



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ
MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Alterações fisiológicas e (epi)genéticas no corpo humano e a
administração de fármacos numa missão espacial**

Trabalho submetido por

Thomas Fabrice BASSET

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ
MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Alterações fisiológicas e (epi)genéticas no corpo humano e a
administração de fármacos numa missão espacial**

Trabalho submetido por

Thomas Fabrice BASSET

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Professora Doutora Catarina Bernardes

Novembro de 2025

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora de tese, a Professora Doutora Catarina Bernardes, por me ter dado a oportunidade de abordar o tema que me era tão caro. Obrigada por todos os conselhos, as correções que me foram dadas durante esta redação, assim como a paciência durante a escrita da minha tese.

Obrigado a todo o corpo docente por todo o conhecimento transmitido ao longo destes 5 longos anos. Obrigado à faculdade Egas Moniz que me permitiu crescer, aprender mais sobre mim mesmo e realizar o meu sonho.

A mes parents ainsi qu'à ma sœur que j'aime plus que tout au monde. Merci de m'avoir accompagné et soutenu pendant toutes ces années, d'avoir été là dans les moments difficiles mais aussi dans les bons moments. Je vous remercie du fond du cœur. Je vous aime.

A Gatien, toi qui as toujours été là depuis la première année. Merci pour tous ces moments incroyables passés ensemble, tu as été la meilleure rencontre de ces 5 années. Je t'aime mon frère.

A Adèle, sans laquelle mes années ici auraient été fade. Tu as toujours été là pour moi à m'écouter, me soutenir mais surtout me faire rire. Merci d'avoir été là tout au long de mon parcours.

A mes amis de m'avoir accompagné tout au long de mon parcours. Que ça soit en cours ou en dehors, vous avez rendu ces 5 années exceptionnel. Merci à Rémy, Killian, Léa (Cartax pour les intimes) et Tom d'avoir été là pour moi, pour m'avoir supporté, à tous ces moments passé ensemble et pour tous ceux à venir.

A mes amis dentaires, Anatole, Baptiste et Anna pour m'avoir donné envie et soutenue dans ma réorientation. Merci à vous pour tous ces moments hilarants passé ensemble.

Merci à ma team BU aka Gilia, Clara, Camille et Alfred sans lesquels juin et juillet n'aurait pas été les mêmes.

Resumo :

O ser humano, há vários séculos, tem tido um interesse profundo pelo universo que o cerca, especialmente pelo Espaço que se estende acima de nós. Essa curiosidade impulsionou o desenvolvimento de novas tecnologias, tornando possível a exploração espacial e as viagens a destinos cada vez mais distantes.

Assim, desde 1961, ano em que o primeiro homem viajou para o espaço, os cientistas têm-se dedicado continuamente a investigar as alterações que ocorrem no organismo humano durante a permanência no espaço, por meio de inúmeras experiências.

No espaço, a microgravidade (ou ausência de gravidade), assim como outros fatores, provoca modificações tanto na fisiologia quanto na genética dos astronautas.

São exemplos de alterações fisiológicas, entre outras, a perda muscular e óssea, o deslocamento de fluidos, a desregulação do sistema imunológico, mudanças no sistema cardiovascular e no trato gastrointestinal, as quais constituem aspetos a ter em conta na administração de medicamentos.

Por outro lado, ao nível da genética também podem ocorrer mudanças, já que as radiações cósmicas, microgravidade e o estresse têm um impacto significativo no DNA e, conseqüentemente, nas reações bioquímicas no corpo humano, nomeadamente devido a alterações em enzimas metabólicas ou até em recetores de fármacos.

Adicionalmente, na investigação, em astronautas, a área da epigenética permite obter conhecimento sobre as modificações na expressão génica, que embora não resultem de alterações da sequência do DNA, podem ser influenciadas por fatores ambientais. Esses estudos têm revelado mudanças epigenéticas significativas nas células dos astronautas, impactando processos como a metilação do DNA e modificações nas histonas. Tais alterações podem afetar a resposta imunológica, acelerar o envelhecimento celular e aumentar o risco de doenças, tanto durante a permanência no espaço quanto após o retorno à Terra.

Assim, é fundamental compreender as alterações fisiológicas e (epi)genéticas induzidas pelo ambiente espacial e incorporá-las no planeamento farmacoterapêutico. Nesse planeamento devem ser considerados tanto fatores relacionados ao próprio medicamento, como a sua estabilidade e via de administração, quanto aspetos específicos do astronauta,

que podem exigir, por exemplo, ajustes individualizados nas doses. Dessa forma, será possível garantir tratamentos eficazes, prevenir reações adversas e preservar a saúde dos astronautas em missões cada vez mais longas e distantes da Terra.

Palavras-chave: Espaço, microgravidade, alterações fisiológicas, alterações genéticas, alterações epigenéticas, administração de medicamentos.

Abstract

Human beings, for several centuries, have had a deep interest in the universe that surrounds them, especially the Space that extends above us. This curiosity has fueled the development of new technologies, making space exploration and travel to increasingly distant destinations possible.

Thus, since 1961, the year the first man traveled to space, scientists have continuously dedicated themselves to investigating the changes that occur in the human body during a stay in space, through countless experiments.

In space, microgravity (or absence of gravity), as well as other factors, causes modifications in both the physiology and the genetics of astronauts.

Examples of physiological changes include, among others, muscle and bone loss, fluid shifts, immune system dysregulation, changes in the cardiovascular system and the gastrointestinal tract, all of which constitute aspects to be considered in drug administration.

On the other hand, changes can also occur at the genetic level, as cosmic radiation, microgravity, and stress have a significant impact on DNA and, consequently, on biochemical reactions in the human body, particularly due to alterations in metabolic enzymes or even drug receptors.

Additionally, in research on astronauts, the area of epigenetics allows for obtaining knowledge about modifications in gene expression which, although they do not result from changes in the DNA sequence, can be influenced by environmental factors. These studies have revealed significant epigenetic changes in astronauts' cells, impacting processes such as DNA methylation and histone modifications. Such alterations can affect the immune response, accelerate cellular aging, and increase the risk of diseases, both during the stay in space and after returning to Earth.

