na promoção do aumento da força e da massa muscular. De forma resumida, o treinamento de força trabalharia pequenos grupos musculares e não causaria esforço excessivo geral sobre o organismo e, por sua vez, promoveria uma maior segurança cardiovascular.

Desse modo, em geral, os estudos acima indicam que o treinamento físico, realizado a partir de diferentes protocolos, mostrou ser eficiente para promover melhorias no tecido muscular esquelético de pacientes com ICC.

Intervenções futuras

Alguns métodos terapêuticos (substâncias) têm sido utilizados com o intuito de melhorar a função e a integridade muscular em pacientes com ICC. Um potente candidato ergogênico seria a creatina, a qual poderia aumentar a massa muscular e diminuir o estado de catabolismo. Em estudo desenvolvido por [Andrews et al. \(1998\)](#), pacientes com ICC foram suplementados com creatina para verificar os efeitos da suplementação sobre o metabolismo e endurance muscular dos mesmos. Os resultados mostraram que a creatina otimizou a endurance muscular e atenuou as anormalidades metabólicas em resposta ao exercício. Outros estudos mostram, ainda, que o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) melhora as condições da musculatura esquelética. O tratamento crônico de pacientes portadores de ICC com inibidores da ECA ou bloqueadores para receptores de angiotensina II promoveu otimização do fluxo sanguíneo muscular e do $VO_{2m\acute{a}x}$ durante o exercício e, além disso, preveniu ou reverteu a atrofia apoptose-dependente e mudanças nos MHCs ([VENTURA-CLAPIER; de SOUZA; VEKSLER, 2002](#)).

A estimulação elétrica vem se destacando como um método eficaz em promover alterações positivas no músculo esquelético. Em um interessante estudo, verificou-se que a estimulação elétrica de baixa intensidade é considerada um tratamento válido para promover mudanças na musculatura esquelética e aumentar a capacidade física de pacientes com ICC severa (NUHR et al., 2004). A estimulação elétrica também poderia ser uma alternativa para substituir o exercício físico em casos mais graves da síndrome, além da comodidade e facilidade para ser administrada pelos próprios pacientes. A estimulação elétrica promoveu aumentos significantes na atividade da citrato sintetase, um marcador mitocondrial, com concomitante diminuição da atividade do gliceraldeído-fosfato desidrogenase, uma referência enzimática da glicólise anaeróbia (NUHR et al., 2004). A estimulação elétrica também parece converter os tipos de fibras de transição rápida para lenta.

Finalmente, a utilização de terapia gênica na ICC poderia revolucionar o campo da medicina, provocando um impacto importante nas pesquisas com doenças neuromusculares. O anúncio do sucesso do projeto Genoma Humano constitui-se num grande estímulo para os estudos que visam utilizar a transferência de genes com fins terapêuticos clínicos. Devido ao crescente acúmulo de conhecimento sobre técnicas de biologia molecular e de como manipular a expressão dos genes, os pesquisadores também desenvolveram estratégias para a transferência de genes, com as quais esperamos que num futuro próximo possamos corrigir, prevenir e tratar as doenças do ser humano. Os sistemas de transferência de genes baseiam-se no uso de diferentes vetores virais transformados em replicantes-deficientes (tais como o adenovírus, o vírus adeno-associado, o retrovírus e o vírus herpes simples) e vetores não-virais (tais como oligonucleotídeos antisense, DNA de plasmídeo e lipossomos), os quais vêm sendo estudados durante os últimos dez anos em fisiologia e testados na clínica. Atualmente também estão disponíveis muitos animais transgênicos, aos quais um gene específico foi adicionado (ratos e camundongos) ou retirado (camundongos *knockout*). Esses animais podem ser usados como modelos de estudo para as diferentes fisiopatologias do ser humano, tais como: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e aterosclerose. Além disso, a estratégia de transferência de genes através de vetores adenovirais pode ser associada com a tecnologia de animais transgênicos para estudar a eficácia

da terapia gênica no tratamento de diversas patologias (VASQUEZ; MEYRELLES, 2001).

