

Efeitos da desnutrição protéico-calórica sobre a função pulmonar

Effects of undernutrition on pulmonary function

Cristina Márcia Dias, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco

Descritores: desnutrição, função pulmonar, diafragma, morfologia pulmonar

Key-words: undernutrition, pulmonary function, diaphragm, lung morphology

Introdução

O termo desnutrição engloba todas as formas de ingestão insuficiente de nutrientes, particularmente a ingestão de alimentos não balanceada, acarretando redução geral na oferta de calorias, proteínas, carboidratos, lipídeos e vitaminas⁽¹⁾.

A desnutrição protéico-calórica (DPC) é considerada um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento, sendo freqüente em indivíduos idosos tanto hospitalizados, quanto ambulatoriais. Em hospitais gerais e em instituições para pacientes crônicos, a taxa de prevalência de desnutrição gira em torno de 17% a 65%, afetando tanto o crescimento quanto a qualidade de vida^(2,3). Tem sido relatada em 20 a 70% dos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), assim como, em crianças com fibrose cística ou distrofia muscular de Duchenne⁽⁴⁾.

A nutrição e a ventilação estão intrinsecamente relacionadas. O oxigênio e os nutrientes são necessários e participam juntos no processo da respiração e no fornecimento de energia para as atividades de vida diária⁽⁵⁾.

A DPC interfere no crescimento somático, podendo alterar a estrutura pulmonar, uma vez que o tamanho do pulmão, o número de alvéolos e a área de superfície alveolar são dependentes da estatura e estão estreitamente relacionados a parâmetros importantes para o gasto energético⁽⁶⁾. A desnutrição também afeta a função dos músculos respiratórios, o controle neural da respiração e os mecanismos de defesa⁽⁷⁾.

Os aspectos sistêmicos da DPOC incluem: stress oxidativo, níveis circulantes alterados de mediadores inflamatórios e de proteínas de fase aguda. Como em outras condições inflamatórias crônicas, a perda de peso, o consumo muscular e a depleção tecidual são, comumente, observados na DPOC⁽⁸⁾. A desnutrição está relacionada com fatores adversos que contribuem para instalação de complicações e aumento da mortalidade. Pacientes com baixo peso corporal têm maior aprisionamento aéreo, menor capacidade de difusão e menor tolerância ao exercício do que pacientes com a mesma alteração da mecânica pulmonar, mas, com peso corporal normal.

Laboratório de Fisiologia da Respiração, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondente: Patricia Ricken Macedo Rocco - M.D., Ph.D. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Centro de Ciências da Saúde - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - Ilha do Fundão - 21949-900 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - Tel: (+5521) 2562-6557 - Fax: (+5521) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Artigo recebido no dia 02/10/02 e aceito no dia 12/12/02, após revisão.

A perda de massa corporal está associada à redução da massa do diafragma e outros músculos respiratórios resultando em diminuição da endurance e da força muscular. O comprometimento do sistema imunológico relacionado à desnutrição altera os mecanismos de defesa das vias aéreas. Estes efeitos contribuem para as complicações clínicas que incluem insuficiência respiratória hipercápnica, dificuldade de desmame da ventilação mecânica e infecções respiratórias nosocomiais⁽⁹⁾.

Em pacientes críticos, a desnutrição leva ao aumento do turnover de proteínas, menor eficiência na cicatrização de feridas, degradação muscular, redução da resistência a infecções e aumento da mortalidade em pacientes com disfunção de múltiplos órgãos⁽¹⁰⁾.

Alterações da histologia e da mecânica pulmonares

Apesar do crescimento e do desenvolvimento pulmonares em humanos e em vários mamíferos serem determinados geneticamente, diversos moduladores regulam os eventos anatômicos, bioquímicos e fisiológicos no pulmão⁽¹¹⁾.

O componente estrutural do pulmão mais afetado pela restrição nutricional é a membrana alvéolo-capilar. As células da membrana alvéolo-capilar são cruciais para a manutenção e reparo da estrutura pulmonar. A matriz extracelular, principalmente, fibras colágenas e elásticas, provê a tensão e elasticidade do pulmão e a degradação dessas fibras leva ao enfisema pulmonar⁽⁷⁾.

Os períodos prolongados de desnutrição estão associados a mudanças significativas na estrutura e na função pulmonares observadas em modelos experimentais com roedores. A perda de cerca de 40% do peso corporal está associada à redução da pressão de recolhimento elástico e ao aumento da complacência. Com base em avaliações experimentais por critérios mecânicos, morfológicos e ultraestruturais, a desnutrição leva a mudanças no pulmão similares ao enfisema pulmonar. Há alargamento e destruição dos espaços aéreos observados por microscopia óptica e eletrônica⁽¹²⁾. No entanto, não está comprovado se alterações similares ocorrem em pulmões de humanos desnutridos devido a limitações dos estudos clínicos⁽⁷⁾.