Thus, it is fundamental to understand the physiological and (epi)genetic changes induced by the space environment and incorporate them into pharmacotherapeutic planning. This planning must consider factors related to the medication itself, such as its stability and route of administration, as well as specific aspects of the astronaut, which may require, for example, individualized dose adjustments. In this way, it will be possible to guarantee effective treatments, prevent adverse reactions, and preserve the health of astronauts on missions that are increasingly longer and farther from Earth.

Keywords: Space, microgravity, physiological changes, genetic changes, epigenetic changes, drug administration.

Résumé

L'être humain, depuis plusieurs siècles, a manifesté un intérêt profond pour l'univers qui l'entoure, et en particulier pour l'Espace qui s'étend au-dessus de nous. Cette curiosité a stimulé le développement de nouvelles technologies, rendant possibles l'exploration spatiale et les voyages vers des destinations toujours plus lointaines.

Ainsi, depuis 1961, année où le premier homme a voyagé dans l'espace, les scientifiques se sont continuellement consacrés à l'étude des altérations qui se produisent dans l'organisme humain pendant le séjour spatial, au moyen d'innombrables expériences.

Dans l'espace, la microgravité (ou l'absence de gravité), ainsi que d'autres facteurs, provoque des modifications à la fois dans la physiologie et dans la génétique des astronautes.

Des exemples d'altérations physiologiques comprennent, entre autres, la perte musculaire et osseuse, le déplacement des fluides, la dérégulation du système immunitaire, des changements dans le système cardiovasculaire et le tractus gastro-intestinal, qui constituent tous des aspects à prendre en compte dans l'administration des médicaments.

D'autre part, des changements peuvent également survenir au niveau génétique, car les radiations cosmiques, la microgravité et le stress ont un impact significatif sur l'ADN et, par conséquent, sur les réactions biochimiques dans le corps humain, notamment en raison d'altérations des enzymes métaboliques ou même des récepteurs de médicaments.

De plus, dans la recherche sur les astronautes, le domaine de l'épigénétique permet d'obtenir des connaissances sur les modifications de l'expression génique qui, bien qu'elles ne résultent pas d'altérations de la séquence de l'ADN, peuvent être influencées par des facteurs environnementaux. Ces études ont révélé des changements épigénétiques significatifs dans les cellules des astronautes, impactant des processus tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. De telles altérations peuvent

altérer la réponse immunologique, accélérer le vieillissement cellulaire et augmenter le risque de maladies, tant pendant le séjour dans l'espace qu'après le retour sur Terre.

Il est donc fondamental de comprendre les altérations physiologiques et (épi)génétiques induites par l'environnement spatial et de les intégrer dans la planification pharmacothérapeutique. Cette planification doit prendre en compte à la fois des facteurs liés au médicament lui-même, tels que sa stabilité et sa voie d'administration, et des aspects spécifiques à l'astronaute, qui peuvent nécessiter, par exemple, des ajustements individualisés des doses. De cette manière, il sera possible de garantir des traitements efficaces, de prévenir les réactions indésirables et de préserver la santé des astronautes lors de missions de plus en plus longues et éloignées de la Terre.

Mots clés : Espace, microgravité, altérations physiologiques, altérations génétiques, administration de médicament.

Índice

Resumo :	1
Abstract	3
Résumé	5
Índice de figuras	9
Índice de tabela :	11
Lista de abreviaturas	12
Introdução	15
I. Alterações fisiológicas	18
A. Sistema cardiovascular	18
1. Diminuição do volume sanguíneo	19
2. Intolerância ortostática no retorno a Terra	23
B. Sistema musculoesquelético.....	27
1. Desmineralização e descalcificação dos ossos	28
2. Atrofia muscular	31
C. Sistema hematopoiético	37
1. Glóbulos vermelhos	37
2. Sistema imunológico	43
a. Alterações quantitativas dos leucócitos	44
b. Reativação viral e imunossupressão.....	47
c. Déficit funcional das células imunitárias.....	48
d. Stress oxidativo e inflamação crónica de baixo grau	50
II. Modificações epigenéticas e genéticas	53
A. Sistema cardiovascular	55
1. Remodelação transcricional do miocárdio	55
2. Sinalização endotelial e tónus vascular	56
3. Bomba SERCA.....	58
4. Adaptação do SRAA em microgravidade	60
B. Sistema ósseo.....	61
1. Sobreativação dos genes da reabsorção óssea	61
2. Ativação da via NF- κ B	64
3. Papel inibitório da esclerostina.....	65
C. Atrofia muscular	66
1. Reprogramação do transcriptoma muscular	67
2. Vias IGF-1/PI3K/Akt e atrogénicas.....	68
3. Alterações na miosina.....	69

D.	Modificações (epi)genéticas do sistema hematopoiético	71
1.	Proliferação retardada e reprogramação transcricional	71
2.	Regulação dos fatores de transcrição eritroides	73
E.	Imunologia.....	74
1.	Linfócitos T	74
2.	Leucócitos e macrófagos	75
III.	Conclusão	78
	Bibliographie	81

