

Efeitos da eletroestimulação e do alongamento muscular sobre a adaptação do músculo desnervado – implicações para a fisioterapia

Effects of electrical stimulation and stretching on the adaptation of denervated skeletal muscle – implications for physical therapy

Tania F. Salvini, João L. Q. Durigan, Sabrina M. Peviani, Thiago L. Russo

Resumo

Contextualização: Esta revisão abordará os principais mecanismos celulares envolvidos na redução e aumento da síntese de mioproteínas comumente associadas às situações de atrofia e hipertrofia muscular, respectivamente. **Objetivo:** Analisaremos os efeitos da estimulação elétrica (EE) e do exercício de alongamento sobre as vias moleculares envolvidas na atrofia e hipertrofia muscular. Serão descritos os principais efeitos e os limites desses recursos no músculo esquelético, particularmente sobre o músculo desnervado.

Discussão: Recentemente, nossos estudos mostraram que a EE, aplicada de modo semelhante ao realizado na prática clínica, é capaz de amenizar o aumento da expressão de genes envolvidos na atrofia muscular. Entretanto, a EE não foi efetiva para deter a perda de massa muscular decorrente da desnervação. Em relação ao alongamento, seus mecanismos de ação sobre o músculo desnervado não são totalmente conhecidos, e os trabalhos nessa área são escassos. Estudos do nosso laboratório identificaram que o alongamento aumentou o remodelamento da matriz extracelular e diminuiu a expressão de genes relacionados à atrofia no músculo desnervado. Porém, também não foi suficiente para impedir a atrofia muscular após a desnervação. **Conclusões:** Apesar do uso da EE e do alongamento muscular na prática clínica, com objetivo de minimizar a atrofia do músculo desnervado, ainda há carência de informações científicas que justifiquem a eficácia desses recursos para prevenir a atrofia no músculo desnervado.

Palavras-chave: reabilitação; estimulação elétrica; lesão nervosa periférica; atrofia muscular; alongamento.

Abstract

Background: This review will describe the main cellular mechanisms involved in the reduction and increase of myoproteins synthesis commonly associated with muscle atrophy and hypertrophy, respectively. **Objective:** We analyzed the effects of electrical stimulation (ES) and stretching exercise on the molecular pathways involved in muscle atrophy and hypertrophy. We also described the main effects and limits of these resources in the skeletal muscle, particularly on the denervated muscle. **Discussion:** Recently, our studies showed that the ES applied in a similar manner as performed in clinical practice is able to attenuate the increase of genes expression involved in muscle atrophy. However, ES was not effective to prevent the loss of muscle mass caused by denervation. Regarding to stretching exercises, their mechanisms of action on the denervated muscle are not fully understood and studies on this area are scarce. Studies from our laboratory have found that stretching exercise increased the extracellular matrix remodeling and decreased genes expression related to atrophy in denervated muscle. Nevertheless, it was not enough to prevent muscle atrophy after denervation. **Conclusions:** In spite of the use of stretching exercise and ES in clinical practice in order to minimize the atrophy of denervated muscle, there is still lack of scientific evidence to justify the effectiveness of these resources to prevent muscle atrophy in denervated muscle.

Keywords: rehabilitation; electric stimulation; peripheral nerve injury; muscle atrophy; stretching.

Recebido: 17/10/2011 – Revisado: 12/12/2011 – Aceito: 15/01/2012

¹Laboratório de Plasticidade Muscular, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

Correspondência para: Tania de Fátima Salvini, Rodovia Washington Luís, Km 235, CEP 13565-905, São Carlos, SP, Brasil, e-mail: tania@ufscar.br

Vias de atrofia e hipertrofia muscular

A capacidade de adaptação do tecido muscular é também denominada plasticidade muscular. Essas adaptações podem ocorrer em várias situações, como na atividade física e no desuso muscular, alongamento, lesão e regeneração, doenças neuromusculares, entre outras. Os mecanismos envolvidos nessa adaptação devem ser conhecidos pelos fisioterapeutas, pois contribuem para embasar cientificamente sua prática clínica.

Atrofia muscular

A atrofia muscular é caracterizada pela diminuição do conteúdo proteico, organelas, citoplasma, do diâmetro da fibra, da produção de força muscular e da resistência à fadiga¹⁻³. Os principais fatores que causam a atrofia muscular são: desnervação, lesão musculoesquelética, imobilização articular, lesões ligamentares e articulares, inflamação articular, repouso prolongado em leito, tratamento por glicocorticoide, septicemia, câncer e o envelhecimento^{1,4,5}.

A atrofia inicia-se com a redução da tensão muscular, o que irá refletir tanto na redução da síntese quanto no aumento da degradação proteica⁶. Há quatro sistemas de degradação proteolíticos envolvidos na atrofia muscular: sistema de proteases lisossomais (catepsinas), de sinalização das calpaínas dependentes de cálcio, de sinalização das caspases e o sistema ubiquitina-proteossoma^{1,3,6,7}. O sistema de proteases lisossomais possui um papel fundamental na degradação de proteínas de membranas, incluindo receptores, ligantes, canais e transportadores (para revisão, ver Mayer⁸). O sistema calpaína (proteases cisteínas dependentes de Ca²⁺) atua conjuntamente com o ubiquitina-proteossoma para a degradação de miofibrilas intactas^{9,10}. Esse sistema atua na clivagem de proteínas do sarcômero (como a titina, proteína que mantém o alinhamento do sarcômero), que permite a liberação das miofibrilas para serem ubiquitinadas e, conseqüentemente, degradadas no proteossoma⁶. As caspases também possuem papel na degradação do complexo actina-miosina, sugerindo uma função similar das calpaínas, tornando as mioproteínas disponíveis para a degradação pelo sistema ubiquitina-proteossoma⁶. Além disso, as caspases também estão envolvidas na apoptose de mionúcleos, as quais podem ser induzidas por alterações na dinâmica do retículo sarcoplasmático, por receptores específicos de apoptose e por alterações na função mitocondrial¹¹.