Eventos precoces na vida neonatal têm efeitos a longo prazo sobre o epitélio bronquiolar. A partir de modelos experimentais, observou-se que a desnutrição nesta fase resulta em retardo no desenvolvimento de mitocôndrias e retículo endoplasmático rugoso nas células de Clara, diminuição da densidade nuclear das células ciliares bronquiolares e anormalidades na composição celular do epitélio das pequenas vias aéreas⁽¹³⁾.

Após um período de renutrição e ganho de peso,

as forças de superfície retornam completamente ao normal, enquanto a elasticidade do tecido e as alterações morfológicas dos espaços aéreos permanecem alteradas. Estas observações levam à hipótese de que, com a desnutrição, as alterações da arquitetura dos espaços aéreos são irreversíveis. A principal diferença entre um pulmão enfisematoso e um pulmão "desnutrido" é o aumento das forças elásticas decorrente da redução do surfactante pulmonar neste último⁽¹⁴⁾.

Harkema e cols.⁽¹⁵⁾, em 1984, demonstraram que ratos submetidos à desnutrição apresentavam redução significativa da complacência pulmonar quando comparados com os animais nutridos. Ao se obter a complacência específica, dividindo-se a complacência pulmonar pela capacidade residual funcional, a diferença entre os grupos desnutridos e controle não foi significativa. Apesar do volume pulmonar em termos absolutos ser menor em ratos desnutridos, a relação volume pulmonar/peso corporal é maior neste grupo de animais. Este aumento na relação é devido ao alargamento dos espaços aéreos distais secundários às alterações no parênquima pulmonar observadas com a desnutrição. Os autores também constataram redução da capacidade de difusão que foi relacionada à perda da área de superfície e à anemia.

Os estudos de Sahebjiemi⁽¹⁶⁾, em 1985, demonstraram que a desnutrição prolongada e a perda de peso resultante promoviam efeitos distintos sobre a mecânica pulmonar e a bioquímica em ratos jovens e velhos. Em pulmões de ratos jovens gravemente desnutridos, o conteúdo total de tecido conjuntivo, hidroxiprolina e elastina eram significativamente menores (40/55%) do que em ratos bem nutridos, assim como o conteúdo de proteínas (40/44%).

Apesar da redução no conteúdo de vários componentes do tecido conjuntivo, a perda da força elástica do tecido só foi aparente na porção inferior da curva volume/pressão (VP). Mesmo assim, o desvio para a esquerda observado na curva, em ratos jovens, poderia estar relacionado ao tamanho reduzido do pulmão conseqüente à desnutrição e não às alterações nas propriedades elásticas. Em ratos velhos, não houve diferença significativa no conteúdo total de vários componentes do tecido conjuntivo comparando-se os animais desnutridos com os bem nutridos. Logo, observa-se que a desnutrição grave afeta, de forma diferenciada, vários aspectos da estrutura e função pulmonares em diversos estágios do crescimento.

No período pós-natal, a desnutrição interfere, predominantemente com o crescimento do pulmão, dando origem a pulmões pequenos com redução do conteúdo total de tecido conjuntivo. Durante a fase

adulta, o maior efeito da desnutrição é a redução da elasticidade do tecido pulmonar e dos componentes do tecido conjuntivo, com mudanças morfológicas similares ao enfisema experimental. Em ratos velhos, não há influência significativa na função ou na composição do tecido conjuntivo pulmonar.

O modelo de pulmão "desnutrido" descrito por Sahebji e cols. ⁽¹²⁾, em 1983, é similar às mudanças induzidas pela elastase. Acredita-se que, tanto na desnutrição quanto na exposição a elastase, a proteólise seja o mecanismo chave que leva à destruição de escleroproteínas no pulmão. Tal fato, no animal adulto, provavelmente, acarreta perda de unidades alveolares e diminuição da força de retração elástica pulmonar.

Algumas evidências sustentam a hipótese de que um desequilíbrio entre as proteinases celulares leva à degradação das fibras colágenas na parede alveolar no enfisema. Em ratos adultos desnutridos, a hidroxiprolina e a desmosina, marcadores para colágeno e elastina, respectivamente, encontram-se reduzidos. Certamente, os pulmões de animais desnutridos contêm menos tecido conjuntivo que o normal, mas, se isto se deve à maior degradação do tecido existente ou à falta de acúmulo de tecido novo não está bem definido ⁽⁷⁾.