Índice de figuras

Figura 1: Modelos de simulação, com pressões arteriais hipotéticas (mmHg) e acumulação de fluido tecidual na Terra e em microgravidade real. A: em posição ereta na Terra (esquerda) e durante a microgravidade (direita). B: durante o repouso horizontal no leito (em cima) e durante o repouso com uma inclinação de 6 graus com a cabeça para baixo de (em baixo)	17
Figura 2: Efeito da microgravidade simulada (SMG) na concentração plasmática de aldosterona (PAC) em comparação com o grupo controlo (C)	20
Figura 3: Efeito da exposição à microgravidade na sensibilidade dos recetores de ACTH em comparação com o grupo controlo	21
Figura 4: Efeito da ACTH e da angiotensina II (ANG-II) na secreção de aldosterona em condição de gravidade normal versus microgravidade simulada (SMG).....	21
Figura 5: Efeito da microgravidade simulada (SMG) nas concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e de adrenomedulina (ADM) em comparação com o grupo controlo (C)	22
Figura 6: Rácio entre o volume de enchimento relativo máximo (V_{max-r}) e a pressão de oclusão venosa 2 meses antes do voo ($B>2$) e durante o voo, mas antes do terceiro mês ($F<3$).....	24
Figura 7: Comparação da sensibilidade dos barorreceptores carotídeos em função de diferentes pressões de distensão antes e durante o voo	25
Figura 8: Balanço de cálcio ósseo durante e após um voo espacial. Os dados são apresentados para cada indivíduo. Os valores foram determinados durante o estudo cinético, iniciando-se no tempo indicado (FD110, R+0, R+9 ou R>75 dias), em que “FD” corresponde ao dia inicial do voo, “R+0” ao dia de retorno à Terra e “R+x” ao dia de retorno + x dias	29
Figura 9: Relação entre a força relativa (P_r) e a concentração de cálcio libertado (pCa) nas fibras musculares do tipo I antes (•) e após (o) um voo espacial	33
Figura 10: Correlação entre a duração do voo espacial e a perda de massa eritrocitária nos astronautas durante o programa Apollo	40
Figura 11: Evolução da taxa de monóxido de carbono libertado (a) e da ferritina plasmática (b) antes, durante e após uma estadia na ISS.....	41
Figura 12: Taxa de lise dos glóbulos vermelhos em condição estática versus em condição de microgravidade simulada após 8 e 11 dias de cultura	42
Figura 13: Comparação da evolução da morfologia dos glóbulos vermelhos em cultura estática e em microgravidade simulada ao longo do tempo	43
Figura 14: Comparação da quantidade de linfócitos T auxiliares (Th cells) e de linfócitos T citotóxicos (Tc cells) em microgravidade (branco) e no grupo de controlo (preto)	45
Figura 15: Percentagem de astronautas que excretam herpesvírus de acordo com a fase da missão na ISS ou em vaivém espacial	47
Figura 16: Regulação transcricional dos transcritos miocárdicos em microgravidade ..	56
Figura 17: Aumento da expressão de eNOS em microgravidade simulada por clinorotação	57
Figura 18: Intensidade média da expressão de eNOS no dia 3 e no dia 10 em microgravidade	57
Figura 19: Comparação dos níveis de 4-HNE antes e depois da exposição nos grupos Pooled, Ctrl e Cuff.....	59
Figura 20: Aumento da expressão génica dos marcadores osteoclásticos em microgravidade	62

Figura 21: Comparação da taxa de TRAP, marcador osteoclástico, em função da exposição à radiação ou não	63
Figura 22: Comparação do nível de RANKL em função da exposição ou não à radiação	63
Figura 23: Expressão do fator NF-kB p65 dos membros da tripulação e do grupo controle	65
Figura 24: Expressão do fator NF-kB p65 dos membros da tripulação e do grupo controle	66
Figura 25: Proporção de HSPC nas fases G1 e S após 12 dias de cultura em condições normais (1-g) e de microgravidade simulada (μ -g).....	72
Figura 26: Apoptose das HSPC cultivadas sob gravidade normal (1-g) e microgravidade simulada (μ -g) durante 12 dias	72
Figura 27: Comparação da expressão génica de IL-2, IL-2R α e IFN- γ entre voo espacial e grupo controle.....	75

Índice de tabela :

Tabela 1: Adaptações cardiovasculares durante missões espaciais de curta ou longa duração..... 25

Tabela 2: Comparações dos valores hemodinâmicos antes e depois da missão espacial em resposta ao ortostatismo..... 27

Lista de abreviaturas

ACE : Angiotensin-Converting Enzyme
ACTH : Adrenocorticotropic Hormone
ADM : Adrenomedullin
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADH : Antidiuretic Hormone
AG : Artificial Gravity
AGT : Angiotensinogène
Akt : Proteína Quinase B
AMPK : AMP-activated protein kinase
ANG-II : Angiotensine II
ANP : Atrial Natriuretic Peptide
AP-1 : Activator Protein 1
ARN : Acide Ribonucléique
AT1 : Angiotensin II Type 1 receptor
ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated
BAX : BCL2-Associated X protein
BCL-2 : B-cell lymphoma 2
BCL-XL : B-cell lymphoma-extra large
BK : Big Potassium channel
CaMK : Calmodulin-dependent protein kinase
CAMK II : Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase II
cAMP-CREB : cyclic AMP – cAMP Response Element-Binding protein
CD25 : Cluster of Differentiation 25
CD4/8+ : Cluster of Differentiation 4 ou 8 positif
CLC7 : Chloride channel 7
CMV : Cytomégalovirus
DC : Célula Dendrítica
EBV : Epstein-Barr Virus
EDL : Extensor Digitorum Longus
eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPO : Erythropoietin
EPOR : Erythropoietin Receptor
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
FOXO : Forkhead box O
4-HNE : 4-Hydroxynonenal
H3/4 : Histone H3 / Histone H4
HAT : Histone Acetyltransferase
HDBTR : Head Down Tilt Bed Rest
HDAC : Histone Deacetylase
HSPC : Hematopoietic Stem and Progenitor Cell
HSV-1 : Herpes Simplex Virus type 1
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor 1
IL-2/6 : Interleukine 2 / Interleukine 6
ISS : International Space Station
JNK : c-Jun N-terminal Kinase
Kcnma 1 : Potassium channel subfamily M alpha 1
KIT-RAS : KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase – Rat Sarcoma
KLF : Krüppel-like factor

