

***Kelb B. Santos
Mario Vaisman
Rubens A. Cruz Filho
Ney D.M. Barreto
Bruno A. Salvador
Andréia M.O. Souza
Antonio C. L. da Nóbrega***

RESUMO

O objetivo deste artigo é revisar os aspectos da disfunção muscular esquelética e composição corporal no hipertireoidismo. O hipertireoidismo está associado a uma fraqueza muscular generalizada que é parte da manifestação clínica inicial de cerca de 80% dos pacientes, comprometendo a realização de tarefas cotidianas e a qualidade de vida. Um fator que contribui para a redução da força é a atrofia muscular, que tende a afetar mais comumente os grupos musculares proximais. Além disso, o hipertireoidismo é acompanhado de perda ponderal associada à depleção de massa muscular e tecido adiposo. Estudos demonstram que o tratamento medicamentoso é capaz de recuperar a força e mais lentamente a resistência, definida como a capacidade de sustentar cargas submáximas por períodos prolongados, e que o treinamento contra resistência associado ao tratamento medicamentoso, é capaz de promover um maior ganho de força e de resistência muscular nestes pacientes. Embora não tenha sido estabelecido um padrão de composição corporal na recuperação do peso após o tratamento da doença, sabe-se que pacientes submetidos ao treinamento de força apresentam recuperação de peso acompanhado principalmente de ganho de massa muscular. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:626-631)

Descritores: Hipertireoidismo; Função muscular esquelética; Composição corporal

ABSTRACT

Skeletal Muscle Dysfunction and Body Composition in Hyperthyroidism. The purpose of this article is to review aspects of skeletal muscle dysfunction and body composition in hyperthyroidism. Hyperthyroidism is associated with general muscle weakness, which is part of the initial clinical manifestation of about 80% of patients, compromising their daily activities and quality of life. A factor that contributes for strength reduction is muscle atrophy, which usually tends to affect proximal muscle groups. In addition, hyperthyroidism is accompanied by weight loss due to consumption of muscle mass and adipose tissue. Studies have demonstrated that medical treatment is able to promote recovery of strength and slowly, endurance, defined as the capacity to sustain sub-maximal loads for prolonged periods, and that resistance training associated with medical treatment leads to a major gain of muscular strength and resistance in those patients. Although a standard body composition during weight recovery after treatment is not established, patients submitted to strength training show weight recovery associated mainly with muscle mass gain. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:626-631)

Keywords: Hyperthyroidism; Skeletal muscle function; Body composition

O HIPERTIREOIDISMO POR DOENÇA DE GRAVES é a doença autoimune mais prevalente nos Estados Unidos (1) e acarreta alterações somáticas e metabólicas generalizadas. O estudo das alterações na função muscu-

*Laboratório de Ciências do Exercício,
Departamento de Fisiologia
e Farmacologia, Instituto Biomédico,
Universidade Federal Fluminense (UFF),
Serviço de Endocrinologia, Departamento
de Clínica Médica, Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho, Universidade
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (MV)
e Disciplina de Endocrinologia,
Departamento de Medicina Clínica,
Hospital Universitário Antônio Pedro, UFF
(RACF, NDMB), Niterói, RJ.*

*Recebido em 27/06/02
Revisado em 16/09/02
Aceito em 30/09/02*

lar esquelética e composição corporal em hipertireoides tem evidente implicação prática, visto que a doença é acompanhada de mudanças quantitativas, como perda ponderal e de massa muscular, e qualitativas, onde se observa a alteração da função intrínseca da musculatura.

O objetivo deste artigo é revisar os aspectos da disfunção muscular esquelética e composição corporal no hipertireoidismo.

DISFUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA

O hipertireoidismo (HT) está associado a uma fraqueza muscular generalizada a qual é parte do quadro clínico inicial de aproximadamente 80% dos pacientes (1,2). Além disto, esta disfunção muscular pode ser grave em pacientes recém-diagnosticados com doença de Graves, comprometendo sua capacidade de realizar atividades cotidianas (2).

Uma fraqueza muscular progressiva associada à atrofia muscular generalizada é uma característica comum dos pacientes com HT (2). Graves (1835) e Basedow (1840) foram os primeiros a reconhecer esta fraqueza muscular como sintoma da doença, e desde então, diversas síndromes neuromusculares foram descritas em indivíduos tireotóxicos (2).