Sekhon e cols. ⁽¹¹⁾, em 1996, ao analisarem os efeitos da desnutrição em roedores, observaram redução dos valores absolutos da área de superfície alveolar e do número de alvéolos, mas, os valores específicos, isto é, corrigidos para o peso corporal, foram maiores nos animais desnutridos em relação ao controle.

O período imediato ao parto é, normalmente, um período de crescimento rápido do organismo e de órgãos individuais, incluindo o pulmão. A hiperóxia e a privação alimentar retardam o crescimento pulmonar neste período. Em 1982, Frank e cols. ⁽¹⁷⁾ avaliaram os efeitos da desnutrição associada a hiperóxia, em modelos experimentais com ratos. Esse estudo demonstrou redução do conteúdo de DNA pulmonar (65%) e aumento da taxa de mortalidade dos animais desnutridos em relação aos nutridos. A redução do conteúdo de DNA pulmonar é um fator importante, contribuindo para a diminuição da tolerância ao oxigênio em ratos neonatos desnutridos e comprometendo seriamente a capacidade destes animais em repararem o dano pulmonar provocado pelo oxigênio.

A desnutrição intrauterina pode, portanto, exercer um efeito deletério sobre a tolerância do recém-nato ao oxigênio. Ratos recém-nascidos com 75% do peso normal mostraram lesão pulmonar induzida pelo oxigênio significativamente acelerada. A exacerbação, pela desnutrição, da lesão pulmonar induzida pela hiperóxia tem significado clínico importante no manuseio

de neonatos humanos pré-termo. Em estudos com animais, Langley e cols. ⁽¹⁸⁾, em 1992, observaram aumento significativo da mortalidade quando era feita exposição a 95% de oxigênio.

O surfactante pulmonar exerce importante papel fisiológico diminuindo a tensão superficial, mantendo a estabilidade alveolar, reduzindo o trabalho respiratório e protegendo da transudação alveolar ⁽⁶⁾.

A dipalmitoilfosfatidilcolina é o fosfolípido mais ativo do surfactante, sendo os ácidos graxos livres seus principais precursores. Sob condições normais, existe reserva suficiente de surfactante pulmonar, portanto, alterações pequenas, como manipulações da dieta, que alterem a quantidade e a composição do surfactante têm mínimo efeito sobre a função pulmonar ⁽¹⁹⁾. Entretanto, em condições clínicas que haja comprometimento da reserva pulmonar, a deficiência na quantidade e composição do surfactante pode ter efeitos devastadores. Deste modo, mudanças no surfactante associadas à função pulmonar já comprometida, tornam-se clinicamente significativas.

A disfunção pulmonar é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes criticamente enfermos. A deficiência na síntese do surfactante pulmonar e as mudanças na composição podem afetar a função pulmonar, contribuindo para essa disfunção. Diversas circunstâncias clínicas (por exemplo, sepse e pancreatite), que cursam com disfunção pulmonar, estão associadas com a diminuição da produção de surfactante ⁽¹⁹⁾.

Thet e cols. ⁽²⁰⁾, em 1982, estudando ratos, demonstraram que um período de jejum de três dias reduzia em 20% o conteúdo de fosfatidilcolina refletindo numa redução no pool de surfactante alveolar.

Com a desnutrição experimental, foi demonstrada uma redução marcante na produção do surfactante pelos pneumócitos II. Observou-se, em animais recém-nascidos, redução do conteúdo de fosfolípidios no lavado broncoalveolar e no tecido pulmonar, sendo esta alteração atribuída à redução na síntese de fosfolípidios ⁽²¹⁾. Em estudos posteriores, esses autores demonstraram que a desnutrição pré-natal reduzia o conteúdo de fosfolípido em pulmões de ratos e cobaias recém-nascidos na mesma proporção da redução de peso e da celularidade pulmonar. No entanto, o número de pneumócitos tipo II e seu conteúdo de corpos lamelares não sofreram alterações com a desnutrição pré-natal. A análise morfométrica do tecido pulmonar mostrou redução significativa no volume de tecido endotelial.

No estudo de Sakai e cols. ⁽²²⁾, em 1992, observou-se que o surfactante pulmonar isolado do lavado broncoalveolar de pulmões de ratos desnutridos por dois dias possuía grande conteúdo de proteína A (SP-A)

quando comparado com os animais nutridos. Este valor retornava aos níveis basais quando a desnutrição se prolongava por quatro dias. O surfactante e sua proteína A são fatores que regulam os mecanismos de defesa do pulmão, incluindo os macrófagos alveolares e passam por diferentes processos na presença de desnutrição.

