

Intolerância ao exercício físico na doença de McArdle

Exercise intolerance in McArdle's disease

Júlia Melchhiades Rabello Rezende¹ e Júlia Rico Lobo¹

Resumo: A doença de McArdle é uma miopatia metabólica rara decorrente da deficiência da enzima glicogênio fosforilase muscular, fundamental para a mobilização de glicogênio e geração rápida de energia. Tal alteração compromete a capacidade de sustentar esforços físicos, resultando em sintomas como intolerância ao exercício, mialgias, câimbras, rabdomiólise e o fenômeno do second wind. A partir de uma revisão bibliográfica e análise de caso clínico, este estudo buscou compreender, sob o ponto de vista bioquímico, a relação entre deficiência enzimática e as manifestações clínicas apresentadas. Os achados reforçam a importância da glicogenólise muscular no fornecimento imediato de energia e destacam como sua ausência impacta diretamente a contração e o relaxamento muscular.

Abstract: McArdle's disease is a rare metabolic myopathy resulting from a deficiency of the enzyme muscle glycogen phosphorylase, essential for glycogen mobilization and rapid energy generation. This alteration compromises the ability to sustain physical exertion, resulting in symptoms such as exercise intolerance, myalgia, cramps, rhabdomyolysis, and the second wind phenomenon. Based on a literature review and clinical case analysis, this study sought to understand, from a biochemical point of view, the relationship between enzyme deficiency and the clinical manifestations presented. The findings reinforce the importance of muscle glycogenolysis in the immediate supply of energy and highlight how its absence directly impacts muscle contraction and relaxation.

Introdução

A doença de McArdle, ou glicogenose do tipo V, resulta de um defeito genético no gene que codifica a enzima glicogênio fosforilase muscular (PYGM) localizado no cromossomo 11q13. Foi primeiramente

descrita em 1951 por Brian McArdle e apresenta herança autossômica recessiva. É uma das patologias metabólicas musculares mais frequentes, com prevalência de aproximadamente entre 1:100.000 e 1:167.000 indivíduos, ainda que se apresente como uma condição rara

¹ Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques e monitora de Bioquímica Médica.

e possua diagnóstico tardio por sua sintomatologia ser similar a de outras doenças musculares ou ser confundida da infância com “dores do crescimento” [1][2].

A deficiência da enzima glicogênio fosforilase muscular, essencial para glicogenólise muscular, compromete a disponibilidade de glicose para geração rápida de energia durante o exercício. A depleção de adenosina trifosfato (ATP) no tecido muscular em face da prática de atividade física somada à incapacidade de mobilização rápida de glicose via glicogênio muscular leva a mialgias, câimbras, mioglobínúria e ao fenômeno do “second wind”. A manifestação clássica da doença ocorre na adolescência ou no início da vida adulta, tendo o esforço físico de maior intensidade ou o exercício aeróbico prolongado como desencadeantes do quadro clínico. A identificação da intolerância ao exercício físico constitui um critério para o diagnóstico dessa miopatia [1][2].

O presente estudo tem como objetivo analisar, sob a perspectiva bioquímica, as manifestações clínicas e laboratoriais observadas em pacientes com doença de McArdle durante o esforço físico, destacando os mecanismos fisiopatológicos que explicam a intolerância ao exercício característica dessa glicogenose.

Métodos

Este estudo foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica

de caráter descritivo e qualitativo, associada à análise aprofundada de um caso clínico de fraqueza muscular após esforço decorrente da Doença de McArdle. A etapa da pesquisa bibliográfica contemplou uma busca em bases de dados nacionais e internacionais, como PubMed, SciELO e UpToDate, abrangendo artigos publicados com relevância científica e relatos de casos.

Além disso, também foram consultados livros didáticos de bioquímica recomendados pelo corpo docente da disciplina a fim de um melhor fundamento de conceitos essenciais da glicólise e metabolismo do glicogênio.