Considerações finais

Alguns dos mecanismos responsáveis pelas alterações do músculo esquelético foram aqui discutidos e alguns estão no aguardo de novos respaldos científicos que ainda estão por vir. Foi mostrado que o exercício físico promove benefícios aos pacientes, os quais apresentam melhoria do sistema muscular bem como do cardiovascular. Demonstrou-se, também, que os métodos de recuperação e prevenção promovem aumento da capacidade enzimática oxidativa, transição de fibras, aumentos da massa muscular, melhoria do fluxo sanguíneo, diminuição das citocinas entre outros. O treinamento de força se encaixaria nesse sentido como um método eficaz na ICC, pois exigiria menos do sistema cardiovascular e atuaria em grupos musculares menores. Já o treinamento aeróbio estimularia as vias oxidativas. Alguns fármacos, tais como a creatina, inibidores da ECA e beta-bloqueadores parecem gerar alguns efeitos que recuperariam a integridade muscular. Além disso, há a expectativa do desenvolvimento de “terapias gênicas” nesse sentido. Por fim, os mecanismos responsáveis pelas anormalidades da musculatura esquelética ainda são foco de estudos para médicos, biólogos, cientistas e bioquímicos do exercício, pois é necessário um maior entendimento, principalmente dos mecanismos celulares e moleculares do músculo esquelético, em pacientes com ICC submetidos ou não ao treinamento físico.

Referências

- ADAMS, V.; JIANG, H.; JIANGTAO, Y, MOBIUS_WINKLER, S.; FIEHN, E.; LINKE, A.; WEIGL, C.; SCHULER, G.; HAMBRECHT, R. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise tolerance. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, p. 959-965, 1999.
- ANDREWS, R.; GREENHAFF, P.; CURTIS, A.; PERRY, A.; COWLEY, A.J. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. **European Heart Journal**, v. 19, p. 617-622, 1998.
- ANKER, S.D.; PONIKOWSKI, P.P.; CLARCK, A.L.; LEYVA, F.; RAUCHHAUS, M.; KEMP, M.; TEIXEIRA, M.M.; HELLEWELL, P.G.; HOOPER, J.; POOLE-WILSON, P.A.; COATS, A.J.S. Cytokines and neurohormones alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 20, p. 683-693, 1999.

- ANKER, S.D.; VOLTERRANI, M.; PFLAUM, C.D. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, p. 443-452, 2001.
- BENIAMINOVITZ, A.; LANG, C.C.; LAMANCA, J.; MANCINI, D.M. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, no. 9, p. 1602-1608, 2002.
- BERRY, C; CLARK, L. Catabolism in chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 21, no. 7, p.521-532, 2000.
- CHESLEY, A.; MACDOUGALL, J.D.; TARNOPOWSKI, M.A.; ATKINSON, S.A.; SMITH, K. Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 73, p. 1383-1388, 1992.
- COSTA, R.V.C.; NÓBREGA, A.C.L.; SERRA, S.M.; REGO, S.; WAJNGARTEN, M. Influence of skeletal muscle mass on ventilatory and hemodynamic variables during exercise in patients with chronic heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, no. 6, p. 581-585, 2003.
- CONRAADS, V.M.; NOBREGA, A.C.L.; SERRA, S.M.; REGO, S.; WAJNGARTEN, M. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptors levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **European Heart Journal**, v. 23, n. 23, p. 1854-1860, 2002.
- DOHERTY, T.J. Invited review: aging and sarcopenia. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, p. 1717-1727, 2003.
- DREXLER, H. Skeletal muscle failure in heart failure. **Circulation**, v. 85, no. 4, p. 1621-1623, 1992.
- DREXLER, H.; RIEDE, U.; MUNZEL, T.; KONIG, H.; FUNKE, E.; JUST, H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. **Circulation**, v. 85, n. 5, p. 1751-1759, 1992.
- FRANCIS, G.S.; GOLDSMITH, S.R.; LEVINE, T.B.; OLIVARI, M.T.; COHN, J.N. The neurohormonal axis in congestive heart failure. **Annal Internal Medicine**, v. 101, no. 3, p. 370-377, 1984.
- GIELEN, S.; ADAMS, V.; MOBIUS-WINKLER, S.; LINKE, A.; ERBS, S.; Yu, J.; Kempf, W.; Schubert, A.; Schuler, G.; HAMBRECHT, R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 42, no. 5, p. 861-868, 2003.
- HAMBRECHT, R.; FIEHN, E.; YU, J.; NIEBAUER, J.; WEIGL, C.; HILBRICH, L.; ADAMS, V.; RIEDE, U.; SCHULER, G.; Effects of endurance training on mitochondrial ultra structure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 29, p.1067-1073, 1997.
- HAMBRECHT, R.; SCHULZE, P.C.; GIELEN, S.; LINKE, A.; MOBIUS-WINKLER, S.; YU, J.; KRATZSCH, J.U.; BALDAUF, G.; BUSSE, M.W.; SCHUBERT, A.; ADAMS, V.; SCHULER, G. Reduction of insulin-like growth factor I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.39, n.7, p. 1175-1181, 2002.
- HARRIDGE, S.D.R.; MAGNUSSON, G.; GORDON, A. Skeletal muscle contractile characteristics and fatigue resistance in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 17, p. 896-901, 1996.
- HILL, V.E. The relation of heart rate to exercise fitness: an attempt at physiological interpretation of the bradycardia of training. **Pediatrics**, v. 32, no. 4, p.723-729, 1963.
- HOLLOSZY, J.O.; COYLE, E.F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. **Journal of Applied Physiology**, v. 56, p. 831-838, 1984.
- KATZ, S.D.; BIASUCCI, L.; SABBA, C. Impaired endothelial-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 19, p. 918-925, 1992.
- LANG, C.C.; CHORNSKY, D.B.; RAYOS, G.; YEOH, T.K.; WILSON, J.R. Skeletal muscle mass and exercise performance in stable ambulatory patients with heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 82, p. 257-261, 1997.
- LEVINE, L. Elevated circulating levels of tumour necrosis factor in sever chronic heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 323, p. 236-241, 1990.
- LINKE, A.; ADAMS, V.; SCHULZE, P.C.; ERBS, S.; GIELEN, S.; FIEHN, E.; MOBIUS-WINKLER, S.; SCHUBERT, A.; SCHULER, G.; HAMBRECHT, R. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. **Circulation**, v. 111, p. 1763-1770, 2005.
- LIPKIN, D.P.; JONES, D.A.; ROUND, J.M.; POOLE-WILSON, P.A. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure.