LRP5/6 : Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 5 / 6
MMP9 : Matrix Metalloproteinase-9
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
MRF4 : Muscle Regulatory Factor 4
Myf6 : Myogenic Factor 6
MyH4 : Myosin Heavy Chain 4
MyHC I/II : Myosin Heavy Chain type I / II
NASA : National Aeronautics and Space Administration
NK : Natural Killer cell
NKC : Natural Killer Complex
NO : Nitric Oxide
OPG : Osteoprotegerin
PAC : Concentração plasmática de aldosterona
PCR : Polymerase Chain Reaction
PGC-1b : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Beta
PPARa : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha
PPARGC1 A/B : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha / Beta
PI : Propidium Iodide
PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase
PTH : Parathyroid Hormone
RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RAS : Rat Sarcoma
RCCS : Rotating Cell Culture System
ROS : Reactive Oxygen Species
RUNX2 : Runt-related transcription factor 2
RyR2 : Ryanodine Receptor type 2
SCL : Stem Cell Leukemia / TAL-1
SERCA : Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase
SERCA 2a : Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase 2a
SMG : Simulated MicroGravity
SRAA : Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TAL 1 : T-cell acute lymphoblastic leukemia protein 1
TLR : Toll-like Receptor
TNFa : Tumor Necrosis Factor alpha
TRAP : Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
VES : Volume de Ejeção Sistólica
VZV : Varicella Zoster Virus
Wnt : Wingless-related integration site

Introdução

Desde há muitos séculos, o Homem interessa-se pelo que o rodeia. Esse interesse conduziu, ao longo do tempo, a grandes descobertas que transformaram a vida de toda a humanidade. Entre todas essas curiosidades, destaca-se uma das mais fascinantes e durante muito tempo inatingível: o Universo — pouco conhecido, inexplorado e, sobretudo, infinito.

A sua imensidão de estrelas e de planetas sempre representou, desde a Antiguidade, um sonho aparentemente inacessível.

Ao longo dos anos, o Homem aperfeiçoou o seu conhecimento sobre o Espaço, através de numerosos estudos científicos.

Foi principalmente a partir do século XX que esses conhecimentos se desenvolveram e se propagaram no seio da comunidade aeroespacial e científica.

O período que mais impulsionou este progresso foi sem dúvida a Guerra Fria, opondo as duas grandes potências mundiais, os Estados Unidos e a Rússia.

Foi nessa época que a competição entre esses dois países deu origem a avanços importantes neste domínio. Querendo ser o primeiro país a enviar um homem ao espaço, ambos trabalharam sem descanso a fim de superar o adversário. Foi a Rússia que conseguiu esse feito em primeiro lugar, enviando Youri Gagarine ao espaço, a 12 de abril de 1961. Foi preciso esperar um ano para que os Estados Unidos fizessem o mesmo com John Glenn, a 20 de fevereiro de 1962.

Ultrapassada esta etapa, cada país motivado pela vontade de superar o rival nesta corrida científica, teve um novo objetivo: levar o Homem à Lua.

Este desafio considerado na época como irrealizável, foi vencido pelos Estados Unidos. Assim, a 16 de julho de 1969, ou seja, apenas 8 anos depois de um homem ter ido ao espaço pela primeira vez, Neil Armstrong, Buzz Aldrin e Michael Collins pisaram a superfície do nosso satélite.

Nos anos seguintes, vários países uniram-se com um propósito comum: acelerar a exploração espacial. Desta colaboração nasceu a Estação Espacial Internacional ou ISS.

Assim, desde 1961 até ao final de 2020, 560 pessoas, foram ao espaço em missões mais ou menos prolongadas, sendo a mais longa efetuada por Valeri Polyakov, que permaneceu em órbita durante mais de 437 dias (1).

Estes avanços vieram acompanhados de uma constatação inegável: o corpo humano não é concebido para evoluir num ambiente desprovido de gravidade, exposto às radiações cósmicas e às condições extremas do espaço. Assim, todos esses avanços demonstram que a exploração espacial ainda está nos seus primórdios e, por isso, é importante estudar os diferentes efeitos da ausência de peso, bem como do ambiente espacial, sobre o corpo humano, tanto a nível fisiológico quanto genético.

Neste contexto, os cientistas desenvolveram modelos terrestres que simulam, com alguma precisão, as condições encontradas no espaço.

A mudança de ambiente nas viagens espaciais influencia necessariamente as funções biológicas e genéticas do corpo humano. Por esse motivo, os astronautas são submetidos a um acompanhamento médico rigoroso antes, durante e após cada missão.

Assim, diferentes técnicas foram concebidas para reproduzir as condições espaciais na Terra. Dispositivos, tais como o clinóstato ou ainda o aparelho de posição aleatória, foram desenvolvidos a fim de diminuir a gravidade em culturas celulares. Paralelamente, culturas de células endoteliais humanas foram enviadas ao espaço nos mesmos voos dos astronautas, no âmbito de estudos experimentais.

Para estudar as modificações fisiológicas induzidas pela microgravidade, como a redistribuição do fluxo sanguíneo para a parte superior do corpo, foram desenvolvidos dois modelos experimentais para a pesquisa em humanos. O primeiro é o modelo de inclinação a -6° , que consiste no astronauta permanecer deitado várias horas, ou mesmo vários dias, numa cama inclinada a -6° , com a cabeça posicionada mais baixa do que o resto do corpo (Figura 1B). Esta postura vai favorecer o deslocamento de fluido em direção à cabeça, reproduzindo assim as modificações da pressão intracraniana (2). No segundo modelo o astronauta permanece imerso durante várias horas ou dias em tanques de água, permitindo ao corpo flutuar, o que permite simular a ausência de peso, reduzindo as constrições gravitacionais (3).