Fisiopatologia

Glicólise

A glicólise é a via metabólica central do catabolismo da glicose que cursa com oxidação dessa molécula em piruvato (composto de três átomos de carbono) para obtenção de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP). Trata-se de uma via citoplasmática que para alguns tecidos e células é a única fonte de obtenção de energia, como nas hemácias, células nervosas em condições fisiológicas e células musculares durante exercício físico intenso. Foi a primeira via do metabolismo a ser elucidada através da descoberta da fermentação em 1857 por Eduard Buchner em células de levedura e da via completa em leveduras, por

Otto Warburg e Hans von Euler-Chelpin, e em músculo por Gustav Embden e Otto Meyerhof [3].

O metabolismo glicolítico é dividido em duas fases para obtenção de duas moléculas de piruvato de 3 carbonos a partir de uma molécula de glicose de 6 carbonos. A primeira delas é a fase preparatória formada por 5 reações. Ao adentrar na célula, a glicose sofre ação catalítica da enzima hexoquinase e é fosforilada no seu carbono 6, sendo convertida em glicose-6-fosfato. Tal fosforilação é fundamental para o aprisionamento intracelular dessa molécula, uma vez que a fosforilação atribui carga negativa à glicose. A segunda reação, catalisada pela enzima fosfoglicose isomerase, forma frutose-6-fosfato, que sofre uma nova fosforilação no seu carbono 1 por ação da enzima fosfofrutoquinase 1 (PFK1), convertendo-a em frutose-1,6-bisfosfato. Ambas as reações de fosforilação utilizam-se de ATP para obtenção do fosfato necessário, conferindo um gasto energético de 2 ATP. Por fim, há formação de di-hidroxiacetona-fosfato (DHAP) e gliceraldeído-3-fosfato por ação da enzima aldolase sobre a frutose-1,6-bisfosfato. A di-hidroxiacetona-fosfato é convertida em gliceraldeído-3-fosfato pela enzima tiosefosfato-isomerase, para que então essa molécula siga para a próxima fase da via glicolítica de obtenção do piruvato, também com 5 reações [3][4].

Esse segundo momento se inicia com a conversão gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-bisfosfoglicerato pela enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase com obtenção de dois NADH através da transferência de íons hidreto do grupo aldeído do gliceraldeído-3-fosfato para o anel de nicotinamina do NAD⁺. 1,3-bisfosfoglicerato vai a 3-fosfoglicerato por ação da fosfoglicerato-cinase com fosforilação de duas moléculas ADP em duas moléculas de ATP. O 3-fosfoglicerato é convertido em 2-fosfoglicerato e, depois, em fosfoenolpiruvato que ao ser catalisado pela piruvato quinase leva a formação de piruvato com obtenção de duas moléculas de ATP. É possível evidenciar, portanto, que esta fase caracteriza-se como fase de pagamento, uma vez que são produzidas 4 moléculas de ATP e com o gasto inicial de 2 ATP, configura-se um saldo energético de 2 ATP [3] [4].

O piruvato, então, como produto final da via glicolítica apresenta dois destinos finais principais no organismo humano. Diante de aerobiose, a glicólise é apenas a primeira etapa da oxidação completa da glicose, logo, o piruvato é direcionado a mitocôndria e adentra o Ciclo de Krebs ao ser convertido em acetil Coa para dar continuidade a obtenção de energia via fosforilação ao nível de substrato no CK e via fosforilação oxidativo posterior na Cadeia Respiratória. No músculo em

atividade contrátil intensa, há redução de piruvato em lactato por ação catalítica da enzima lactato desidrogenase via fermentação láctica, segundo destino do produto glicolítico diante de anaerobiose [3][4].

A regulação metabólica associada à modulação alostérica e à regulação covalente de algumas enzimas da glicólise é outro ponto de relevante compreensão. No que se refere a alosteria, três enzimas apresentam importante destaque: hexoquinase, fosfofrutoquinase 1 e piruvato quinase. A hexoquinase apresenta como único modulador alostérico o próprio produto de sua reação, a glicose-6-fosfato, sendo responsável por diminuir sua atividade catalítica e, logo, reduzir a velocidade da via glicolítica. A fosfofrutoquinase 1 (PFK1) tem a alta de ATP e de citrato como moduladores negativos, bem como alta de AMP/ADP e de frutose-2,6-bisfosfato como moduladores positivos[3]. O citrato é um dos intermediários do Ciclo de Krebs, logo o aumento dos seus níveis indica que a disponibilidade de substrato para ciclo do ácido tricarbóxico supera sua capacidade de utilizá-los, acumulando-se no citoplasma e inibindo a PFK1. O acúmulo de AMP e ADP indicam uma baixa nos níveis de ATP, fazendo-se necessário o estímulo a sua produção. Em relação a frutose-2,6-bisfosfato, seu mecanismo de ação será elucidado mais à frente. Por fim, a piruvato quinase tem