A redução do surfactante pulmonar resulta da depleção dos substratos disponíveis para o metabolismo do surfactante e diminuição de enzimas necessárias para a síntese e/ou redução da fonte energética⁽⁷⁾.

Uma vez que a desnutrição influencia a síntese e a secreção de proteínas, vários componentes da matriz extracelular, tais como colágeno, proteoglicanas, fibronectina, laminina e condronectina têm sido estudados. O papel destas proteínas assume considerável importância quando é considerada a relação bem estabelecida entre nutrição e reparação tecidual⁽⁶⁾. Estudos experimentais têm demonstrado que a desnutrição pode aumentar a degradação de elementos do tecido conjuntivo ou reduzir sua síntese tanto por inibição de enzimas necessárias para sua produção, quanto pela redução do substrato. Nesse contexto, tem sido relatada redução da lisil oxidase, enzima necessária à formação de colágeno e elastina⁽¹²⁾.

O estudo de Myers e cols.⁽²³⁾ realizado em roedores, em 1983, demonstrou que as variações no colágeno pulmonar eram dependentes de mudanças no peso e volume pulmonares. A avaliação do conteúdo de colágeno com a restrição alimentar demonstrou que, em ratos recém-nascidos, tanto a restrição calórica quanto protéica determinava redução desse conteúdo, enquanto que, em ratos adultos, o fator mais importante era a concentração protéica da dieta. O conteúdo de elastina não variou com a dieta hipoprotéica e, quando este dado foi expresso como concentração de elastina (por peso pulmonar), o valor foi o dobro em ratos desnutridos em relação ao controle.

A ingestão adequada de vitamina A é essencial para preservação da integridade do epitélio pulmonar⁽²⁴⁾. Em culturas de pneumócitos II, a vitamina A estimula a proliferação celular e a síntese de poliaminas que são cátions orgânicos necessários para proliferação. Os pneumócitos II desempenham papel crítico na função pulmonar por produzir o surfactante pulmonar e por servirem como progenitores dos pneumócitos I que são as principais células da parede alveolar.

Baybutt e cols.⁽²⁴⁾, em 2000, estudaram, em modelos experimentais, os efeitos da deficiência de vitamina A sobre a morfologia do tecido pulmonar e sobre a função dos pneumócitos II. O resultado do estudo destes autores demonstrou que a deficiência de vitamina A leva a: 1) alterações morfométricas

semelhantes ao enfisema pulmonar (aumento dos espaços aéreos distais com destruição total ou parcial do septo alveolar); 2) redução do conteúdo de elastina, principalmente nas artérias pulmonares, sendo que essa redução foi relacionada à diminuição da síntese e não ao aumento da degradação; 3) áreas de pneumonite intersticial grave com espessamento da parede alveolar e infiltração de células inflamatórias; 4) aumento de fibras colágenas nas áreas de pneumonite intersticial e redução das mesmas nas áreas de enfisema pulmonar; e 5) diminuição da síntese de surfactante pelos pneumócitos II.

Função muscular respiratória

O desenvolvimento muscular é criticamente dependente de diversos hormônios que são regulados pelo estado nutricional. A nutrição tem influência muscular específica sobre as propriedades contráteis e metabólicas das miofibrilas, especialmente sobre a expressão gênica da miosina e sobre o fenótipo muscular⁽²⁵⁾.

Em resposta à ingestão calórica inadequada, a degradação de proteínas, principalmente no tecido muscular, aumenta a fim de prover aminoácidos essenciais necessários à síntese protéica e ao metabolismo energético⁽⁸⁾.

Estudos experimentais têm demonstrado que o nível de atividade influencia a resposta do músculo à desnutrição. Logo, músculos de atividade tônica mostram menos atrofia que músculos de atividade fásica⁽²⁶⁾.

Os estados de desnutrição estão associados a um grave comprometimento dos músculos da respiração. A perda da força é observada nos músculos inspiratórios e expiratórios e é diretamente proporcional à perda de peso. A perda de força dos músculos respiratórios, conseqüente à desnutrição, não pode ser explicada por mudanças na relação estiramento-tensão induzidas por variações do volume pulmonar. Os músculos expiratórios de indivíduos desnutridos trabalham no "comprimento ótimo" já que estes apresentam valores normais de capacidade pulmonar total (CPT). Os músculos inspiratórios trabalham num comprimento reduzido, mas, isto contribui, apenas, para 10% da fraqueza observada, sendo os 90% restantes atribuídos ao comprometimento nutricional e metabólico⁽²⁷⁾. No estudo deste autor, as conseqüências da fraqueza muscular respiratória em indivíduos desnutridos incluíram: redução da capacidade vital (CV), aumento do volume residual (VR) e redução da ventilação voluntária máxima (VVM). O aumento do volume residual correlacionou-se com a fraqueza dos músculos expiratórios. A combinação do aumento do VR com a redução da CV manteve os valores da CPT dentro dos

limites de normalidade. A VVM reduziu-se proporcionalmente ao grau de fraqueza muscular não podendo ser explicada pela limitação do fluxo aéreo, uma vez que a relação VEF1 / CVF era normal.