Ramsay em 1966 (2), encontrou que metade dos 54 pacientes com diagnóstico de HT avaliados (40 do sexo feminino), apresentava história de fraqueza muscular, sendo o sintoma mais comum a dificuldade para subir escadas, ou levantar os braços acima da cabeça. Os homens, especialmente trabalhadores manuais, notaram declínio na habilidade de levantar ou empurrar objetos pesados e freqüentemente necessitavam de ajuda para desempenhar tarefas que anteriormente podiam realizar sozinhos.

A contração da fibra muscular esquelética é causada por um potencial de ação que se propaga ao longo da membrana dessa fibra, provocando a liberação de grandes quantidades de íons cálcio no sarcoplasma que banha as miofibrilas. Esses íons cálcio ativam forças atrativas, que fazem com que os filamentos de actina deslizem ao longo do filamento de miosina, em direção ao seu centro. Dessa forma, a contração muscular acontece por ação de um mecanismo de deslizamento dos filamentos, sendo este processo dependente de energia, proveniente do ATP. No estudo de Ramsay (2), do total de pacientes, 93% apresentava miopatia (por redução no número de fibras musculares funcionantes), com maior acometimento dos músculos proximais (foi demonstrado que um múscu-

lo distal nunca está envolvido isoladamente), especialmente os extensores. Estes músculos possuem maior proporção de fibras vermelhas (tipo I), as quais apresentam quantidade superior de mitocôndrias quando comparadas às fibras brancas (tipo II). Sendo as mitocôndrias responsáveis pelo mecanismo de fosforilação oxidativa e produção de adenosina trifosfato (ATP), postulou-se que o efeito da tiroxina na fosforilação oxidativa era a diminuição na produção de ATP e dispersão de energia sob a forma de calor; realmente, a sudorese intensa é uma característica comum em pacientes com HT. Como a contração muscular é dependente de ATP, se sua quantidade está diminuída sob efeito da tiroxina na fosforilação oxidativa, espera-se que esta contração seja menos efetiva. Estes achados foram confirmados, demonstrando uma relação entre perda de força muscular e diminuição de ATP em músculo tireotóxico, além de redução de fosfocreatina, provavelmente por inibição direta da fosfoquinase pelo excesso de tiroxina (2).

Através de biópsia muscular, Celsing et al. (3) demonstraram que na fase pré-tratamento de indivíduos com HT, houve uma diminuição significativa na proporção de fibras tipo I (30% vs 41%), maior densidade capilar (23%), menor conteúdo de glicogênio (33%), e maior atividade hexoquinase (32%) comparada com valores pós tratamento. Os autores concluem que o HT induz a transformação de fibras tipo I em tipo II em músculo esquelético humano, e que a maior atividade hexoquinase provavelmente reflete uma maior utilização de glicose pelo músculo esquelético, como forma de compensar parcialmente o menor teor de glicogênio. As anormalidades microscópicas encontradas por Ramsay (2), incluíram degeneração de fibras isoladas, com infiltração de macrófagos e linfócitos, além de gordura entre as fibras, proliferação de tecido conectivo e linforragia perivascular focal. Um aparente aumento no número de núcleos dos sarcolema foi verificado na maioria dos pacientes, mas a quantidade de núcleos por unidade de fibra muscular estava normal, sendo as alterações atribuídas a uma redução no diâmetro das fibras.

Anteriormente já havia sido confirmada a impressão clínica de que o tempo de contração muscular está diminuído no HT, e que a velocidade de condução do impulso nervoso através do arco reflexo é idêntica à encontrada no eutireoidismo, sugerindo que as anormalidades neuromusculares em hipertireoides são causadas por alterações no mecanismo contrátil do músculo, e não por anormalidades na transmissão do nervo motor (4). No trabalho de Gold et al. (5), foram estudadas as propriedades contráteis do músculo soleo

isolado de 20 ratos com HT, 31 eutireoideos e 18 mixematosos. Foram observadas alterações nas propriedades contráteis intrínsecas de músculo esquelético isolado, com a velocidade máxima de contração variando de acordo com o nível de função tireoideana. Desta forma, demonstrou-se que modificações no padrão de atividade da glândula influenciam o estado ativo do músculo esquelético, através da alteração na velocidade máxima de encurtamento e de desenvolvimento de tensão. Este achado é consistente com a observação de que a atividade tireoideana influencia a velocidade do processo de geração de força em sítios de contração no músculo esquelético, afetando desta forma a conversão de energia química em mecânica.