como moduladores a frutose-1,6-bisfosfato, a qual estimula positivamente a sua atividade catalítica por ser um dos intermediários da glicólise e ao ser formada deve ser convertida em piruvato no final da via. Além disso, a alanina é outro modulador, mas ao contrário da frutose-1,6-bisfosfato, reduz a atividade da piruvato quinase, uma vez que, em altas concentrações, é oxidada perdendo seu grupamento amina na forma de amônia e formando piruvato [3][4].

Sob o viés da regulação covalente, somente a fosfofrutoquinase 2 (a qual será abordada posteriormente e a piruvato quinase apresentam esse tipo de controle da sua atividade catalítica, o qual consiste na adição de um fosfato a estrutura enzimática, conferindo atividade ou não a essa proteína. No caso das enzimas citadas, ambas estão ativas na forma desfosforilada e inativas na forma fosforilada [3].

Regulação hepática e muscular da glicólise

O fígado apresenta importante papel no que tange a manutenção da glicemia e, por isso, utiliza-se de mecanismos adicionais de produção e consumo da glicose, intimamente associados com a ação hormonal de insulina e glucagon. A fosfofrutoquinase 2 (PFK2) é uma enzima presente no tecido hepático essencial para a formação de frutose-2,6-bisfosfato, modulador alostérico mais

potente na ativação da fosfofrutoquinase 1 e inibição da frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase 1), a partir de frutose-6-fosfato. Essa enzima apresenta papel bifuncional dependendo da ausência ou presença de fosfato em sua estrutura, podendo agir como PFK2 ou como frutose-2,6-bisfosfatase (FBPase2), respectivamente [4].

Diante de hipoglicemia, há a liberação de glucagon, o qual atua em seus receptores metabotrópicos acoplados à proteína G no tecido hepático, desencadeando uma cascata do tipo Gs. Há ativação da adenilato ciclase, com consequente liberação de AMP cíclico como segundo mensageiro e ativação da PKA. O predomínio de uma cascata de fosforilação é responsável por inativar as enzimas piruvato quinase e a fosfofrutoquinase 2 (PFK2). Com a inativação da PFK2 mediada pelo glucagon, há uma menor concentração de frutose-2,6-bisfosfato e, então, inativação da PFK1 e ativação da FBPase 1. O resultado dessa regulação é a diminuição dos níveis de frutose-1,6-bisfosfato, aumento de frutose-6-fosfato e glicose-6-fosfato, a qual sofre ação da glicose-6-fosfatase, sucedendo na formação de glicose que é direcionada para o sangue. Em resumo, a velocidade da glicólise reduz, diminuindo o consumo de glicose e aumentando sua disponibilidade no sangue através da reversão da via glicolítica [4].

Diante de hiperglicemia, há liberação de insulina, a qual atua no fígado desencadeando uma cascata de desfosforilação mediada por proteínas fosfatases. Tal mecanismo de ação sucede na ativação da PFK2, aumento de frutose-2,6-bisfosfato e, conseqüente, ativação da PFK1 e inibição da FBPase 1. Além disso, a piruvato quinase também encontra-se na sua forma ativa, resultando no aumento da velocidade da glicólise de modo a reduzir os níveis plasmáticos de glicose [4].

No tecido muscular, a regulação da via glicolítica é desempenhada pela insulina e pela adrenalina. A diferença principal do controle hepático reside na ação da adrenalina sobre a glicólise. Na musculatura, este hormônio estimula a oxidação da glicose em piruvato, uma vez que a isoforma muscular da PFK2 está ativa na forma fosforilada. O aumento de frutose-2,6-bisfosfato estimula positivamente a enzima PFK1, induzindo então o aumento da velocidade da glicólise [3].