Diversos fatores contribuem para a redução da força e da endurance dos músculos respiratórios em indivíduos desnutridos. Através de necropsia observou-se que a redução de 30% do peso corporal estava relacionada a 40% de perda da massa muscular diafragmática. Com a desnutrição, a força contrátil por área seccional do diafragma está reduzida a 40% do normal, sugerindo que, além da redução da massa muscular, o músculo remanescente encontra-se miopático⁽²⁷⁾.

A resistência do diafragma à fadiga está significativamente aumentada em animais desnutridos⁽²⁸⁾. Várias adaptações fisiológicas devem contribuir para o aumento da resistência à fadiga, dentre estas adaptações inclui-se: o padrão de atrofia das fibras musculares com maior preservação das fibras resistentes à fadiga. Uma outra explicação relacionada a este fato seria a redução, com a atrofia, das distâncias para a difusão de substratos energéticos o que aumentaria a eficiência na utilização desses substratos.

A pressão expiratória máxima pode ser utilizada como um índice da capacidade de um indivíduo produzir uma tosse eficaz e se encontra significativamente reduzida em indivíduos cronicamente desnutridos (29).

Em pacientes desnutridos, hospitalizados, sem doença pulmonar, a força dos músculos respiratórios, a VVM e a CV estão reduzidas (37%, 41% e 63%, respectivamente). A pressão inspiratória máxima é menor nestes pacientes (33 ± 3 cmH₂O) do que em indivíduos normais⁽³⁰⁾, assim como em pacientes cirúrgicos desnutridos e em indivíduos com anorexia nervosa. A pressão transdiafragmática, obtida por estimulação frênica, também se encontra diminuída em indivíduos anoréticos⁽³¹⁾.

Os estudos de Lewis e cols.⁽³²⁾, em 1997, com ratos jovens submetidos à desnutrição aguda demonstraram redução do peso corporal (32%), da área seccional das fibras tipo I e II do diafragma (22 e 43%). Ratos jovens têm reserva nutricional reduzida e são incapazes de se adaptarem a breves períodos de desnutrição. O diafragma, apesar da ativação rítmica de várias unidades motoras durante toda a vida, não está protegido da desnutrição aguda em animais jovens. Como resultado, a redução significativa da massa do diafragma reduz a capacidade deste músculo inspiratório gerar força, limitando sua capacidade de sustentar cargas crescentes, o que pode contribuir para a falência ventilatória e aumento da morbidade e da mortalidade.

Na desnutrição, o grau de atrofia das fibras tipo II (contração rápida) é maior que das fibras tipo I (contração lenta) do diafragma. O estado nutricional altera o padrão de fibras do músculo. A desnutrição aguda leva à diminuição do número de fibras tipo II sendo estas convertidas em fibras tipo I. A preservação relativa das fibras tipo I parece ser vantajosa na deficiência energética crônica porque o gasto energético, por unidade de tensão, desenvolvido pelas fibras tipo I, é menor que das fibras tipo II, permitindo, portanto, conservação de energia. Essa alteração na distribuição das fibras explica a redução da força, mas não da endurance⁽³³⁾.

Em modelos experimentais, a desnutrição crônica grave (redução de 41% do peso corporal) induziu a atrofia generalizada das fibras do diafragma (23% tipo I, 38% tipo IIA e 49% tipo II X/B), enquanto a desnutrição moderada (redução de 13% do peso) provocou atrofia significativa apenas das fibras tipo IIA⁽³⁴⁾.

Os estudos de Bissonnette e cols.⁽³⁵⁾, em 1998, com ratos Wistar, concluíram que a desnutrição compromete a glicólise apenas em músculos de contração lenta e que a renutrição restaura apenas a atividade da fosfofrutoquinase.

Ameredes e cols.⁽³⁶⁾, em 1999, utilizando modelos experimentais de desnutrição crônica, demonstraram redução significativa da massa, da área seccional e da concentração de proteínas do diafragma em animais desnutridos. Nos animais controle, com a idade adulta (68 semanas), houve modificação na composição da cadeia pesada de miosina (MHC), com redução das fibras tipo I (lentas) e IIA e aumento das fibras IIB e IIX (rápidas). A desnutrição produziu uma divergência deste perfil com aumento do percentual de fibras tipo I e IIA da cadeia pesada de miosina e redução das fibras IIB e IIX. A redução das fibras tipo IIB e IIX pode ser decorrente do catabolismo protéico que ocorre na privação alimentar prolongada.