International Journal of Cardiology, v. 18, no. 2p. 187-195, 1988.

MAGNUSSON, G.; GORDON, A.; KAIJSER, L.; SYLVÉN, C.; ISBERG, B.; KARPAKKA, J.; SALTIN, B. High intensity knee extensor training, in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 17, p. 1048-1055, 1996.

MANCINI, D.M.; WALTER, G.; REICHEK, N.; LENKINSKI, R.; MCCULLY, K.K.; MULLEN, J.L.; WILSON, J.R. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. **Circulation**, v. 85, p. 1364-1373, 1992

MANCINI, D.; Donchez, L.; Levine, S. Acute unloading of the work of breathing extends exercise duration in patients with heart failure. **Journal of American College of Cardiology**, v. 29, p. 590-596, 1997.

MINOTTI, J.R.; CRISTOPH, I.; MASSIE, B.M. Skeletal muscle function, morphology, and metabolism in patients with congestive heart failure. **CHEST**, v. 101, n. 5, p. 333S-339S, 1992.

MINOTTI, J.R.; PILLAY, P.; OKA, R.; WELLS, L.; CHRISTOPH, I.; MASSIE, B.M. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 75, n. 1, p. 373-381, 1993.

NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.P.B.; TINUCCI, T.; ALVES, M.J.N.; ROVEDA, F.; BRAGA, A.M.W.; REIS, S.F.; NASTARI, L.; BARRETTO, A.C.P.; KRIEGER, E.M.; MIDDLEKAUFF, H.R. Abnormal neurovascular control during exercise in linked to heart failure severity. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, v. 280, p. H1286-H1292, 2001.

NEGRÃO, C.E.; MIDDLEKAUFF, H.R. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. **Heart Failure Review**, v. 13, no. 1, p.51-60, 2008.

NUHR, M.J.; PETTE, D.; BERGER, R.; QUITTAN, M.; CREVENNA, R.; HUELSMAN, M.; WIESINGER, G.F.; MOSER, P.; FIALKA-MOSER, V.; OKITA, K.; YONEZAWA, K.; NISHIJIMA, H.; HANADA, A.; OHTSUBO, M.; KOHYA, T.; MURAKAMI, T.; KITABATAKE, A. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 98, p. 1886-1891, 1998.

PATIAG, D.; GRAY, S.; IDRIS, I.; DONNELLY, R. Effects of tumour necrosis factor-alpha and inhibition of protein kinase C on glucose uptake in L6 myoblasts. **Clinical Science**, v. 99, no. 4, p. 303-307, 2000.

REID, M.B. Invited review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and

what we don't. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, no. 2, p. 724-731, 2001.