Metabolismo do Glicogênio

O glicogênio é um polímero de glicose e pode ser visto como uma importante forma de estoque deste monossacarídeo, como uma forma de armazenamento do excedente de glicose para utilização metabólica em momentos de necessidade energética. Esse armazenamento da glicose em formas poli-

méricas tem como benefício biológico a redução da osmolaridade, uma vez que se trata da diminuição dos níveis séricos de glicose, que é uma substância osmoticamente ativa [4]. O glicogênio é produzido e estocado, principalmente, nos hepatócitos e nas células musculares, em momentos em que a disponibilidade de glicose é maior do que a demanda energética desses órgãos. Isso ocorre principalmente no período pós prandial, quando o fígado remove cerca de dois terços dos monossacarídeos absorvidos e utiliza parte deles para recompor sua reserva de glicogênio. Esse estoque de glicogênio hepático atinge cerca de 100g, o que equivale a, aproximadamente, um terço da reserva de glicogênio muscular [4][5].

Quando degradados, o glicogênio muscular e o glicogênio hepático são utilizados para diferentes finalidades. O glicogênio hepático é responsável por manter a glicemia no período entre as refeições, uma vez que, ao ser degradado, produz glicose livre. Ou seja, atua como uma reserva para manter a glicose sanguínea em estado de jejum. Por outro lado, o glicogênio muscular serve como uma rápida fonte energética de glicose, que será utilizada no processo de glicólise dentro do próprio músculo. Dessa forma, percebe-se que, enquanto o glicogênio hepático é capaz de exportar e disponibilizar glicose para uso energético de outros tecidos, o glicogênio

muscular serve apenas para abastecer suas próprias fibras musculares, já que a glicose resultante de sua quebra não é liberada para a circulação sanguínea [3][4][5].

Também é válido ressaltar que o fígado não utiliza glicose como principal substrato energético e a degradação do glicogênio hepático resulta na liberação de glicose livre para o sangue, que pode então ser captada por outros tecidos. Nelas, a glicose pode ser oxidada a dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O), na presença de oxigênio ou, na ausência dele, convertida em lactato [4].

As enzimas e proteínas reguladoras da síntese e degradação do glicogênio localizam-se no citoplasma, associadas aos grânulos do polímero.

Glicogênese: via de síntese do glicogênio

Glicogênese é o processo de formação do glicogênio e consiste na adição sequencial de resíduos de glicose às extremidades não redutoras de uma cadeia de glicogênio já existente. Para ser incorporada nessa estrutura, a glicose precisa estar em uma forma ativada: associada ao nucleotídeo uridina, constituindo a UDP-glicose [4].

A produção da UDP-glicose decorre de uma série de reações bioquímicas. Primeiramente, assim como ocorre na glicólise, após a en-

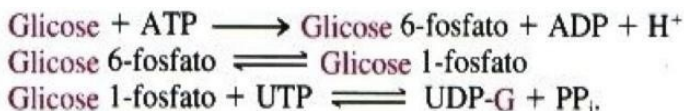
trada da glicose na célula por difusão facilitada através de transportadores da família GLUT, ela sofre fosforilação no carbono 6. Essa etapa, que consome ATP, é catalisada pela glicocinase no fígado e pela hexocinase no músculo. A adição do grupo fosfato confere carga negativa à molécula, impedindo sua saída da célula e permitindo seu uso metabólico [4]. Após essa reação de aprisionamento da glicose, a glicose-6-fosfato é isomerizada a glicose-1-fosfato em uma reação mediada pela fosfoglicomutase. Essa enzima é fosforilada e o grupamento fosfato participa de uma reação reversível em que a glicose-1,6-bis-fosfato atua como intermediário. Finalmente, a glicose-1-fosfato reage com UTP, gerando UDP-glicose e

pirofosfato (PPi), reação catalisada pela UDP-glicose pirofosforilase [5].

A UDP-glicose é substrato da glicogênio sintase, enzima que catalisa a formação da ligação glicosídica entre o carbono 1 da glicose ativada e o carbono 4 de um resíduo terminal da cadeia de glicogênio, liberando UDP. Dessa forma, novas unidades são adicionadas nas extremidades não redutoras, expandindo progressivamente a molécula por meio de ligações α -1, 4 [5].