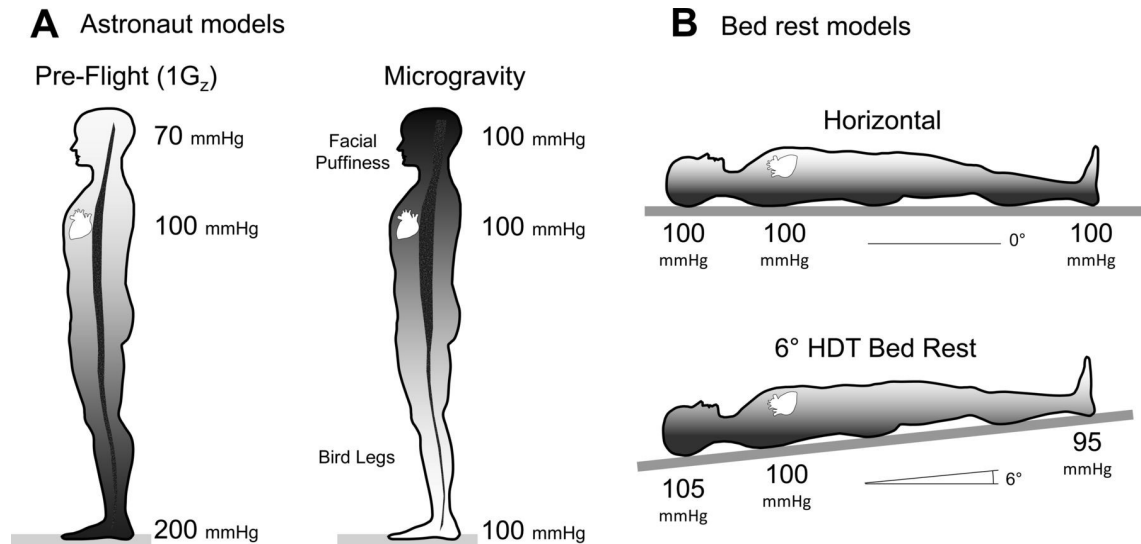


Figura 1: Modelos de simulação, com pressões arteriais hipotéticas (mmHg) e acumulação de fluido tecidual na Terra e em microgravidade real. A: em posição ereta na Terra (esquerda) e durante a microgravidade (direita). B: durante o repouso horizontal no leito (em cima) e durante o repouso com uma inclinação de 6 graus com a cabeça para baixo de (em baixo), retirado de Hargen et al. (2)

A microgravidade induz rapidamente adaptações fisiológicas profundas. Entre as primeiras respostas observadas figuram as modificações cardiovasculares ligadas à redistribuição dos fluidos, seguidas de uma atrofia muscular e de uma desmineralização óssea. Essas alterações atingem igualmente o sistema hematopoético, responsável pela produção das células sanguíneas, assim como o sistema imunológico, que se torna mais vulnerável face às infecções ou à reativação viral.

Paralelamente às alterações fisiológicas, foram evidenciadas modificações genéticas e epigenéticas. A exposição à microgravidade e às radiações cósmicas acarreta uma reprogramação transcricional que modifica a expressão de genes-chave implicados na regulação imunológica ou ainda no remodelamento ósseo e muscular. Essas mudanças não modificam a sequência do ADN, mas afetam a regulação da sua expressão, nomeadamente via metilação do ADN, modificações pós-traducionais das histonas e ação dos microARN. Essas observações traduzem uma plasticidade do organismo humano, mas sublinham também a sua fragilidade face a um ambiente extremo.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa dos efeitos da microgravidade sobre a fisiologia, a genética e a epigenética do corpo humano, e avaliar as suas

consequências sobre a administração de medicamentos. Através do estudo dos sistemas cardiovascular, musculoesquelético, hematopoético e imunológico, assim como dos principais mecanismos moleculares implicados, este trabalho pretende destacar os riscos associados às missões espaciais prolongadas. Esta reflexão insere-se no quadro dos futuros projetos de colonização lunar e marciana, onde a preservação da saúde das tripulações constituirá um marco de sucesso científico e humano.

I. Alterações fisiológicas

A exposição prolongada à microgravidade impõe ao corpo humano uma série de adaptações fisiológicas. Na ausência de gravidade, a distribuição dos fluidos é alterada, a carga mecânica sobre os ossos e os músculos desaparece e a regulação neuro-hormonal fica perturbada. Estas mudanças traduzem-se por efeitos notáveis no sistema cardiovascular, com hipovolemia e intolerância ortostática no regresso à Terra, mas também no sistema musculoesquelético, marcado por reabsorção óssea e atrofia muscular. O compartimento hematopoético e o sistema imunitário são igualmente afetados, favorecendo a anemia e a imunossupressão.

O estudo destas alterações fisiológicas constitui, assim, uma etapa essencial para antecipar os riscos associados às missões espaciais de longa duração e para adequar as estratégias terapêuticas.

A. Sistema cardiovascular

Em condições de microgravidade, uma das primeiras alterações fisiológicas ocorre ao nível do sistema cardiovascular. Com efeito, a ausência de gravidade afeta a distribuição dos fluidos corporais, que passam a repartir-se de forma mais homogénea por todo o corpo, incluindo o segmento superior. Essa redistribuição desencadeia respostas fisiológicas, como o deslocamento de fluidos (*fluid shift*), que permite ao organismo reequilibrar o seu volume sanguíneo. Na realidade, esta adaptação conduz a uma hipovolemia após alguns dias no espaço. Esta reorganização, combinada com a alteração da sensibilidade dos barorreceptores, dificulta o regresso à Terra dos astronautas, induzindo intolerância ortostática.

1. Diminuição do volume sanguíneo

Em condição gravítica normal, o corpo humano está submetido à gravidade, o que induz uma pressão sanguínea mais elevada na parte inferior do corpo.

Em microgravidade, o sangue não é distribuído no organismo da mesma forma que ocorre na Terra, passando a repartir-se de maneira homogénea por todo o sistema vascular. Esta modificação da pressão sanguínea provoca a migração dos fluidos para o tórax e para a cabeça, fenómeno conhecido com *fluid shift* (4).

Ao nível do coração e das carótidas, existem mecanorreceptores, como os barorreceptores, sensíveis à pressão, e os volorreceptores, sensíveis ao volume. A referida redistribuição do sangue estimula os barorreceptores e é interpretada como uma sobrecarga de sangue nas regiões superiores do organismo, designada hipervolemia central.

Todavia, o volume sanguíneo total não se altera; apenas a sua distribuição se modifica, razão pela qual se denomina este estado de pseudo-hipervolemia.

Em resposta a este sinal, o encéfalo desencadeia o reflexo de Gauer–Henry, uma cascata de sinais que reduz o volume plasmático (5). Este reflexo envolve o rim e, conseqüentemente, o sistema renina–angiotensina–aldosterona, com o objetivo de mitigar a alegada sobrecarga de volume plasmático.

Esta alteração conduz a uma redução significativa da libertação de renina, o que diminui a formação de angiotensina II e a secreção de aldosterona (Figura 2) (6).