Uma diminuição na força muscular em pacientes com HT, bem como sua recuperação após o tratamento medicamentoso, é um fato bem descrito na literatura (2,6-8). Celsing et al. (9) demonstraram um aumento de 20-40% na força muscular após aproximadamente 12 meses de tratamento, fosse este farmacológico ou não, em pacientes com HT. Além disso, estes pacientes, quando comparados a um grupo de mulheres sedentárias e saudáveis, apresentavam inicialmente 65% de força muscular e 85% após o tratamento.

Através de tomografia computadorizada e dinamometria, Norrelund et al. (7) demonstraram uma redução da força (30-40%), e da massa muscular (20-25%), em pacientes tireotóxicos. Os valores máximos de recuperação foram obtidos com 9 meses de tratamento (área muscular: 20%; massa muscular: 24%; força: 48% no braço e 51% na perna). Considerando que o ganho na força excedeu o aumento na área muscular, a recuperação da função muscular deve-se em parte a melhora na eficiência, o que está em acordo com estudos anteriores (6,8). Zurcher et al. (8), utilizando os mesmos métodos do estudo anterior, encontraram um aumento na área muscular da coxa (27%) e trabalho total produzido (113%) em hipertireoideos após o tratamento. Os autores também relatam que o aumento na área muscular foi inversamente proporcional às alterações nas concentrações de T4. Ramsay (2), demonstrou que o tempo necessário para o paciente recuperar a força muscular foi o mesmo para atingir o estado de eutireoidismo (2 meses de tratamento), indicando que a fraqueza é diretamente relacionada ao excesso de hormônios tireoideanos. No entanto, foi necessário um período maior para que a atrofia muscular desaparecesse (média de 2,8 meses), sugerindo que a fraqueza muscular não é secundária a atrofia, e sim resultante de uma disfunção metabólica das fibras.

Nóbrega et al. (6) pesquisando pacientes com HT virgens de tratamento, demonstrou que tanto o

ganho de massa muscular quanto a melhora da função intrínseca da musculatura esquelética contribuíram para a recuperação do desempenho muscular. A força estática máxima era semelhante entre o grupo controle (composto por indivíduos saudáveis) e os pacientes no estado de eutireoidismo (após 6 meses de tratamento). Contudo, a resistência muscular não atingiu valores controles. Com esse resultado, pode ser sugerido que atingir o estado de eutireoidismo não deve ser considerado um marco para assumir que todos os aspectos da função muscular – força e resistência – tenham normalizado.

O treinamento contra resistência, também chamado treinamento de força, é um método efetivo de promover desenvolvimento músculo-esquelético, freqüentemente utilizado para manutenção da saúde, condicionamento físico, prevenção e reabilitação de doenças ortopédicas. As adaptações fisiológicas mais observadas com este tipo de treinamento incluem ganho de massa muscular, e na camada de tecido conectivo e aumentos associados de força muscular e resistência. Com o objetivo de investigar o efeito de uma medida que acelerasse a recuperação muscular esquelética dos pacientes em tratamento de HT, foi demonstrado que o treinamento contra resistência, promoveu um maior ganho de força e resistência, em relação aos resultados de pacientes submetidos apenas ao tratamento, sendo este farmacológico ou com iodo radioativo (figura 1). Desta forma, o treinamento contra resistência associado ao tratamento, é capaz de recuperar mais rapidamente aspectos da função muscular esquelética, proporcionando assim melhora da qualidade de vida em tempo mais curto, e podendo ser utilizado como um tratamento coadjuvante no HT (10,11).

COMPOSIÇÃO CORPORAL

A perda de peso é um achado comum nos pacientes com HT (2,9), assim como sua recuperação após o tratamento (9). Desta forma, uma perda ponderal, que ocorre apesar da ingestão aumentada de alimentos, é um sinal que chama a imediata atenção para a possibilidade de tireotoxicose (12). O apetite deste paciente em geral não aumenta o suficiente para compensar o enorme dispêndio calórico imposto pela doença; no entanto, a faixa de alteração de peso é variável e depende da idade (12). A maior ingesta energética tende a normalizar durante o tratamento, e associada a uma diminuição no gasto calórico, é suficiente para promover o anabolismo (13).