O sistema ubiquitina-proteossoma é a principal via de degradação de proteínas nas células eucariotas e também é o mais importante na proteólise muscular^{1,7,12,13}. A ubiquitinação, processo de conjugação da proteína a ser degradada, consiste numa modificação pós-traducional reversível que forma uma ligação isopeptídica entre a ubiquitina e a proteína-substrato e envolve pelo menos a ação de três classes de enzimas. Nesse

processo, a classe E3 é a responsável pela especificidade da ubiquitinação, sendo capaz de reconhecer e marcar um conjunto de substratos para a degradação¹³.

As principais E3 descritas são atrogina-1, também conhecida como MAFbx, e membros da família MuRF1 (*Muscle RING Finger 1*). A atrogina-1 está envolvida em processos como a septicemia, caquexia, diabetes mellitus, uremia, privação de alimento, imobilização e desnervação^{1,3,7}. MuRF1 está associado à ubiquitinação dos componentes miofibrilares, como a titina, cadeia pesada e leve de miosina e proteína C miosina-ligante^{4,10}, bem como ao desalinhamento e degradação de proteínas miofibrilares¹⁰. A atrogina-1 e o MuRF1 são expressos seletivamente no tecido muscular (cardíaco e esquelético) de humanos e outros animais em situações que envolvem a atrofia muscular^{3,4}.

Há um programa gênico comum envolvido na proteólise muscular, independente da sua etiologia, porém as vias de sinalização que modulam esse sistema são distintas^{1,3,14}. Está bem estabelecido que os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias, particularmente a IL-1 e TNF- α estão elevados em pacientes caquéticos, contribuindo para a atrofia muscular^{1,3}, enquanto o estresse oxidativo também é um importante indutor da atrofia muscular, tanto no desuso quanto na caquexia muscular¹⁴.

Hipertrofia muscular

A hipertrofia muscular é definida pelo aumento do conteúdo proteico, organelas, citoplasma e do diâmetro da fibra muscular¹⁵, resultando em modificações funcionais, como o aumento da força muscular. As células satélites, ou células progenitoras miogênicas, exercem um papel de extrema importância nesse processo, e vários fatores podem modular a sua ativação/diferenciação¹⁶. Destaca-se o papel dos fatores regulatórios miogênicos (MRFs), capazes de promover a proliferação e diferenciação do músculo esquelético durante a miogênese, bem como seus processos adaptativos no músculo adulto¹⁷, e assim modular a divisão das células satélites e incorporação dessas células às fibras pré-existentes ou à formação de novas fibras na hipertrofia muscular¹⁸. Fazem parte desses MRF's: MyoD (ou Myf-3), Myf-5, miogenina (ou Myf-1) e MRF-4 ou Myf-6/herculina¹⁷.

O IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina do tipo I) é descrito como um dos principais fatores moleculares envolvidos na hipertrofia do músculo esquelético (Figura 1). A sua interação com o receptor de membrana muscular (IGF-1R) ativa a via IGF/PI3K/Akt, que promove o aumento da síntese de proteínas com ação direta nos mionúcleos, bem como por meio da ativação, proliferação e fusão das células satélites¹⁹⁻²¹. Uma revisão recente de Scicchitano, Rizzuto e Musarò²² mostrou o complexo de transcrição e processamento de RNA do IGF-I e as dificuldades na identificação dos fatores envolvidos na hipertrofia muscular.

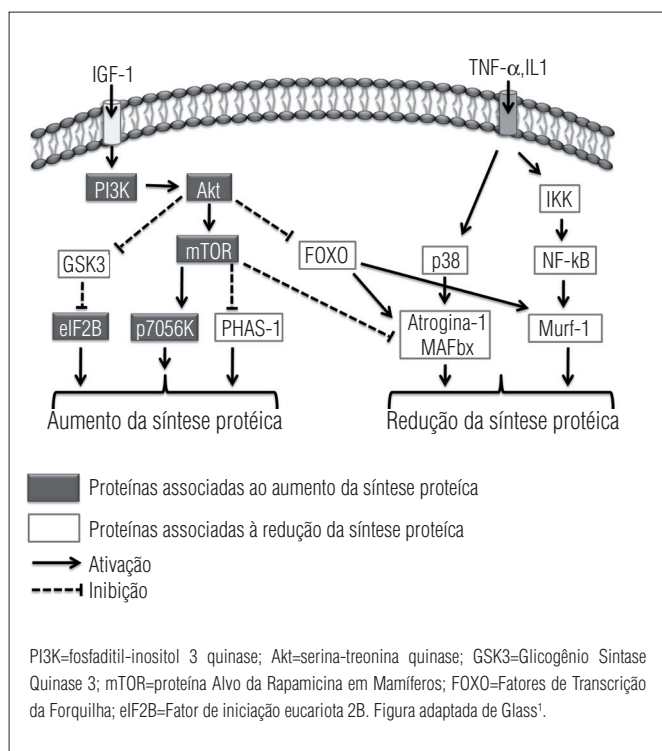


Figura 1. Pode-se observar à esquerda a sinalização desencadeada pelo IGF-1, que resulta em hipertrofia muscular pela ativação da PI3K, que inicia uma sequência de ativação em cadeia (Akt, mTOR, p70S6K e eIF2B). Também estão identificadas as vias de sinalização desencadeadas pelo TNF- α e IL-1, que levam à atrofia muscular. O aumento da expressão gênica do MuRF1 ocorre por meio da sinalização mediada pelo NF- κ B, enquanto expressão da atroquina-1 é aumentada por meio da p38. Interessantemente, a ativação da sinalização da Akt inibe a transcrição dos genes atroquina-1/MAFbx e MuRF1 (associados à atrofia) por meio da inativação da FOXO.

Nesse contexto, foram identificadas em roedores seis sequências responsáveis por codificar diferentes tipos de IGF-1 no organismo. Essas sequências codificantes são chamadas de éxons e são separadas por sequências não-codificantes, chamadas de íntrons. De acordo com a transcrição do gene IGF-1, várias isoformas podem ser produzidas. Por exemplo, os transcritos que se iniciam no éxon 2, predominam no fígado e são altamente responsivos ao hormônio de crescimento (GH), sendo seu maior efetor endócrino. Já aqueles que se iniciam no éxon 1 são altamente expressos em todos os tecidos do organismo e são menos afetados pelos níveis circulantes de GH, possivelmente desenvolvendo funções autócrinas ou parácrinas²².