A molécula de UDP formada na reação catalisada pela glicogênio sintase é reconvertida a UTP com gasto de 1 ATP [4], garantindo, assim, a continuação da etapa anterior catalisada pela UDP-glicose pirofosforilase.

Etapas da glicogênese



Fonte: MARZZOCO, A. & TORRES, B. Bioquímica Básica (capítulo 13). 4. ed. São Paulo, ED. GUANABARA KOOGAN S.A. 2015. p. 166.

A glicogênio sintase catalisa exclusivamente a formação de ligações glicosídicas α -1,4, ou seja, conecta os monômeros de glicose de forma linear. As ramificações na estrutura do glicogênio, por sua vez, são introduzidas por uma enzima ramificadora. Quando a cadeia linear já possui em torno de 11 resíduos de glicose, a enzima ramificadora

transfere um segmento de 6 a 7 unidades para uma região mais interna da molécula, estabelecendo uma ligação glicosídica do tipo α -1,6 - característica dos pontos de ramificação [4][5].

A síntese do glicogênio pela glicogênio sintase depende da presença de uma cadeia de glicogênio preexistente, à qual novos resíduos de glicose podem ser adicionados.

Esse processo só é possível se durante a degradação anterior permanecer um núcleo do polímero que serve de base para a continuação do alongamento da cadeia [4].

Dessa forma, nas fases iniciais da glicogênese, a proteína glicogenina exerce um papel essencial, servindo de base para que a glicogênio sintase possa atuar. A glicogenina é autoglicosilante, isto é, capaz de fixar resíduos de glicose em um aminoácido tirosina da sua própria estrutura. Ela catalisa a adição de cerca de sete moléculas de glicose, derivadas da UDP-glicose, unidas por ligações glicosídicas do tipo α -1,4, originando assim o glicogênio primordial, que então será alongado pela glicogênio sintase [5]. A partir da formação desse glicogênio primordial, a glicogenina perde sua função catalítica e passa a ser uma proteína estrutural da molécula de glicogênio.

Glicogenólise: via de degradação do glicogênio

A glicogenólise consiste na remoção sequencial de monômeros de glicose a partir das extremidades não redutoras da molécula do glicogênio. Esse processo é conduzido pela glicogênio fosforilase, enzima que catalisa a fosforólise das ligações α -1,4 entre os monômeros de glicose, liberando glicose-1-fosfato [4]. Em seguida, a glicose-1-fosfato é convertida em glicose-6-fosfato pela ação da fosfoglicomutase, em

uma reação reversível que permite tanto a formação quanto a utilização desta molécula a partir da glicose-1-fosfato [5].

A glicogênio fosforilase prossegue degradando a cadeia linear de glicogênio, removendo resíduos de glicose de forma sequencial, mas sua atividade é interrompida aproximadamente quatro unidades antes de alcançar uma ramificação. Nessa situação, a degradação continua com a ação da enzima desramificadora [4]. Essa enzima apresenta dois sítios catalíticos distintos em sua mesma cadeia polipeptídica: o primeiro, a glicosiltransferase, desloca um segmento de três resíduos de glicose de uma ramificação para uma extremidade não redutora, permitindo que a glicogênio fosforilase continue sua ação; o segundo, a α -1,6 glicosidase, hidrolisa a ligação α -1,6 no ponto de ramificação, liberando glicose livre. A atuação coordenada da glicogênio fosforilase e dessas enzimas garante a degradação completa do polímero [5].

É válido ressaltar que a estrutura altamente ramificada do glicogênio é capaz de fornecer uma rápida mobilização de glicose, uma vez que providencia uma elevada quantidade de sítios para a glicogenólise, o que favorece, justamente, uma liberação mais rápida de glicose 1 fosfato para a atividade muscular [5].