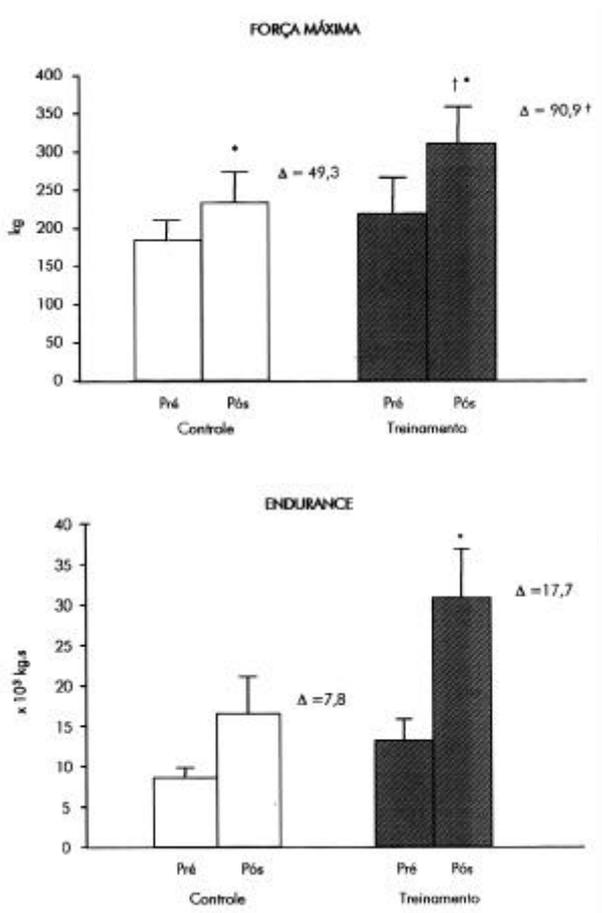


Figura 1. Média \pm EP do somatório dos resultados obtidos na avaliação da força e resistência dos grupos controle (tratamento) e treinamento (tratamento associado a treinamento de força) e média das alterações entre a 1ª e 2ª avaliação - Δ (11).

* $p < 0,05$ vs pré; † $p < 0,05$ vs controle pós.

Norrelund et al. (7) demonstraram, através de calorimetria indireta, que o gasto energético dos pacientes anterior ao tratamento estava significativamente elevado (EE [kcal/24h]: 1942 ± 132). A demanda calórica extra associada à tireotoxicose é atingida principalmente pela maior oxidação de lipídios (lipídios: $52 \pm 7\%$; carboidrato: $24 \pm 7\%$; proteína: $24 \pm 3\%$); conseqüentemente o quociente respiratório estava diminuído (QR= $0,80 \pm 0,02$; $p < 0,05$) em pacientes não tratados. Este estudo confirmou achados anteriores (14) de hipermetabolismo associado com mobilização pós-absortiva excessiva de lipídios e proteínas em indivíduos com HT, bem como a correção das alterações metabólicas pelo tratamento medicamentoso da doença.

Os estudos de composição corporal em pacientes com tireotoxicose leve mostram que o distúrbio

é geralmente acompanhado por uma perda de gordura e proteínas, proporcional a composição corporal habitual (12). A depleção de massa magra presente no HT (7%), medida através de tomografia computadorizada e bioimpedância, é comparada a de indivíduos mal nutridos (7). A perda de gordura corporal apresentada foi de 17% (7); já outros estudos não demonstram qualquer alteração na mesma (15,16). Estas discrepâncias podem refletir diferenças na duração da doença, já que a maior mobilização de gordura pode ser uma característica mais proeminente na tireotoxicose prolongada. Finalmente, diferenças individuais na susceptibilidade ao hormônio tireoidiano, também devem ser consideradas como fator influenciando a relação entre os níveis hormonais e alterações na composição corporal no HT (7).

A perda muscular esquelética envolvida na tireotoxicose pode ser devida a uma redução na síntese protéica, um aumento na sua degradação, ou uma combinação dos dois fatores. Morrison et al. (17) através do estudo no balanço de aminoácidos arteriovenosos do tecido da perna e técnicas com isótopos, demonstraram que hipertireoideos apresentam um balanço negativo de proteína nos músculos da perna; no entanto, a degradação de proteína miofibrilar parecia não estar aumentada, sugerindo que a perda de proteína muscular na miopatia tireotóxica seja causada principalmente por uma taxa de síntese protéica menor que sua taxa de degradação. O autor conclui que a miopatia na tireotoxicose não tratada está associada à redução tanto do músculo esquelético quanto da síntese protéica corporal, as quais são reversíveis com o tratamento. Este achado sustenta a hipótese de que uma adaptação crônica comum do músculo à doença é uma queda no turnover protéico. Já Lönn et al. (13) afirmam que o maior gasto energético no HT pode estar relacionado a um maior turnover protéico, com predomínio da degradação protéica, resultando em balanço nitrogenado negativo, atrofia de musculatura esquelética e diminuição da eficiência muscular. Não se sabe se uma ingestão calórica e protéica inadequada em relação à taxa metabólica, poderia contribuir para um aumento na degradação de proteínas. No entanto, é uma conclusão quase inevitável que o HT grave é acompanhado por alterações macroscópicas na composição corporal quando se considera a evidente atrofia muscular e a perda de gordura que acompanha esse distúrbio (13).