Além disso, outro fator complicador no entendimento dos tipos e funções de IGF-1 produzidos relaciona-se ao processamento do RNA (*splicing*), ou seja, à união de segmentos diferentes de sequências codificantes (exons) e à remoção de não-codificantes (íntrons) do RNA. Nesse sentido, duas variações já foram bem documentadas em roedores, a Eb, mais abundante no fígado, e a Ea, presente em todos os tecidos²².

Essa forma Eb (IGF-1Eb) também está presente no músculo esquelético e pode ser regulada pelo alongamento, tendo sido chamada de fator de crescimento mecânico ou MGF²³. Contudo, avanços técnicos ainda são necessários para a descrição detalhada do MGF.

A partir dessas informações, entende-se que o IGF-1 pode agir como um hormônio circulante ou como um fator de crescimento local. Essencialmente, sua função será dependente do tecido onde é expresso e do tipo de IGF-1 produzido. Por exemplo, o aumento da expressão da isoforma cardíaca de IGF-1 previne a ativação da morte celular no miocárdio após infarto. Entretanto, o aumento da expressão de outra isoforma, que não a cardíaca, induz uma hipertrofia progressiva mal-adaptada. Tais evidências mostram a necessidade de se entender a ação autócrina e parácrina dessas isoformas locais de IGF-1^{24,25}.

Um importante estudo mostrou que o aumento da expressão da isoforma muscular local de IGF-1 ou mIGF-1 é capaz de induzir hipertrofia muscular com aumento de força em camundongos transgênicos e minimizar a sarcopenia em animais por manter a capacidade regenerativa desses músculos via a estimulação de células satélites e o recrutamento de células embrionárias circulantes¹⁹. Tal evidência indica que mIGF-1 é capaz de promover a qualidade do ambiente celular, garantindo a maior eficiência do processo regenerativo muscular, sendo uma potente estratégia para combater a sarcopenia.

De forma interessante, quando as vias da atrofia muscular estiverem ativadas, a sinalização mediada pelo IGF-1 estará reduzida, fato que diminui a sinalização da Akt e permite a FOXO transcrever os genes de atrofia muscular (Figura 1). Dessa forma, há uma inter-relação entre as vias de hipertrofia e atrofia muscular, modulando a transcrição gênica envolvida na adaptação muscular em resposta ao aumento da demanda de trabalho ou ao desuso no sistema musculoesquelético^{1,3,7}.

Outro fator também identificado como regulador negativo do crescimento musculoesquelético é a miostatina, membro da superfamília do fator transformante do crescimento β (TGF- β)²⁶. A miostatina inibe a expressão de fatores regulatórios miogênicos e está relacionada com a ativação das células satélites. Animais que não expressam a miostatina apresentaram aumento no número e proliferação de células satélites nas fibras musculares, com resultado final de maior massa muscular²⁷. Destaca-se que animais mutantes para a miostatina (que não expressavam essa proteína) apresentam hipertrofia e hiperplasia muscular, como no caso do boi *Belgian Blue*²⁶.

É importante destacar que, com o avanço da biologia molecular, vários mecanismos relacionados com a atrofia e hipertrofia muscular foram elucidados, sendo que a intervenção farmacológica/genética tem sido proposta para minimizar os efeitos adversos do desuso muscular e em situações de doenças

neuromusculares. Em modelo experimental de esclerose lateral amiotrófica, demonstrou-se que a expressão do IGF-1 muscular é crucial, pois promove um efeito protetor tanto para os músculos quanto para os motoneurônios, sendo um forte candidato no tratamento dessa enfermidade²⁸. Em camundongos com distrofia muscular de Duchenne, a inibição da miostatina demonstra um potencial terapêutico para o aumento da massa muscular, regeneração do músculo e redução da fibrose, porém essa estratégia terá de ser associada à terapia gênica no intuito de agregar a melhora da regeneração das fibras musculares com a função muscular²⁹.

Interessantemente, os recursos físicos utilizados rotineiramente na prática clínica da fisioterapia também são capazes de atuar diretamente sobre as vias moleculares da atrofia e hipertrofia muscular. Na sequência, serão abordados os efeitos de dois recursos amplamente utilizados na fisioterapia, a estimulação elétrica (EE) e o alongamento muscular no tratamento do músculo desnervado.

O uso da estimulação elétrica (EE) na fisioterapia ::::

Amplamente utilizada e difundida pelos fisioterapeutas, a EE apresenta inúmeras indicações, dentre elas, a indução de reparo tecidual³⁰, a analgesia³¹, o eletrodiagnóstico³², o treino de função em hemiparéticos³³ e de força muscular em indivíduos saudáveis e hemiparéticos^{34,35}. Há polêmica sobre o uso da EE no tratamento das mais diversas afecções, e mais estudos controlados são necessários para caracterizar os efeitos desse recurso, bem como a identificação de parâmetros de estimulação mais eficientes e seguros.

A estimulação elétrica e a adaptação muscular

A EE vem sendo indicada como importante ferramenta na reabilitação de indivíduos pós-lesões neurológicas, como o acidente vascular encefálico (AVE). Dentre elas, a estimulação elétrica funcional (do inglês *Functional Electrical Stimulation – FES*) vem sendo amplamente estudada com bons resultados (para revisão, ver Sheffler e Chae³⁴). Lindquist et al.³³ observaram que a FES facilitou a dorsiflexão do tornozelo durante o treino de marcha em esteira com suporte parcial de peso em indivíduos hemiparéticos crônicos. Outro estudo investigou o efeito da FES sobre a função e a amplitude de movimento do membro superior de indivíduos hemiparéticos e relata melhora significativa da função e prevenção de subluxações do ombro relacionadas ao uso da FES apenas quando iniciada no primeiro mês pós-AVE. Pacientes crônicos (períodos superiores a um ano de AVE) não se beneficiaram com o tratamento³⁶.