ROVEDA, F.; MIDDLEKAUFF, H.; RONDON, M.U.P.B.; REIS, S.F.; SOUZA, M.; NASTARI, L.; BARRETTO, A.C.P.; KRIEGER, E.M.; NEGRÃO, C.E. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 42, p. 854-860, 2003.

SARTORELLI, V.; FULCO, M. Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. **Science STKE**, v. 2004, n. 244, re11, 2004.

SCHAUFELBERGER, M.; ANDERSSON, G.; ERIKSSON, O.; GRIMBY, G.; HELD, P.; SWEDBERG, K. Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. **European Heart Journal**, v.17, p.1678-1685, 1996.

SCHAUFELBERGER, M.; ERIKSSON, B.O.; GRIMBY, G.; HELD, P.; SWEDBERG, K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 18, p. 971-980, 1997.

SHARMA, R.; ANKER, S.D. From tissue wasting to cachexia: changes in peripheral blood flow and skeletal musculature. **European Heart Journal Supplements**, v. 4, p. D12-D17, 2002.

STEELE, I.C.; NUGENT, A.M.; MAGUIRE, S.; HOPER, M.; CAMPBELL, G.; HALLIDAY, M.I.; NICHOLLS, D.P. Cytokine profile in chronic cardiac failure. **European Journal of Clinical Investigation**, v.26, no.11, no. 11, p. 1018-1022, 1996.

STRASSBURG, S.; SPRINGER, J.; ANKER, S.D. Muscle wasting in cardiac cachexia. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, no. 10, p. 1938-1947, 2005.

SULLIVAN, M.J.; GREEN, H.J.; COBB, F.R. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long term heart failure. **Circulation**, v. 81, no. 2, p. 518-527, 1990.

SWEDBERG, K.; ENEROTH, P.; KJEKSHUS, J.; WILHEMSEN, L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. **Circulation**, v. 82, p. 1730-1736, 1990.

TOTH, M.J.; ADES, P.A.; LEWINTER, M.M.; TRACY, R.P.; TCHERNOF, A. Skeletal muscle myofibrillar mRNA expression in heart failure: relationship to local and circulating hormones.

Journal of Applied Physiology, v. 100, p. 35-41, 2006.

VASQUEZ, E.C.; MEYRELLES, S.S. Manipulação da expressão gênica para o entendimento de doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, p. 96-104, 2001.

VENTURA-CLAPIER, R.; de SOUZA, E.; VEKSLER, V. Metabolic myopathy in heart failure. **News Physiology Science**, v. 17, p. 191-196, 2002.

VENTURA-CLAPIER, R.; GARNIER, A.; VEKSLER, V. Energy metabolism in heart failure. *The Journal of Physiology*, v.555, n.1, p. 1-13, 2004.

VESCOVO, G.; VOLTERRANI, M.; ZENARRO, R.; SANDRI, M.; CECONI, C.; LORUSSO, R.; FERRARI, R.; AMBROSIO, G.B.; DALLA LIBERA, L. Apoptosis in skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. **Heart**, v. 84, p. 431-437, 2000.

VESCOVO, G.; RAVARA, B.; LIBERA, L.D. Skeletal muscle myofibrillar protein oxidation and exercise capacity in heart failure. **Basic Research in Cardiology**, v. 103, no. 3, p. 285-290, 2007.

WILLIAMS, M.A.; HASKELL, W.L.; ADES, P.A.; AMSTERDAM, E.A.; BITTNER, V.; FRANKLIN, B.A.; GULANICK, M.; LAING, S.T.; STEWART, K.J. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American heart association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. **Circulation**, v. 116, p. 572-584, 2007.

WILSON, J.R.; FINK, L.; MARIS, J.; FERRARO, N.; POWER-VANWART, J.; ELEFF, S.; CHANCE, B. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. **Circulation**, v. 71, p. 57-62, 1985.

ZELIS, R.; LONGHURST, J.; CAPONE, R.J.; MASON, D.T.; Kleckner R.A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 50, p. 137-143, 1974.

Endereço:

Fabício Azevedo Voltarelli
Unesp – Campus Rio Claro, SP
Avenida 24-A, 1515 Bela Vista
Rio Claro SP Brasil
13506-900
Fone: (0XX19) 3526-4100
e-mail: faunesp8@yahoo.com.br

Recebido em: 17 de dezembro de 2008.

Aceito em: 15 de abril de 2009.



Motriz. Revista de Educação Física. UNESP, Rio Claro, SP, Brasil - eISSN: 1980-6574 - está licenciada sob [Licença Creative Commons](#)