Como consequência, aumenta a excreção de sódio e de água, originando perda hidrossalina, que reduz o volume plasmático e conduz, desta vez de forma efetiva, a hipovolemia.

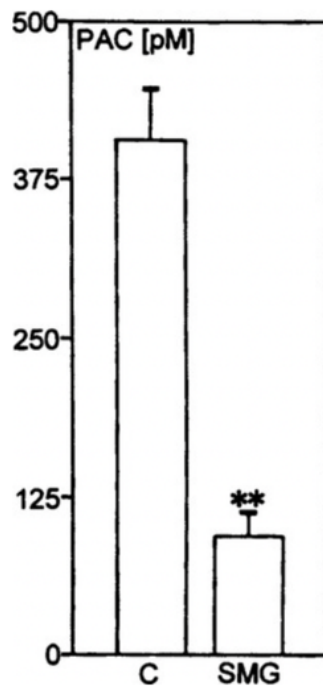


Figura 2: Efeito da microgravidade simulada (SMG) na concentração plasmática de aldosterona (PAC) em comparação com o grupo controlo (C), retirado e adaptado de Neri et al. (6)

Esta diminuição do volume hidrossalino deve-se também à queda de angiotensina II. Com efeito, esta hormona, secretada pela hipófise anterior, estimula a formação de aldosterona. Ora, no contexto de microgravidade, observa-se uma diminuição dos recetores de ACTH ao nível suprarrenal. Esta redução de sensibilidade induz, assim, uma diminuição da síntese de aldosterona, acentuando a hipovolemia real. Tal decorre da inibição do sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA), o que conduz a uma queda da taxa de renina e, subsequentemente, de angiotensina. Foi isso que observaram Pecaute *et al.* (7) após 13 dias de exposição à microgravidade, a sensibilidade dos recetores de ACTH diminuiu acentuadamente em comparação com o grupo controlo que permaneceu na Terra (Figura 3) (7).

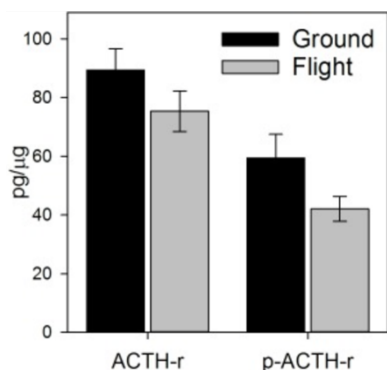


Figura 3: Efeito da exposição à microgravidade na sensibilidade dos recetores de ACTH em comparação com o grupo controlo, retirado e adaptado de Pecaut et al. (7)

Assim, a diminuição da sensibilidade aos recetores de ACTH conduz a uma redução da síntese de angiotensina II, o que, por sua vez, induz uma diminuição da secreção de aldosterona (Figura 4).

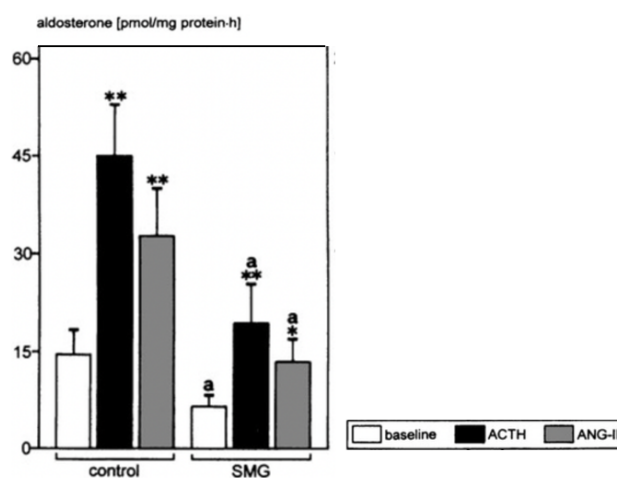


Figura 4: Efeito da ACTH e da angiotensina II (ANG-II) na secreção de aldosterona em condição de gravidade normal versus microgravidade simulada (SMG), retirado e adaptado de Neri et al. (6)

Segundo o observado por Neri et al. (6), a perda hidrossalina deve-se também, em parte, aos peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e à adrenomedulina (ADM). Com efeito, os ANP são peptídeos secretados pelas células mioendócrinas das aurículas cardíacas, com funções natriurética, vasodilatadora e diurética. Estes peptídeos participam na inibição da renina, da aldosterona e da hormona antidiurética (ADH). Esta última hormona, que em

condições normais promove a reabsorção de água nos túbulos renais e preserva o volume plasmático, encontra-se transitoriamente inibida, favorecendo uma diurese acrescida e, assim, a perda hidrossalina (6).

No que respeita à ADM, em condições normais participa na natriurese. Esta hormona exerce também um efeito direto de inibição do sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA), ao mesmo tempo que favorece a excreção urinária de sódio. Contudo, após exposição à microgravidade e à redistribuição de fluidos (*fluid shift*), observa-se um aumento das concentrações plasmáticas de adrenomedullina. A natriurese aumenta, contribuindo para a redução do volume plasmático. Paralelamente, conforme já referido, a ADM diminui a secreção de renina e inibe a formação de angiotensina II, o que, em conjunto, conduz à diminuição do volume plasmático. Num estudo realizado por Neri *et al.* (6) em ratos mantidos em microgravidade durante 15 dias, observou-se um aumento plasmático de ADM de 90% nos animais expostos à ausência de gravidade, em comparação com o grupo mantido na Terra (Figura 5).

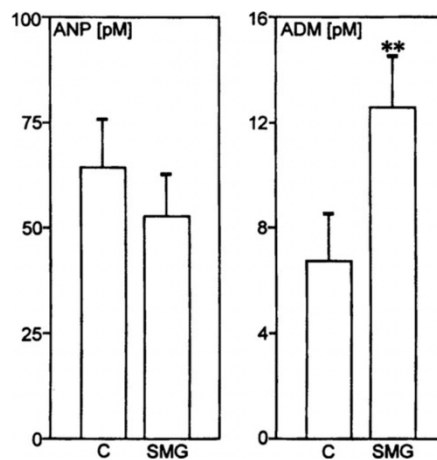


Figura 5: Efeito da microgravidade simulada (SMG) nas concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e de adrenomedullina (ADM) em comparação com o grupo controlo (C), retirado de Neri *et al.* (6)

Diedrich *et al.* (8) demonstraram que esta diminuição se deve, em parte, a rápidas transferências de fluido do espaço intravascular para o espaço intersticial, em virtude de uma pressão transmural mais baixa após a redução da compressão de todos os tecidos pelas forças gravitacionais, em particular da caixa torácica.