Além dos relevantes achados no uso da FES na reabilitação neurológica, a EE vem sendo também usada em indivíduos

saudáveis com o objetivo de potencializar o ganho de força durante o treinamento resistido. No entanto, o tema ainda permanece controverso. Um estudo de Avila, Brasileiro e Salvini³⁵, que investigou o efeito de um programa de EE (corrente russa, frequência de 2500 Hz, 50 bursts/s, duração de pulso de 200 µs) associado ao treinamento isocinético para os extensores do joelho (três séries de dez repetições a 30°/s, duas vezes por semana, por quatro semanas) em sujeitos jovens saudáveis, mostrou que a EE não potencializou os resultados do treino nesses indivíduos.

Por outro lado, uma recente revisão sistemática (ver Filipovic et al.³⁷) mostrou que a escolha dos parâmetros elétricos e o regime de estimulação são fundamentais para a obtenção de resultados satisfatórios no ganho de força. Os autores mostraram que ganhos significativos estão relacionados com estimulações com intensidades superiores ou iguais a 50% da contração voluntária máxima do indivíduo. Além disso, valores de frequência superiores a 60 Hz, duração de pulso entre 200 e 400 µs e ciclo de trabalho entre 20 a 25%, são importantes para otimizar os resultados. Finalmente, os regimes de estimulação devem considerar, em média, quatro semanas de treinamento, com três sessões por semana de 17 minutos cada e 6 segundos de contração. Apesar disso, os autores relatam ainda que a motivação e a percepção de dor do indivíduo são fatores que devem ser considerados, pois afetam a capacidade de suportar intensidades de estimulação mais elevadas, interferindo nos resultados do treinamento.

A EE parece ter efeitos positivos sobre a força muscular em situações em que haja uma alteração da resposta motora, como após as reconstruções do ligamento cruzado anterior (LCA) do joelho (para revisão, ver Kim et al.³⁸). Nessa lesão, o músculo quadríceps sofre uma inibição muscular artrogênica, e aferências anormais oriundas da articulação podem alterar a excitabilidade de vias reflexas espinhais, diminuindo a ativação muscular do quadríceps ao inibir os motoneurônios alfa. Nesse sentido, a EE tem sido indicada para ajudar a restaurar a força do músculo quadríceps pela facilitação e aumento do recrutamento das suas unidades motoras. Apesar da grande variação de parâmetros elétricos utilizados na literatura, sugere-se que o uso da EE associada ao exercício físico resulta em ganhos na força do músculo quadríceps e tem sido recomendado na reabilitação após a reconstrução do LCA³⁸.

A estimulação elétrica e o tratamento do músculo desnervado

O uso da EE no músculo desnervado há décadas tem sido objeto de controvérsias. De maneira geral, um conjunto de estudos preconiza que a EE seria capaz de manter a força e a massa muscular até que a reinervação ocorra, enquanto outros estudos mostram que a EE pode atrasar a recuperação neuromuscular,

inibindo a reinervação e, por isso, não deveria ser utilizada no tratamento do músculo desnervado.

Uma série de estudos do nosso laboratório e de colaboradores tem investigado os efeitos da EE sobre a adaptação do músculo desnervado em modelos animais^{32,39-43}. O uso de modelo animal possibilita um maior controle sobre as variáveis e evita questões éticas importantes envolvidas nesse tipo de estudo em humanos. Observamos que a EE, aplicada de modo semelhante ao realizado na prática clínica, isto é, considerando as modificações de excitabilidade muscular decorrentes da desnervação, usando eletrodos de superfície e realizando a estimulação em sessões de tratamento, é capaz de amenizar a expressão de genes da atrofia, como a atrogina-1³⁹ e MuRF-1⁴¹, de controle negativo de massa, como a miostatina⁴¹, e de transcrição e hipertrofia, como o MyoD^{39,41}. Contudo, a redução da expressão desses genes não foi suficiente para proteger a massa muscular, isto é, a EE não foi capaz de deter a perda de massa muscular decorrente da desnervação^{39,41}. Esses experimentos utilizaram uma corrente elétrica monopolar exponencial com duração de pulso igual a duas vezes o valor de cronaxia, sendo a estimulação realizada em dias alternados^{39,40} ou diariamente^{41,42}.

Um aspecto importante a ser observado por pesquisadores e terapeutas ao avaliarem os efeitos da EE sobre o músculo desnervado é considerar, além da eficácia do tratamento sobre a atrofia muscular, a segurança do estímulo elétrico sobre o processo de reinervação. Investigar se a EE afeta fatores envolvidos na reinervação das fibras musculares desnervadas é fundamental para a indicação segura desse recurso terapêutico. Recentemente, demonstrou-se que o uso da EE na fase inicial pós-lesão nervosa por esmagamento em ratos foi prejudicial, levando a um atraso da recuperação funcional, hipoexcitabilidade muscular e uma atrofia muscular acentuada⁴³. Outro estudo que aplicou EE diretamente sobre o nervo esmagado de camundongos também observou sinais de atraso do processo de regeneração nervosa, como edema, menor organização da citoarquitetura axonal e menor número de fibras mielinizadas⁴⁴. Finalmente, estudos em humanos com o uso da EE no músculo com desnervação crônica também não evidenciaram efeito protetor sobre a massa muscular e nenhuma recuperação funcional⁴⁵.

Embora permaneça a polêmica sobre o uso da EE no tratamento do músculo desnervado, alguns estudos que utilizaram modelo animal demonstraram que os parâmetros elétricos bem como a forma de estimulação são fundamentais. Parece que há alguns fatores-chave na preservação da massa e força muscular, como o número de contrações diárias e a distribuição dessas contrações ao longo do dia. Um estudo muito interessante de Dow et al.⁴⁶ mostrou que 200 contrações diárias são efetivas para impedir a perda de massa e força em músculos desnervados. No entanto, esse efeito ocorre apenas se o intervalo entre as contrações musculares, induzidas eletricamente, não for superior a oito horas⁴⁷. É necessário destacar que, neste estudo, tais efeitos foram obtidos em músculos

de ratos, usando eletrodos implantados, e em músculos de contração rápida, como o extensor longo dos dedos. Estudos similares em humanos seriam necessários para avaliar se esse protocolo de EE também teria eficácia para manter a massa muscular. Além disso, nesse protocolo de EE, a implantação dos eletrodos foi obtida por método invasivo, que também não é usual em humanos.