O destino metabólico da glico-

se-6-fosfato proveniente da glicogenólise varia conforme o tecido. No músculo, pode ser convertida em lactato via glicólise anaeróbica, especialmente nas fibras musculares rápidas, ou ser oxidada através de vias aeróbicas, incluindo glicólise, ciclo de Krebs e cadeia respiratória, produzindo CO₂ e H₂O, característica predominante das fibras lentas. Como a degradação libera glicose na forma fosforilada, esta não pode atravessar a membrana plasmática sem remoção do grupo fosfato. No fígado, essa conversão é realizada pela glicose-6-fosfatase, que hidrolisa a glicose-6-fosfato, liberando glicose livre capaz de ser transportada para o sangue através de transportadores específicos. Essa enzima está localizada na membrana do retículo endoplasmático, com o sítio catalítico voltado para o lúmen, e depende de transportadores dedicados para o substrato e para os produtos da reação. A presença da glicose-6-fosfatase nos hepatócitos é crucial para a regulação da glicemia, permitindo que o fígado libere glicose na circulação enquanto utiliza preferencialmente ácidos graxos como fonte de energia [4][5].

Nos músculos, a ausência de glicose-6-fosfatase impede a liberação direta de glicose livre [4]. No entanto, o piruvato gerado na glicólise pode ser convertido em alanina por transaminação, que é então transportada ao fígado e utilizada como substrato para a gliconeogênese, contribuindo indiretamente para a produção de glicose [5].

Regulação das Vias de Síntese e Degradação do Glicogênio

As vias de síntese e de degradação do glicogênio são vias distintas, estimuladas de acordo com a demanda metabólica do organismo. A glicogênio sintase e a glicogênio fosforilase, principais enzimas da regulação do metabolismo do glicogênio, são reguladas de maneira antagonista tanto por mecanismos alostéricos quanto por modificações covalentes decorrentes de processos reversíveis de fosforilação e desfosforilação da enzima induzidos por sinais hormonais, assegurando a síntese ou degradação do glicogênio conforme a demanda. Nesse contexto, a fosforilação da glicogênio fosforilase aumenta sua atividade, enquanto diminui a atividade da glicogênio sintase [5].

Tabela 1: Regulação alostérica das enzimas da glicogênese e glicogenólise

	Glicogênio Sintase	Glicogênio Fosforilase	Consequência
Alta de ATP, glicose e glicose 6 fosfato	Estimulada	Inibida	Estímulo da síntese do glicogênio
Alta de AMP	Inibida	Estimulada	Estímulo da degradação do glicogênio

Como pode ser observado na tabela, o aumento dos níveis de ATP, glicose e glicose-6-fosfato estimulam a atividade catalítica da glicogênio sintase, uma vez que, quando esses moduladores alostéricos estão elevados, significa que há um aporte energético suficiente para manter o metabolismo celular e, portanto, é possível sintetizar e armazenar glicogênio. No entanto, a

elevação dos níveis de AMP está atrelada a uma baixa situação energética celular, ou seja, baixas concentrações de ATP no organismo, sendo necessário, então, estimular a atividade da glicogênio fosforilase para que haja degradação do glicogênio e consequente obtenção de substrato energético.

Tabela 2: Regulação covalente das enzimas de glicogênese e glicogenólise

	GLICOGÊNIO SINTASE	GLICOGÊNIO FOSFORILASE
ATIVA	não fosforilada	fosforilada
INATIVA	fosforilada	não fosforilada

De acordo com os dados mostrados na tabela, pode-se perceber que a glicogênio fosforilase existe nos estados fosforilado e não fosforilado, sendo o efeito da fosforilação o inverso do observado na glicogênio sintase: enquanto a glicogênio fosforilase é ativa no estado fosforilado e inativa no estado não fosforilado, a glicogênio sintase é ativa no estado não fosforilado e inativa no estado fosforilado [5].

A regulação do metabolismo do glicogênio se dá justamente por meio do equilíbrio entre as atividades da glicogênio sintase e da glicogênio fosforilase. Sendo assim, a atividade dessas duas enzimas é modulada pela atividade de duas outras

enzimas: fosforilase quinase e fosfo-proteína fosfatase. A fosforilase quinase catalisa reações de adição de grupos fosfato, enquanto a fosfo-proteína fosfatase catalisa reações de retirada do grupo fosfato. Dessa forma, quando a fosforilase quinase fosforila a glicogênio fosforilase, ela fica na sua forma ativa. Já quando a fosforilase quinase fosforila a glicogênio sintase, esta fica na sua forma inativada. Em contrapartida, quando a fosfo-proteína fosfatase defosforila a glicogênio sintase, ela fica reativada e quando retira o fosfato da glicogênio fosforilase, ela fica na sua forma inativa.