Assim, como resultado de todos esses fenômenos, após a exposição à microgravidade, o volume plasmático pode diminuir de 10 a 20% nas 24 a 48 horas seguintes à exposição (9).

Esta hipovolemia efetiva é, portanto, induzida pela redistribuição dos fluidos e pela adaptação dos sistemas hormonais, configurando uma alteração hemodinâmica do organismo humano em microgravidade. Contudo, estas modificações dificultam a manutenção de uma pressão arterial normal na posição ortostática, levando ao aparecimento de intolerância ortostática.

2. Intolerância ortostática no retorno a Terra

Na sequência de uma exposição prolongada à microgravidade, o sistema cardiovascular adapta-se à ausência de gravidade. Estas alterações resultam de múltiplos fatores. Como visto anteriormente, uma das modificações mais importantes é a hipovolemia efetiva, que reduz o volume sanguíneo. Observa-se, adicionalmente, atrofia dos músculos dos membros inferiores, aspecto que será desenvolvido mais adiante neste trabalho.

No regresso à Terra, as veias profundas que deveriam ser elásticas tornam-se mais distensíveis (10). Esta modificação impede a ascensão eficiente do sangue para o coração devido a um funcionamento comprometido da bomba venosa. O sangue acumula-se, então, nos membros inferiores, favorecendo o fenómeno de *blood pooling*. Com efeito, um estudo realizado pela NASA (11) demonstrou que, após o regresso à Terra na sequência de uma exposição à microgravidade, o sangue continuava a acumular-se nos membros inferiores devido à diminuição do retorno venoso.

De facto, em microgravidade verifica-se uma homogeneização da pressão arterial no organismo. Como referido anteriormente, as veias profundas dos membros inferiores deixam de ter de realizar o mesmo esforço para propulsionar o sangue venoso até ao coração. Observa-se, assim, um aumento da *compliance* venosa (12). Esta é avaliada pelo rácio entre o volume de enchimento relativo e a pressão de oclusão venosa. Num estudo esse rácio foi determinado em dois momentos distintos, dois meses antes do voo espacial e durante o voo, mas antes do terceiro mês de exposição, para quantificar a referida

compliance. Os resultados evidenciaram que, durante a exposição à microgravidade, a *compliance* venosa foi substancialmente superior à registada antes do voo (Figura 6).

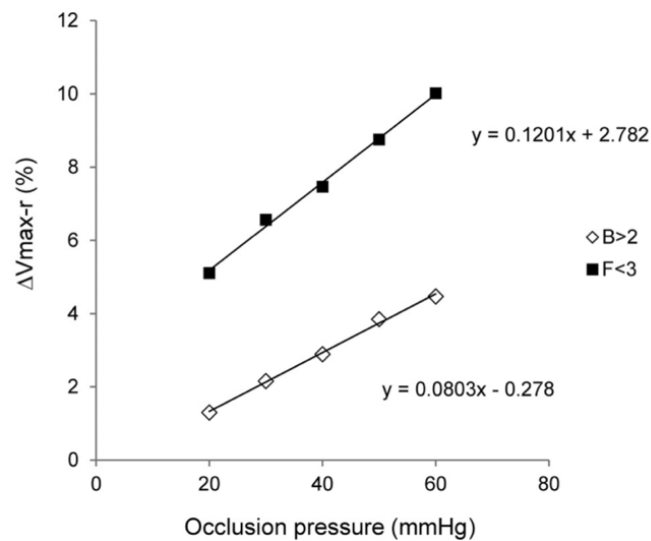


Figura 6: Rácio entre o volume de enchimento relativo máximo (V_{max-r}) e a pressão de oclusão venosa 2 meses antes do voo (B>2) e durante o voo, mas antes do terceiro mês (F<3), retirado de Fortrat et al. (12)

Na ausência de gravidade, instala-se também o fenómeno de dessensibilização dos barorreceptores. Estes são mecanorreceptores localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, sensíveis às variações da pressão arterial. Contudo, no espaço, a distribuição do volume sanguíneo torna-se homogénea, suprimindo as variações de pressão; por conseguinte, os barorreceptores são menos estimulados e perdem sensibilidade, conforme demonstrado num estudo conduzido por Eckberg *et al.* (13), no qual os autores observaram uma diminuição clara e progressiva da resposta barorreflexa em função do tempo passado em microgravidade (Figura 7).

Assim, no regresso à Terra, a pressão arterial retorna a valores normais. Todavia, esta dessensibilização dos barorreceptores contribui para a intolerância ortostática: o sangue acumula-se nos membros inferiores, reduzindo o retorno venoso e, conseqüentemente, a pressão arterial. Os barorreceptores deixam de conseguir corrigir prontamente as variações pressóricas, o que pode originar tonturas, perturbações visuais ou mesmo síncope.