Estudos futuros deverão considerar as seguintes premissas: verificar a eficácia da EE sobre a massa e a força muscular; averiguar a sua segurança ao estudar fatores de reinervação muscular, excitabilidade e principalmente a função muscular; considerar parâmetros de estimulação que tenham mostrado algum efeito protetor sobre músculos desnervados; avaliar seus efeitos em diferentes tipos de músculos (lentos e rápidos) e, principalmente, usar técnicas de estimulação semelhantes às utilizadas na prática clínica. Os achados apresentados aqui reforçam o fato de que a EE, como usada por fisioterapeutas para o tratamento de músculos desnervados, ainda é controversa e não tem se mostrado efetiva para evitar a atrofia muscular após a desnervação.

O alongamento como recurso terapêutico ::::

O alongamento muscular é uma técnica amplamente utilizada para aumentar a amplitude de movimento (ADM) tanto em indivíduos saudáveis como na reabilitação. Em modelos animais, tem-se observado que o exercício de alongamento pode prevenir a proliferação de tecido conjuntivo, a perda de sarcômeros em série e a atrofia muscular^{48,49}. Em humanos, tem-se observado que a realização de exercícios de alongamento aumenta a ADM, diminui a rigidez passiva da unidade musculotendínea e na atividade reflexa tônica, sugerindo aumento no comprimento e na extensibilidade musculares⁵⁰⁻⁵². As adaptações musculoesqueléticas relacionadas ao exercício de alongamento dependem da intensidade, duração e frequência com que o alongamento é realizado, gerando respostas elásticas e plásticas dessas estruturas, influenciando assim a flexibilidade e a geração de força muscular total⁵⁰⁻⁵².

Na década de 70, foram desenvolvidos importantes estudos que utilizaram modelos animais para investigar o efeito do alongamento na plasticidade do músculo esquelético, os quais mostraram que as fibras musculares se adaptam ao alongamento pela adição de novos sarcômeros em série em suas extremidades, sem alterar a quantidade de tecido conjuntivo^{53,54}. Embora esses estudos contribuam para o entendimento da adaptação muscular frente ao alongamento, a imobilização em alongamento não é normalmente utilizada em humanos, onde as imobilizações são realizadas com as articulações em posição funcional. Por outro lado, curtos períodos de alongamento

muscular (de 30 segundos a 1 minuto) têm sido recomendados para o tratamento de músculos encurtados devido à sua eficácia no ganho de ADM e flexibilidade^{51,52,55}.

Os resultados científicos observados até o momento indicam que o alongamento é capaz de promover o aumento da síntese proteica^{56,57}. Como o mecanismo de hipertrofia envolve aumento da síntese e acúmulo de proteínas, um aumento na expressão de genes musculoespecíficos é necessário. É interessante observar como o estímulo mecânico do alongamento atinge a fibra muscular, e esse sinal é traduzido para o interior da célula, processo conhecido como mecanotransdução, como demonstrado na Figura 2. O estímulo de tensão é inicialmente transmitido aos componentes da matriz extracelular (MEC), composta principalmente por colágenos e glicoproteínas, que envolvem as fibras musculares; essas, por sua vez, possuem proteínas em sua membrana, denominadas integrinas, capazes de detectar o estímulo mecânico e então transmitir o sinal para dentro da fibra, ativando uma série de proteínas que atingem o núcleo e alteram a transcrição de genes musculoespecíficos, que posteriormente regulam a tradução de proteínas no citoplasma⁵⁸. É dessa forma que um estímulo mecânico causa uma série de alterações intracelulares, como o aumento da síntese proteica e, conseqüentemente, da força muscular e da amplitude articular.

Uma série de estudos do nosso laboratório tem investigado o efeito do alongamento na adaptação muscular em modelos animais, uma vez que há limitação metodológica para realizar esse

tipo de ensaio. Observou-se que curtos períodos de alongamento passivo (dez alongamentos de 1 minuto com 30 segundos de intervalo entre as repetições), mimetizando protocolos recomendados para reabilitação e atividades esportivas, foram eficientes para alterar a expressão de três genes relacionados à hipertrofia (MyoD), à atrofia (atrofina-1) e ao controle da massa muscular (miostatina), tanto após uma única sessão de alongamento passivo como após sete sessões de alongamento⁵⁹. Por outro lado, o alongamento passivo mantido por 30 minutos consecutivos alterou apenas a MyoD e a atrofina-1⁴⁸. Foi interessante observar que os protocolos de alongamentos utilizados não causaram lesões nas fibras musculares. Nossos resultados indicam que o remodelamento muscular promovido pelo alongamento passivo envolve a ativação de diferentes vias de sinalização (hipertrofia e atrofia). Futuros estudos que caracterizem essas vias, bem como possíveis alterações na função desses músculos, contribuirão para entendermos melhor as adaptações musculares associadas ao alongamento.

Outro aspecto relevante na avaliação do músculo esquelético submetido ao alongamento seria verificar o remodelamento do tecido conjuntivo, por exemplo, pela atividade de metaloproteases de matriz (MMPs), pois estão envolvidas na degradação dos componentes da MEC e contribuem para o seu remodelamento (para revisão, Carmeli et al.⁶⁰). No entanto, observamos em modelo animal que sessões de alongamento passivo (dez alongamentos de 1 minuto com 30 segundos de intervalo entre as repetições) não alteram a atividade nem a expressão gênica das MMP-2 e -9,