Lovejoy et al. (18) pesquisaram o efeito de baixas doses de T3 durante 63 dias em indivíduos saudáveis. Apesar de tanto a massa magra quanto à de gordura terem diminuído durante a administração do

hormônio, o balanço nitrogenado mostrou um declínio inicial, sendo posteriormente neutralizado, e em alguns indivíduos, foi encontrado um balanço nitrogenado positivo após 9 semanas, sugerindo que o organismo pode compensar, parcialmente, com o decorrer do tempo os efeitos catabólicos do aumento moderado nos níveis de T3. Embora o balanço nitrogenado tenda a normalizar ao final de 9 semanas de HT moderado, as alterações na composição corporal e gasto energético persistiram.

Em geral, as alterações da composição corporal são restabelecidas pela volta da função tireoidiana ao normal, como mostra o estudo de Ling e Kawakami (19) em pacientes tratados com iodo radioativo que constatou, através de radioabsorciometria de feixe duplo (DEXA - *dual energy X-ray absorptiometry*), um aumento tanto de massa adiposa quanto muscular após o tratamento. Já De la Rosa (15), utilizando o mesmo método de avaliação, demonstrou que o ganho de peso após 1 ano da terapia com iodo radioativo foi predominantemente às custas de massa muscular. Nóbrega et al. (6) pesquisando pacientes com HT virgens de tratamento, demonstrou através de avaliação antropométrica que, embora o tecido adiposo subcutâneo possa ter contribuído na recuperação do peso corporal após o tratamento farmacológico, o aumento de massa muscular, indicado pelo aumento do somatório das circunferências corrigidas, foi o principal fator para este ganho de peso.

Resultados obtidos de pacientes hipertireoides, antes do tratamento e após 3 e 12 meses de eutireoidismo, demonstraram ganho ponderal, com recuperação do peso anterior à doença somente após 1 ano de eutireoidismo clínico (13). Durante os primeiros 3 meses de eutireoidismo, houve prioridade na recuperação da musculatura esquelética e tecido adiposo intra-peritoneal, enquanto o tecido adiposo subcutâneo aumentou somente após 12 meses. De fato, a massa magra é mais sensível às primeiras mudanças no perfil de hormônios tireoideanos quando comparada à gordura corporal. Diferente dos estudos com animais, a atividade da lipase lipoprotéica no tecido adiposo de humanos não aumenta durante a recuperação do HT. Em vez disso, a acumulação de lipídio nesta fase parece estar relacionada a menor lipólise (20). O mecanismo responsável pela recuperação preferencial de tecido adiposo visceral comparado ao subcutâneo após o tratamento não está esclarecido.

Utilizando antropometria, os estudos de Santos et al. (10,11) demonstraram que pacientes hipertireoides submetidos a treinamento contra resistência, aliado ao tratamento (farmacológico ou terapia

com iodo radioativo), apresentaram um ganho de peso após 4 meses acompanhado de ganho de massa muscular, o mesmo não sendo observado no grupo controle onde apenas o tratamento foi adotado (figura 2).

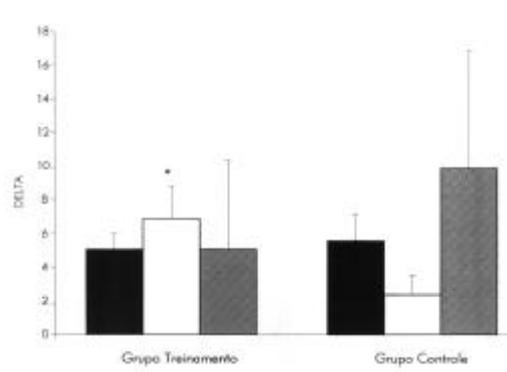


Figura 2. Resultados comparativos de avaliação da composição corporal entre grupos controle (tratamento) e treinamento (tratamento associado a treinamento de força) - média das alterações entre a 1ª e 2ª avaliação - (11). * $p < 0,05$ vs grupo controle.