A fosforilase quinase também pode ser regulada covalentemente - se encontrando ativa na sua forma fosforilada e inativa na sua forma

não fosforilada. A fosforilase quinase muscular, responsável por ativar a glicogênio fosforilase, é um tetrâmero constituído de 4 subunidades distintas: α , β , γ e δ . As subunidades α e β possuem resíduos de serina que podem ser fosforilados pela proteína quinase A, dependente de cAMP. Já a subunidade δ , que é equivalente à calmodulina, possui um sítio de ligação para o Ca^{2+} . Quando quatro Ca^{2+} ligam-se nessa subunidade o sítio catalítico da subunidade γ fica ativo, possibilitando sua ação, mesmo que esteja no estado desfosforilado. A oferta de cálcio é fundamental para uma maior atividade enzimática da fosforilase quinase, uma vez que a forma fosforilada da enzima é totalmente ativada apenas na presença de elevadas concentrações de Ca^{2+} , o que favorece a glicogênólise muscular [5].

Além da regulação alostérica e da regulação covalente, o metabolismo do glicogênio também pode ser regulado pela via hormonal, que ocorre por meio de diferentes mecanismos. Quando há elevação da concentração de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), a fosforilase quinase é ativada. Esse aumento de cAMP promove a ativação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA), a qual utiliza ATP para fosforilar a fosforilase quinase. Uma vez estimulada, essa enzima desencadeia a fosforilação da glicogênio fosforilase. No fígado, a produção de

cAMP é induzida pela ação do glucagon, liberado quando os níveis de glicose sanguínea estão reduzidos. Já no tecido muscular, o glucagon não exerce influência; nesse caso, a síntese de cAMP é regulada pela adrenalina, neurotransmissor liberado em condições de estresse, como situações de medo ou ameaça. A ação da adrenalina intensifica a glicogênólise, preparando as fibras musculares para atender rapidamente a demandas energéticas elevadas [3][5].

O processo inverso, da cascata de desfosforilação, envolvendo a glicogênio fosforilase, a fosforilase quinase e a glicogênio sintase, é conduzido por uma única enzima: a fosfoproteína fosfatase. Essa via é ativada pela insulina, que promove a remoção dos grupos fosfato, desencadeando uma sequência de reações de desfosforilação. A insulina estimula a atividade da enzima fosfodiesterase, a qual é capaz de degradar o cAMP, o que impede a ativação da PKA. Como consequência, há estímulo à glicogênese e inibição da glicogênólise. Além disso, a insulina reforça esse efeito ao bloquear a ativação da glicogênio fosforilase. Paralelamente, a insulina aumenta a captação de glicose, favorecendo a formação de glicose-6-fosfato, a qual atua como inibidora da fosforilase quinase, desempenhando um papel adicional na modulação do metabolismo do glicogênio [3][5].

Manifestações clínicas e laboratoriais

A glicogenose do tipo V é uma doença de armazenamento de glicogênio associada a um defeito genético no gene que codifica a isoforma muscular da enzima glicogênio fosforilase (PYGM). Essa patologia leva ao comprometimento da via de mobilização da reserva de glicogênio, importante para produção de energia para contração e relaxamento do músculo. A manifestação clássica ocorre na adolescência ou no início da idade adulta, apresentando o exercício físico de alta intensidade ou aeróbico prolongado como responsáveis por desencadear a sintomatologia da glicogenose associada a mialgias, câimbras, mioglobínúria por rabdomiólise e perda tolerância ao esforço físico [6].

A intolerância ao exercício físico desenvolve-se justamente devido à deficiência enzimática que impossibilita a catálise do glicogênio em glicose-1-fosfato, sua conversão em glicose-6-fosfato para que, então, este substrato abasteça a via glicolítica para síntese de ATP. Como consequência do estresse muscular por ausência de energia, há liberação de adrenalina, todavia a ação hormonal é ineficiente, pois ainda que exista toda maquinaria necessária para ativação da glicogênio fosforilase através da cascata de fosforilação e ativação da fosforilase quinase, sua ausência do tecido muscular

impede a eficácia da estimulação adrenérgica. Na análise laboratorial, evidencia-se baixos níveis de lactato por comprometimento da glicólise e altos níveis de glicogênio muscular [2][6].