O fato de aproximadamente 15% das fibras do diafragma normal de ratos co-expressarem isoformas da cadeia pesada de miosina (MHC) sugere a existência de plasticidade inerente à composição da MHC possibilitando conversão de fibras como forma de adaptação em condições extremas. Estas mudanças caracterizam uma adaptação vantajosa frente à desnutrição crônica, resultando em produção energética mais eficaz e em fenótipo muscular menos fatigável.

O diafragma, *in vitro*, dos animais desnutridos mostrou-se mais resistente à perda de força ativa com a fadiga durante contrações repetitivas⁽³⁶⁾. Entretanto, a tensão passiva aumentou desproporcionalmente durante a fadiga, sugerindo aumento da fadigabilidade. Esses autores concluíram que as mudanças observadas na

função mecânica do diafragma foram consistentes com as mudanças na composição da MHC induzidas pela desnutrição; entretanto, a elevada tensão passiva com a fadiga sugere que a desnutrição induz mudanças nas propriedades mecânicas que, possivelmente, são deletérias para a função dos músculos respiratórios.

A desnutrição grave provoca diminuição do status energético do músculo resultando em novo equilíbrio metabólico. O valor absoluto de ATP, da relação ATP/ADP, da adenina nucleotídeo, o nível de fosfocreatina e a relação fosfocreatina/creatina estão reduzidos no diafragma de ratos desnutridos⁽³⁴⁾.

Há evidências de redução da atividade mitocondrial confirmada em estudos que demonstraram aumento do ADP livre e alterações na refosforilação para ATP. Além do mais, as concentrações de ADP retornam ao normal com a renutrição, uma indicação de que o metabolismo energético do músculo seja dependente da nutrição⁽³⁵⁾.

Após a desnutrição, a função dos músculos respiratórios está mais comprometida do que a perda de peso corporal e é revertida com a renutrição antes que o peso seja restabelecido, sugerindo um efeito miopático adicional. Tem sido demonstrada uma diminuição no citocromo c total associada a mudanças na atividade das enzimas oxidativas nos músculos esqueléticos⁽⁴⁾.

Estudos feitos com músculos periféricos de ratos têm demonstrado que a desnutrição leva à redução da atividade da fosfofrutoquinase (PFK), enzima da via glicolítica e da succinato desidrogenase, uma oxirredutase do ciclo dos ácidos tricarboxílicos. Adicionalmente, tem-se observado que as atividades da hexoquinase, da piruvato quinase, da citrato sintase e da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase estão reduzidas com a desnutrição. Estes achados sugerem comprometimento da glicólise anaeróbica e da fosforilação oxidativa⁽³⁵⁾.

Os efeitos da desnutrição sobre o metabolismo oxidativo nos músculos respiratórios não são bem conhecidos, à exceção da atividade preservada da succinato desidrogenase. A perda de peso não é o único mecanismo envolvido na alteração das propriedades contráteis secundária a diminuição da massa diafragmática. A endurance parece estar mais acentuadamente reduzida do que a perda de peso e a reversibilidade ocorre com a renutrição antes que o peso seja recuperado. A desnutrição prolongada produz uma diminuição na respiração mitocondrial secundária à redução significativa na produção de NADH pelo ciclo de Krebs a qual pode afetar a função dos músculos respiratórios com implicações terapêuticas para os pacientes⁽⁴⁾.

Diversos fatores nutricionais podem alterar a força diafragmática em pacientes com doenças respiratórias. A deficiência de minerais e eletrólitos pode comprometer a função dos músculos respiratórios. A hipofosfatemia reduz a força contrátil do diafragma avaliada através da medida da pressão transdiafragmática (Pdi) em pacientes ventilados mecanicamente. A hipocalcemia e a hipomagnesemia também estão associadas com a diminuição da força do diafragma. A reposição de magnésio em pacientes com hipomagnesemia leva à melhora da força desse músculo⁽³¹⁾.

A desnutrição também afeta o drive ventilatório. A interação entre nutrição e drive ventilatório parece ser uma função direta da influência da nutrição sobre a taxa metabólica. Em geral, condições que reduzem a taxa metabólica também reduzem o drive. A queda paralela da taxa metabólica e da resposta ventilatória à hipóxia tem sido documentada em humanos. Uma redução de 58% na resposta ventilatória foi observada em voluntários humanos submetidos a uma dieta de 550 kcal/dia durante dez dias, sendo que a resposta ventilatória retornou ao normal com a realimentação. A resposta ventilatória também é afetada por constituintes da dieta. Após sete dias de dieta sem proteína, observa-se redução da resposta ventilatória ao dióxido de carbono⁽³¹⁾.