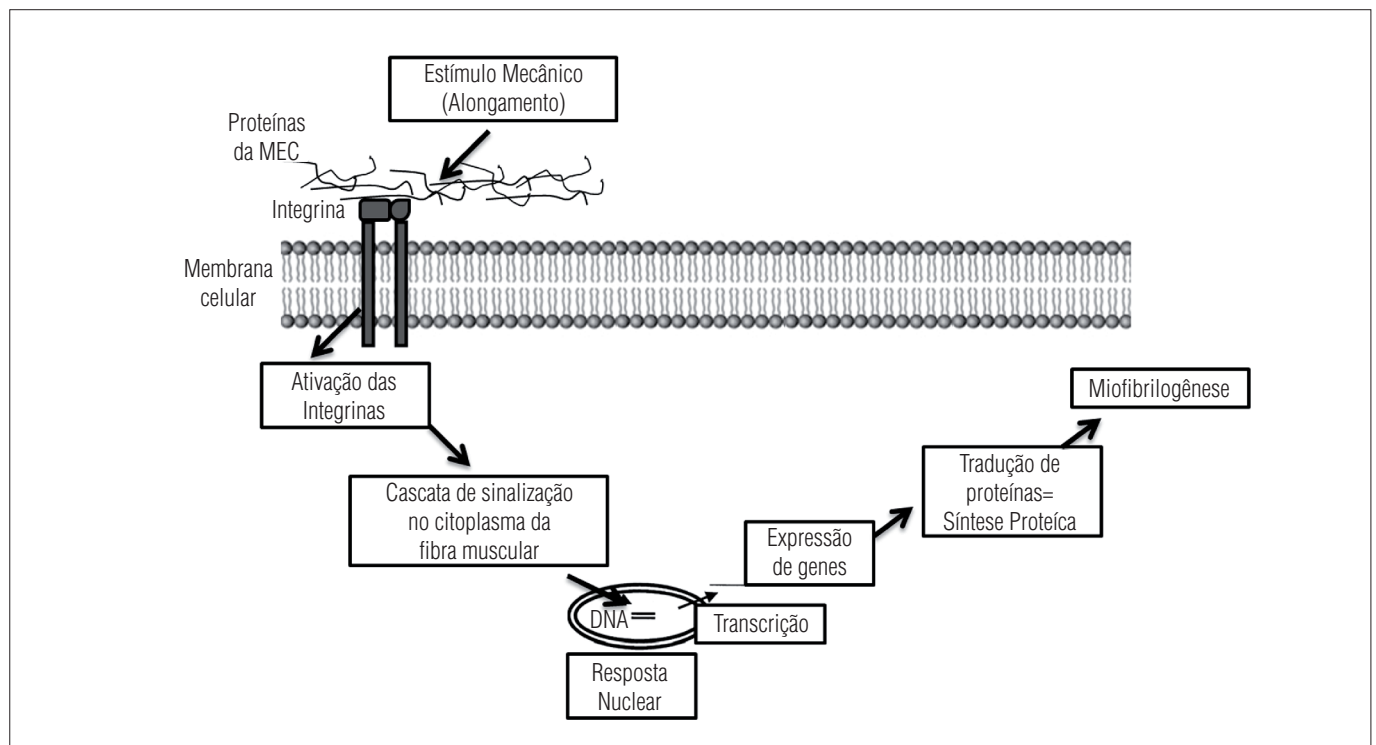


Figura 2. Mecanismo de mecanotransdução celular. O estímulo de tensão promovido, por exemplo, pelo alongamento, é transmitido aos componentes da matriz extracelular (MEC) que por sua vez ativam as integrinas de membrana. Essa ativação promove uma cascata de sinalização intracelular, alterando a transcrição de genes musculoespecíficos que regulam a tradução de proteínas e a miofibrillogênese (adaptado de De Deyne⁵⁸).

indicando que esse tipo de alongamento não parece eficaz para remodelar a MEC por essa via⁶¹. Estudos futuros seriam necessários com objetivo de investigar o efeito de um maior número de sessões, bem como tipos de alongamento sobre o conteúdo e a qualidade de diferentes tipos de colágeno muscular, além do envolvimento de outras vias, além das MMPs, envolvidas no remodelamento da MEC.

Por outro lado, esse mesmo tipo de alongamento passivo, quando realizado diariamente no músculo após imobilização articular por três semanas, induziu uma reorganização molecular das bandas de colágeno, sugerindo assim o remodelamento do tecido conjuntivo⁴⁹. Apesar das diferenças metodológicas entre os estudos, parece que o fator imobilização foi crucial na desorganização da MEC e que o alongamento teve um efeito favorável no seu remodelamento, sugerindo uma melhora na transmissão de força e interação do músculo com o tecido conjuntivo.

O alongamento no tratamento do músculo desnervado

Uma questão terapêutica importante é se exercícios de alongamento podem beneficiar o músculo desnervado. Diante das adaptações musculares decorrentes da desnervação, o maior desafio para a reabilitação é conseguir intervir impedindo ou amenizando a atrofia muscular, ou até que o músculo possa ser reinervado. O alongamento muscular tem sido utilizado no músculo desnervado com objetivo de induzir estímulo mecânico muscular e manter a ADM e impedir deformidades articulares.

Os mecanismos de ação do alongamento sobre o músculo desnervado não são ainda totalmente conhecidos, e os trabalhos nessa área são escassos, particularmente pela dificuldade em realizar estudos em seres humanos. Nesse sentido, estudos em modelo animal têm permitido entender um pouco mais o papel do alongamento no músculo desnervado. Um estudo muito interessante mostrou que a adaptação do músculo ao comprimento, que ocorre pela adição ou remoção de sarcômeros em série, independe da atividade neural⁵⁰ e pode estimular a síntese proteica e amenizar a atrofia. Portanto, o alongamento poderia ser um recurso no tratamento do músculo desnervado.

Poucos estudos avaliaram os efeitos do alongamento em músculo desnervado. Loughna e Morgan⁶² observaram que o alongamento por imobilização em dorsiflexão durante cinco dias minimizou os efeitos da desnervação sobre a expressão gênica da miosina de cadeia pesada (MHC) I e II dos músculos sóleo e gastrocnêmio. Esse trabalho sugere que o alongamento pode modular a expressão da MHC independente da inervação e destaca a importância da “tensão” gerada pelo alongamento em regular a expressão dessas proteínas contráteis. Outro estudo também revelou que o alongamento do músculo sóleo desnervado, realizado 40 minutos por dia (seis vezes/semana, quatro semanas), preveniu a atrofia das fibras do tipo I e a

conversão de fibras de I para II nas duas primeiras semanas após a desnervação⁶³.