A contratilidade e relaxamento muscular dependem de dois importantes elementos: ATP e cálcio. Com a depleção de ATP resultante da ausência total ou quase total da miofosforilase, o músculo é incapaz de relaxar, pois a SERCA no retículo sarcoplasmático tem seu funcionamento comprometido e o cálcio permanece no sarcoplasma, mantendo os sítios de ligação para miosina expostos [2]. Além disso, o ATP é essencial para que a cabeça da miosina se desconecte do filamento de actina. A musculatura permanece contraída e o paciente cursa com mialgias e câimbras. O cenário de estresse muscular estabelecido corrobora a ocorrência de lesão do tecido, configurando a rabdomiólise. Assim, é possível observar níveis séricos elevados de creatina quinase (CK), por extravasamento do conteúdo citoplasmático das células musculares lesadas, e mioglobínúria [6].

O fenômeno do “second wind” corresponde a um intervalo de 6-8 minutos durante o exercício físico em que o paciente com essa patologia apresenta alívio da sintomatologia. Isso se dá, pois este período de tempo é essencial para que outras fontes de energia, que não a

do glicogênio muscular, sejam mobilizadas, fazendo com que haja energia suficiente para a atividade muscular. Dentre as vias compensatórias ao metabolismo do glicogênio muscular ineficiente estão: via de glicogenólise hepática e via de beta-oxidação muscular (gera muito ATP, mas é mais lenta que glicólise) [1]. Estudos mostram que, em pacientes com Doença de McArdle, há uma maior atividade da enzima beta-hidroxiacil CoA desidrogenase, fundamental para a ocorrência da oxidação de ácidos graxos [2].

Conclusão

O estudo desenvolvido evidencia que a doença de McArdle, embora rara, traz repercussões significativas para a qualidade de vida dos indivíduos que são acometidos por ela, principalmente pela limitação funcional diante do esforço físico. A análise mostrou que a base bioquímica da patologia, que seria a falha na mobilização do glicogênio muscular, explica a intolerância ao exercício e os sintomas característicos, além de justificar as alterações laboratoriais encontradas. Compreender esses mecanismos é de extrema relevância não apenas para um diagnóstico diferencial em relação a outras doenças musculares, mas também para adoção de estratégias terapêuticas e educativas que permitam melhor adaptação do paciente

ao cotidiano. Mais do que um distúrbio metabólico, a glicogenose do tipo V revela a importância de integrar a bioquímica com a prática clínica, ressaltando o quanto o conhecimento científico pode transformar o cuidado em saúde e possibilitar caminhos de enfrentamento mais humanos e eficazes.

Referências Bibliográficas

- [1] Scalco RS, Chatfield S, Godfrey R, Pattni J, Ellerton C, Beggs A, et al. From exercise intolerance to functional improvement: the second wind phenomenon in the identification of McArdle disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014 Jul;72(7):538–41.
- [2] Kitaoka, Y. McArdle disease and exercise physiology. *Biology*, v. 3, n. 1, p. 157-166, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology3010157>.
- [3] Nelson, D. L. & Cox, M. M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. (capítulo 15) 6.ed. 2014
- [4] Marzocco, A. & Torres, B. *Bioquímica Básica* (capítulo 13). 4. ed. São Paulo, ED. GUANABARA KOOGAN S.A. 2015
- [5] Rodwell, V. W. et al. *Bioquímica Ilustrada de Harper* (capítulo 18). 30. ed. Porto Alegre, AMGH Editora Ltda. 2017.
- [6] Bonamigo, Dyonathan Femande; Carvalho, Gustavo Corrêa De; Lehmkuhl Junior, Carlos Alberto; Dacroce, Laura Roese; Britzke, Arthur Primon. Doença de McArdle: um relato de caso. *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre, v. 65, n. 3, p. 297-300, jul./set. 2021.