As conseqüências da diminuição da força dos músculos respiratórios e do drive ventilatório podem incluir a ineficácia da tosse, o aumento da probabilidade de desenvolvimento de atelectasia e subsequente pneumonia em pacientes respirando espontaneamente com algum tipo de doença pulmonar. Essas alterações também podem prolongar a permanência em ventilação mecânica de pacientes que seriam candidatos ao desmame. A insuficiência respiratória hipercápnica ou a dificuldade de desmame da ventilação mecânica pode ser observada, mais facilmente, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica desnutridos que em pacientes com índices nutricionais normais⁽³¹⁾.

O perfil fisiológico de pacientes DPOC desnutridos consiste, invariavelmente, de redução grave na capacidade de difusão (DCO) e de mudanças variáveis na força dos músculos respiratórios. Os parâmetros espirométricos e dos gases sanguíneos arteriais mostram-se similares em pacientes DPOC desnutridos e adequadamente nutridos. Os valores médios de DCO mostram-se significativamente menores (37%) nos pacientes desnutridos. A força dos músculos respiratórios, como determinada pelas medidas de PImax, PEmax e RMS (PImax + PEmax), é menor em pacientes DPOC que os valores preditos, sendo que a PImax e a RMS são significativamente menores na presença de desnutrição. Apesar da origem da dispnéia

ser multifatorial, a redução da DCO e da força dos músculos respiratórios são responsáveis, em parte, pelo aumento da sensação de dispnéia em pacientes enfisematosos desnutridos⁽³⁷⁾.

Conclusões

A desnutrição protéico-calórica é comum em associação às doenças crônicas e se correlaciona com aumento da morbidade e da mortalidade⁽³⁸⁾.

O comprometimento da função muscular respiratória (fadiga e fraqueza) tem papel importante na patogênese da falência respiratória, sendo capaz de determinar a falência da bomba muscular e a insuficiência ventilatória. A desnutrição influencia negativamente a função muscular respiratória, tanto de forma direta com a perda de elementos contráteis, como de forma indireta através do desarranjo da composição muscular. Como a fraqueza muscular decorrente da desnutrição é maior do que a perda da massa muscular, é provável que haja alterações nas células musculares remanescentes. O desarranjo na composição dos músculos respiratórios e periféricos inclui a redução do conteúdo celular de ATP e fosfocreatina e a depleção catiônica, com baixo conteúdo de magnésio e potássio muscular⁽³⁹⁾.