Na tentativa de investigar o efeito de um período de alongamento (12 minutos) no tratamento do músculo desnervado durante a primeira semana pós-desnervação, recentes estudos do nosso laboratório identificaram um aumento da atividade e da expressão gênica da MMP-2 no músculo desnervado, sugerindo assim um papel no remodelamento da MEC⁴² e uma diminuição do acúmulo da expressão de genes relacionados a atrofia muscular, como a atrogina-1, MuRF-1 e miostatina⁴¹. Contudo, esse estímulo não foi suficiente para impedir a atrofia da fibra muscular após a desnervação. Esses resultados indicam que o período de alongamento parece ser fundamental no tratamento do músculo desnervado, uma vez que maiores períodos de alongamento, como 40 minutos por dia, conforme realizado por Sakakima e Yoshida⁶³, foram efetivos para prevenir a atrofia nos primeiros 15 dias após desnervação.

Outra questão importante está relacionada com o número de sessões diárias de alongamento. Na EE, os melhores resultados no controle da atrofia do músculo desnervado foram obtidos quando as sessões foram distribuídas ao longo do dia (quatro sessões diárias, com intervalo de 8 horas)⁴⁶. Desse modo, futuros estudos seriam necessários para avaliar se a aplicação de alongamentos distribuídos ao longo do dia poderia minimizar ou impedir a atrofia muscular pós-desnervação.

De maneira geral, os estudos que utilizam o modelo de alongamento no músculo desnervado sugerem um efeito sobre o remodelamento muscular e sobre a MEC nas primeiras semanas após desnervação. Contudo, há também escassez de estudos que avaliam o efeito do alongamento após longos períodos de desnervação, quando a atrofia já foi instalada.

Conclusões

Apesar do uso da EE e do alongamento muscular na prática clínica com objetivo de minimizar a atrofia do músculo desnervado, ainda há carência de informações científicas que justifiquem a eficácia desses recursos para prevenir a atrofia no músculo desnervado.

Agradecimentos

Este estudo obteve auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo, SP, Brasil (Processos: 2007/07475-3 e 2007/03160-8) e bolsas de pós-doutorado da FAPESP (processo n.º 2008/09408-4) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES), Brasília, DF, Brasil (processo n.º 23038.039396/2008-19).

Referências

- Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(10):1974-84.
- Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:19-37.
- Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:160-70.
- Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*. 2001;294(5547):1704-8.
- Ramirez C, Russo TL, Sandoval MC, Dentillo AA, Couto MA, Durigan JL, et al. Joint inflammation alters gene and protein expression and leads to atrophy in the tibialis anterior muscle in rats. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90:930-9.
- Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(4):C834-43.
- Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):225-9.
- Mayer RJ. The meteoric rise of regulated intracellular proteolysis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1(2):145-8.
- Solomon V, Baracos V, Sarraf P, Goldberg AL. Rates of ubiquitin conjugation increase when muscles atrophy, largely through activation of the N-end rule pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(21):12602-7.
- Cohen S, Brault JJ, Gygi SP, Glass DJ, Valenzuela DM, Gartner C, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. *J Cell Biol*. 2009;185(6):1083-95.
- Primeau AJ, Adhietty PJ, Hood DA. Apoptosis in heart and skeletal muscle. *Can J Appl Physiol*. 2002;27(4):349-95.
- Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:425-79.
- Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev*. 2002;82(2):373-428.
- Powers SK, Kavazis AN, McClung JM. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Appl Physiol*. 2007;102(6):2389-97.
- Russell B, Mottagh D, Ashley WW. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. *J Appl Physiol*. 2000;88(3):1127-32.
- Adams GR. Satellite cell proliferation and skeletal muscle hypertrophy. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006;31(6):782-90.
- Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet*. 2000;57(1):16-25.
- Hyatt JPK, Roy RR, Baldwin KM, Wernig A, Edgerton VR. Activity-unrelated neural control of myogenic factors in a slow muscle. *Muscle Nerve*. 2006;33(1):49-60.
- Musarò A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet*. 2001;27(2):195-200.
- Goldspink G. Gene expression in muscle in response to exercise. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):121-6.
- Mattsson A, Svensson D, Schuett B, Osterziel KJ, Ranke MB. Multidimensional reference regions for IGF-1, IGF-2 and IGF-3 concentrations in serum of healthy adults. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(6):506-16.
- Scicchitano BM, Rizzuto E, Musarò. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: the critical role of IGF-1. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(5):451-7.
- McKoy G, Ashley W, Mander J, Yang SY, Williams N, Russell B, et al. Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol*. 1999;516(Pt 2):583-92.
- DeLaughter MC, Taffet GE, Fiorotto ML, Entman ML, Schwartz RJ. Local insulin-like growth factor I expression induces physiologic, then pathologic, cardiac hypertrophy in transgenic mice. *FASEB J*. 1999;13(14):1923-9.
- Leri A, Liu Y, Wang X, Kajstura J, Malhotra A, Meggs LG, et al. Over-expression of insulin-like growth factor-1 attenuates the myocyte renin-angiotensin system in transgenic mice. *Circ Res*. 1999;84(7):752-62.
- McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90.
- Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, et al. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem*. 2000;275(51):40235-43.
- Dobrowolny G, Giacinti C, Pelosi L, Nicoletti C, Winn N, Barberi L, et al. Muscle expression of a local Igf-1 isoform protects motor neurons in an ALS mouse model. *J Cell Biol*. 2005;168(2):193-9.
- Trollet C, Athanasopoulos T, Popplewell L, Malerba A, Dickson G. Gene therapy for muscular dystrophy: current progress and future prospects. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):849-66.
- Houghton PE, Campbell KE, Frase CH, Harris C, Keast DH, Potter PJ, et al. Woodbury MG. Electrical stimulation therapy increases rate of healing of pressure ulcers in community-dwelling people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):669-78.
- Sluka KA, Bailey K, Bogush J, Olson R, Ricketts A. Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain*. 1998;77(1):97-102.
- Russo TL, França CN, Castro CES, Salvini TF. Alterations of the chronaxie, reobase and accommodation in denervated skeletal muscle submitted to electrical stimulation. *Rev Bras Fisioter*. 2004;8(2):169-75.
- Lindquist ARR, Prado CL, Barros RML, Mattioli R, Lobo da Costa PH, Salvini TF. Gait training combining partial body-weight support, a treadmill, and functional electrical stimulation: effects on poststroke gait. *Phys Ther*. 2007;87(9):1144-54.
- Sheffler LR, Chae J. Neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation. *Muscle Nerve*. 2007;35(5):562-90.
- Avila MA, Brasileiro JS, Salvini TF. Electrical stimulation and isokinetic training: effects on strength and neuromuscular properties of healthy young adults. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(6):435-40.
- Wang RY, Yang YR, Tsai MW, Wang WT, Chan RC. Effects of functional electric stimulation on upper limb motor function and shoulder range of motion in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(4):283-90.
- Filipovic A, Kleinöder H, Dörmann U, Mester J. Electromyostimulation - a systematic review of the influence of training regimens and stimulation parameters on effectiveness in electromyostimulation training of selected strength parameters. *J Strength Cond Res*. 2011;25(11):3218-38.
- Kim KM, Croy T, Hertel J, Saliba S. Effects of neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction on quadriceps strength, function, and patient-oriented outcomes: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010;40(7):383-91.
- Russo TL, Peviani SM, Freria CM, Gigo-Benato D, Geuna S, Salvini TF. Electrical stimulation based on chronaxie reduces atrogen-1 and MyoD gene expressions in denervated rat muscle. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):87-97.
- Russo TL, Peviani SM, Durigan JLQ, Salvini TF. Electrical stimulation increases matrix metalloproteinase-2 gene expression but does not change its activity in denervated rat muscle. *Muscle Nerve*. 2008;37(5):593-600.
- Russo TL, Peviani SM, Durigan JL, Gigo-Benato D, Delfino GB, Salvini TF. Stretching and electrical stimulation reduce the accumulation of MyoD, myostatin and atrogen-1 in denervated rat skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil*. 2010;31(1):45-57.
- Peviani SM, Russo TL, Durigan JL, Vieira BS, Pinheiro CM, Galassi MS, et al. Stretching and electrical stimulation regulate the metalloproteinase-2 in rat denervated skeletal muscle. *Neurol Res*. 2010;32:891-6.
- Gigo-Benato D, Russo TL, Geuna S, Domingues NR, Salvini TF, Parizotto NA. Electrical stimulation impairs early functional recovery and accentuates skeletal muscle atrophy after sciatic nerve crush injury in rats. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):685-93.
- Baptista AE, Gomes JR, Oliveira JT, Santos SM, Vannier-Santos MA, Martinez AM. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation delay sciatic nerve regeneration after crush lesion in the mouse. *J Peripher Nerve Syst*. 2008;13(1):71-80.
- Kern H, Salmons S, Mayr W, Rossini K, Carraro U. Recovery of long-term denervated human muscles induced by electrical stimulation. *Muscle Nerve*. 2005;31(1):98-101.
- Dow DE, Cederna PS, Hassett CA, Kostrominova TY, Faulkner JA, Dennis RG. Number of contractions to maintain mass and force of a denervated rat muscle. *Muscle Nerve*. 2004;30(1):77-86.
- Dow DE, Faulkner JA, Dennis RG. Distribution of rest periods between electrically generated contractions in denervated muscles of rats. *Artif Organs*. 2005;29(6):432-5.
- Gomes ARS, Soares AG, Peviani SM, Nascimento RB, Moriscot AS, Salvini TF. The effect of 30 minutes of passive stretch of the rat soleus muscle on the myogenic differentiation, myostatin and atrogen-1 gene expressions. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(2):241-6.