CONCLUSÃO

A miopatia esquelética e a perda ponderal são achados clínicos evidentes nos pacientes diagnosticados com hipertireoidismo. O tratamento, farmacológico ou não, é capaz de reverter tais características, sendo que a associação com o treinamento físico contra resistência pode acelerar a melhoria clínica e funcional destes pacientes. Assim sendo, a incorporação desta modalidade de exercício ao arsenal terapêutico tradicional do hipertireoidismo pode contribuir para um sucesso mais rápido e eficiente do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
2. Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet* 1966;29:931-4.
3. Celsing F, Blomstrand E, Melichna J, Terrados N, Clausen N, Lins PE, et al. Effect of hyperthyroidism on fiber-type composition, fiber area, glycogen content and enzyme activity in human skeletal muscle. *Clin Physiol* 1986;6:171-81.
4. Lambert EH, Underdahl LO, Beckett S, Medero LO. A study of the ankle jerk in myxedema. *J Clin Endocrinol* 1951;11:1186.
5. Gold HK, Spann JF, Braunwald E. Effect of alterations in the thyroid state on the intrinsic contractile properties of isolated rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1970;49:849-54.

6. Nóbrega ACL, Vaisman M, Araújo CGS. Skeletal muscle function and body composition of patients with hyperthyroidism. **Med Sci Sports Exerc** 1997;29:175-80.
7. Norrelund H, Hove KY, Brems-Dalgaard E, Jurik AG, Nielsen LP, Nielsen S, et al. Muscle mass and function in thyrotoxic patients before and during medical treatment. **Clin Endocrinol** 1999;51:693-9.
8. Zürcher RM, Horber FF, Grünig BE, Frey FJ. Effect of thyroid dysfunction on thigh muscle efficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:1082-6.
9. Celsing F, Westing SH, Adamson U, Ekblom B. Muscle strength in hyperthyroid patients before and after medical treatment. **Clin Physiol** 1990;10:545-50.
10. Santos KB, Barreto NDM, Vaisman M, Salvador BA, Souza AMO, Cruz Filho RA, et al. Resistance training improves skeletal muscle function in hyperthyroidism. **Med Sci Sport Exerc** (no prelo).
11. Santos KB, Paula KC, Barreto NDM, Cruz Filho RA, Figueiredo WC, Nóbrega ACL. Função muscular esquelética e composição corporal de pacientes com hipertireoidismo submetidos ao treinamento contra resistência. **Rev Bras Med Esporte** 2001;7:18-23.
12. Dillmann WH. The thyroid. In: Goldman L, Bennett JC, eds. **Cecil textbook of medicine**. 21th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000;p.1231-9.
13. Lönn L, Stenlöf K, Ottosson M, Lindroos A, Nyström E, Sjöström L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4269-73.
14. Moller N, Nielsen S, Nyholm B, Porksen N, Alberti KGMM, Weeke J. Glucose turnover, fuel oxidation and forearm substrate exchange in patients with thyrotoxicosis before and after medical treatment. **Clin Endocrinol** 1996;44:453-9.
15. De la Rosa RE, Hennessey JV, Tucci JR. A longitudinal study of changes in body mass index and total body composition after radioiodine treatment for thyrotoxicosis. **Thyroid** 1997;7:401-5.
16. Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. **Eur J Endocrinol** 1997;136:493-8.
17. Morrison WL, Gibson JNA, Jung RT, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole body protein turnover in thyroid disease. **Eur J Clin Invest** 1988;18:62-8.
18. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, Delany JP, Rood JC, Gouvier D, et al. A paradigm of experimentally induced mild hyperthyroidism: effects on nitrogen balance, body composition, and energy expenditure in healthy young men. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:765-70.
19. Ling QC, Kawakami K. Post-therapeutic changes in body-composition of patients with Grave's disease. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi** 1996;53:121-4.
20. Hellström L, Wahrenberg H, Reynisdottir S, Arner P. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:159-66.

Endereço para correspondência:

Kelb Bousquet Santos
Laboratório de Ciências do Exercício
R. Prof. Hernani Melo, 101 - São Domingos
24210-001 Niterói, RJ
e.mail: lace_uff@yahoo.com.br