A nutrição adequada em pacientes hospitalizados, críticos, com doença crônica e prematuros deve ser priorizada, já que a desnutrição interfere no prognóstico desses doentes^(4,9). Um programa de suporte nutricional precoce pode melhorar a função pulmonar, como demonstrado em modelos experimentais e em estudos com humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown J L, Pollitt E. Malnutrition, poverty and intellectual development. *Sci Am* 1996; 274: 38-43.
2. Cicogna A C, Padovani C R, Okoski K, Matsubara L S, Aragon F F, Okoshi M P. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nut Research* 2001; 21: 639-48.
3. Wilson M M G, Vaswani S, Liu D, Morley J, Miller D K. Prevalence and causes of undernutrition in medical outpatients. *Am J Med* 1998; 104: 56-63.
4. Matecki S, Py G, Lambert K, Peyreigne C, Mercier J, Prefaut C, Ramonatxo M. Effect of prolonged undernutrition on rat diaphragm mitochondrial respiration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 239-45.
5. Voss A C, Allison S. Nutrition and outcome in chronic respiratory disease. *Nutrition* 1997; 13(2): 161-3.
6. Edelman N, Rucker R, Peavy H. Nutrition and the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 347-35.
7. Riley D J, Thakker-Varia S. Effect of diet on lung structure, connective tissue metabolism and gene expression. *J Nutr* 1995; 125: 1657-60.
8. Wouters E F M, Creutzberg E C, Schols A M W J. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121(5): 127-30.
9. Ezzel L., Jensen G L. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1415-6.
10. Jansen M M P M, Heymer F, Leusink A, Boer A. The quality of nutrition at an intensive care unit. *Nut Research* 2002; 22: 411-22.
11. Sekhon H, Thurlbeck W. Lung morphometric changes after exposure to hypobarica and/or hypoxia and undernutrition. *Respiration Physiology* 1996; 106: 99-107.
12. Sahebajami H, Macgee J. Changes in connective tissue composition of the lung in starvation and refeeding. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 644-7.
13. Massaro G D, McCoy L, Massaro D. Postnatal undernutrition slows development of bronchiolar epithelium in rats. *Am J Physiol* 1988; 255 (4): 521-6.
14. Sahebajami H, Wirman J A. Emphysema-like changes in the lungs of starved rats. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 619-24.
15. Harkema J, Mauderly J, Gregory R. A comparison of starvation and elastase models of emphysema in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:584-91.
16. Sahebajami H, MacGee J. Effects of starvation on lung mechanics and biochemistry in young and old rats. *J Appl Physiol* 1985; 58(3): 778-84.
17. Frank L, Groseclose E. Oxygen toxicity in newborn rats: the adverse effects of undernutrition. *J Appl Physiol* 1982; 53(5): 1248-55.
18. Langley S C, Kelly F J. Effect of food restriction on hyperoxia-induced lung injury in preterm guinea pig. *Am J Physiol* 1992; 263(3): 357-62.
19. Wolfe R R, Martini W Z, Irtun O, Hawkins H K, Barrow R E. Dietary fat composition alters pulmonary function in pigs. *Nutrition* 2002; 18: 647-53.
20. Thet L, Alvarez H. Effect of Hyperventilation and starvation on rat lung mechanics and surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 286-90.
21. Lechner A J, Winston D C, Bauman J E. Lung mechanics, cellularity, and surfactant after prenatal starvation in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1986; 60(5): 1610-4.
22. Sakai K, Kweon M N, Kohri T, Kishino Y. Effects of pulmonary surfactant and surfactant protein A on phagocytosis of fractionated alveolar macrophages: relationship to starvation. *Cell Mol Biol* 1992; 38(2): 123-30.

23. Myers B A, Dubick M A, Gerreits J, Rucker R B, Jackson A C, Reiser K M et al. Protein deficiency: effects on lung mechanics and the accumulation of collagen and elastin in rat lung. *J Nutr* 1983; 113: 2308-15.
24. Baybutt R, Hu L, Molteni, A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat Type II pneumocytes. *J Nutr* 2000; 130: 1159-65.
25. White P, Cattaneo D, Dauncey M J. Postnatal regulation of myosin heavy chain isoform chain isoform expression and metabolic enzyme activity by nutrition. *Br J Nutr* 2000; 84(2): 185-94.
26. Henriksson J. The possible role of skeletal muscle in the adaptation to periods of energy deficiency. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 55-64.
27. Arora N, Rochester D F. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 5-8.
28. Sieck G C, Lewis M I, Blanco C E. Effects of undernutrition on diaphragm fiber size, SDH activity, and fatigue resistance. *J Appl Physiol* 1989; 66(5): 2196-205.
29. Ukyab T T, Vaz M. The Characteristics and Determinants of Maximal Expiratory Pressure in Young, Healthy, Indian Males. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999; 43(4): 435-42.
30. Murciano D, Rigaud D, Pingleton S, Aubier M. Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1569-74.
31. Pingleton S K. Prolonged critical illness management of long term acute care. *Clin Chest Med* 2001; 22(1): 149-63.
32. Lewis M I, LoRusso T J, Fournier M. Effect of insulin-like growth factor I and/or growth hormone on diaphragm of malnourished adolescent rats. *J Appl Physiol* 1997; 82(4): 1064-70.
33. Padmavathi R, Kurpad A V. Skeletal muscle endurance is reduced in chronically energy deficient adults. *Indian J Med Res* 2000; 111: 28-34.
34. Koerts E, Schols A M, Wouters E F, Gayan G, Decramer M. Different effects of corticosteroid-induced muscle wasting compared with undernutrition on rat diaphragm energy metabolism. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82(5-6): 493-8.
35. Bissonnette D J, Jeejeebhoy K N. Feeding a low energy diet and refeeding a control diet affect glycolysis differently in slow- and fast- twitch muscles of adult male Wistar rats. *J Nutr* 1998; 128: 1723-30.
36. Ameredes B T, Watchko J F, Daood M J, Rosas J F, Donahoe M P, Rogers R M. Growth hormone restores aged diaphragm myosin composition and performance after chronic undernutrition. *J Appl Physiol* 1999; 87(4): 1253-9.
37. Sahebjami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 886-90.
38. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 6-24
39. Fiaccadori E, Zambrelli P, Tortorella G. Physiopathology of respiratory muscles in malnutrition. *Minerva Anesthesiol* 1995; 61(3): 93-9. ■