49. Coutinho EL, DeLuca C, Salvini TF, Vidal BC. Bouts of passive stretching after immobilization of the rat soleus muscle increase collagen macromolecular organization and muscle fiber area. *Connect Tissue Res.* 2006;47(5):278-86.
50. Gajdosik RL. Passive extensibility of skeletal muscle: review of literature with clinical implications. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2001;16(2):87-101.
51. Batista LH, Camargo PR, Oishi J, Salvini TF. Effects of an active eccentric stretching program for the knee flexor muscles on range of motion and torque. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12(3):176-82.
52. Batista LH, Vilar AC, de Almeida Ferreira JJ, Rebelatto JR, Salvini TF. Active stretching improves flexibility, joint torque, and functional mobility in older women. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(10):815-22.
53. Tabary JC, Tabary C, Tardieu C, Tardieu G, Goldspink G. Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts. *J Physiol.* 1972;224(1):231-44.
54. Williams PE, Goldspink G. The effect of immobilization on the longitudinal growth of striated muscle fibers. *J Anat.* 1973;116(Pt 1):45-65.
55. Bandy WD, Irion JM. The effect of time on static stretch on the flexibility of the hamstring muscles. *Phys Ther.* 1994;74(9):845-52.
56. Goldspink G, Williams P, Simpson H. Gene expression in response to muscle stretch. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;1:S146-52.
57. Goldspink G, Harridge SD. Growth factors and muscle ageing. *Exp Gerontol.* 2004;39(10):1433-8.
58. De Deyne PG. Application of passive stretch and its implications for muscle fibers. *Phys Ther.* 2001;81(2):819-27.
59. Peviani SM, Gomes ARS, Moreira RFC, Moriscot AS, Salvini TF. Short bouts of stretching increase myo-d, myostatin and atrogen-1 in rat soleus muscle. *Muscle Nerve.* 2007;35(3):363-70.
60. Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. *Muscle Nerve.* 2004;29(2):191-7.
61. Peviani SM, Gomes AR, Selistre de Araujo HS, Salvini TF. MMP-2 is not altered by stretching in skeletal muscle. *Int J Sports Med.* 2009;30(7):550-4.
62. Loughna PT, Morgan MJ. Passive stretch modulates denervation induced alterations in skeletal muscle myosin heavy chain mRNA levels. *Pflugers Arch.* 1999;439(1-2):52-5.
63. Sakakima H, Yoshida Y. Effects of short duration static stretching on the denervated and reinnervated soleus muscle morphology in the rat. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(9):1339-42.