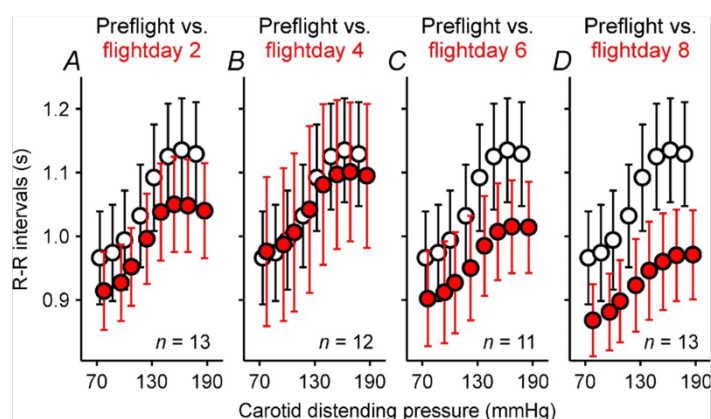


Figura 7: Comparação da sensibilidade dos barorreceptores carotídeos em função de diferentes pressões de distensão antes e durante o voo, retirado de Eckberg et al. (13)

Conforme já referido, no espaço, a ausência de gravidade favorece o retorno venoso devido à homogeneização da pressão sanguínea. Nesta condição, intervêm diferentes parâmetros da função do coração: a pré-carga, entendida como a força de distensão da parede ventricular no final da diástole; o volume de ejeção sistólica (VES), que corresponde ao volume de sangue ejetado por um ventrículo em cada sístole; e, por fim, o débito cardíaco (DC), definido como o volume de sangue bombeado pelo coração por minuto. De acordo com um estudo de Norsk et al. (14), realizado em oito astronautas do sexo masculino, observou-se um aumento da pré-carga e constatou-se que o débito cardíaco e o volume sistólico aumentam cerca de 35 a 41% em missões de longa duração. Resultados idênticos foram também obtidos por outros autores (Tabela 1) (15).

Cardiovascular adaptations	Short-term	Long-term
Cardiac output	↑ 18%–24%	↑ 41%
Stroke volume	↑ 46%	↑ 35%↑

Tabela 1: Adaptações cardiovasculares durante missões espaciais de curta ou longa duração, retirado de Hussain *et al.* (15)

No regresso à Terra, a exposição prolongada à microgravidade induz alterações importantes ao nível da hemodinâmica. Observa-se, assim, uma diminuição da pré-carga cardíaca por múltiplos fatores. Em primeiro lugar, a hipovolemia provoca um aumento da *compliance* venosa, como referido anteriormente. Em segundo lugar, a exposição prolongada conduz a atrofia muscular dos músculos dos membros inferiores. Estes dois fatores impedem o sangue de regressar normalmente ao coração, reduzindo de forma significativa a bomba muscular venosa e, conseqüentemente, desencadeando intolerância ortostática. Estas alterações bruscas originam uma diminuição da pré-carga e, por extensão, do volume de ejeção sistólica (VES) e do débito cardíaco (DC) (16). Esta redução da bomba venosa é a principal responsável pelos sintomas da intolerância ortostática, tais como hipoperfusão cerebral, tonturas, visão turva e mesmo síncope (17).

Todos estes fenómenos no regresso à Terra criam um estado de falência circulatória devido à reexposição gravítica.

A redução da função da bomba muscular venosa e mais particularmente a do enchimento cardíaco é, portanto, o fator principal da intolerância ortostática no regresso à Terra.

Estas observações são confirmadas por dados clínicos. Uma vez de regresso de missão os astronautas passam em geral o *Tilt Test*. Este teste permite avaliar a tolerância ortostática medindo as variações da frequência cardíaca, da pressão arterial e do débito cardíaco aquando da passagem para a posição de pé (18).

Um estudo conduzido em 26 astronautas (19), dos quais 6 durante uma missão de longa duração e 20 em missão de curta duração, demonstrou uma diferença significativa do VES e do DC durante o *Tilt Test*. Duas medições foram feitas, a primeira antes do voo espacial e a segunda depois do mesmo. Por exemplo, no caso dos astronautas sujeitos a missões de longa duração, na primeira medição em posição de decúbito dorsal, reproduzindo a microgravidade, observou-se um volume de ejeção sistólica de 77,3 ml, enquanto de pé o VES baixou para 35,8 ml, o que representa uma diminuição de 41,5 ml. Quanto ao débito cardíaco, os cientistas também constataram uma redução de 4,7 l/min na posição supina para 3,0 l/min na posição em pé. Contudo, durante a segunda medição, os valores quer do VES quer do DC foram mais baixos para ambas as posições; observou-se para o VES, um valor médio de 59,8 ml na posição supina e 26,1 ml para a posição de pé, e o DC, para as mesmas posições, respetivamente, apresentou os valores de 3,7 l/min

e 2,3 l/min (Tabela 2), sendo que estes valores predisõem para a síncope neurocardiogénica (19).

	Long-Duration Subjects			Short-Duration Subjects		
	Supine	Standing	Standing – Supine	Supine	Standing	Standing – Supine
Preflight Measurements						
Systolic pressure, mm Hg	119.8 ± 4.4	115.8 ± 7.8	-4.0 ± 6.2	129.0 ± 3.1	123.3 ± 0.4	-5.8 ± 5.7
Diastolic pressure, mm Hg	74.8 ± 6.4	79.2 ± 6.3	4.4 ± 2.8	77.3 ± 7.5	79.5 ± 5.7	1.8 ± 5.3
Heart rate, bpm	62.2 ± 2.3	83.8 ± 2.5	20.0 ± 4.4	64.0 ± 6.7	82.3 ± 7.8	18.3 ± 3.7
Stroke volume, ml	77.3 ± 15.6	35.8 ± 7.5	-41.5 ± 20.8	84.1 ± 9.7	39.0 ± 6.3	-41.0 ± 9.9
Cardiac output, l/min	4.7 ± 0.2	3.0 ± 0.6	-1.7 ± 0.2	4.5 ± 0.6	3.1 ± 0.4	-1.1 ± 0.8
Landing Day Measurements						
Systolic pressure, mm Hg	132.8 ± 5.2	90.6 ± 8.1 ^d	-42.2 ± 10.6 ^d	131.0 ± 6.9	86.3 ± 10.2 ^f	-44.8 ± 11.6 ^f
Diastolic pressure, mm Hg	77.6 ± 1.9	55.8 ± 2.6 ^d	-21.8 ± 2.2 ^d	79.0 ± 4.7	54.8 ± 5.2 ^f	-24.2 ± 8.5 ^f
Heart rate, bpm	65.4 ± 5.5	89.0 ± 5.0	27.2 ± 5.6	68.3 ± 10.0	91.8 ± 11.6	23.5 ± 1.8
Stroke volume, ml	59.8 ± 4.1	26.1 ± 2.6	-38.7 ± 6.8	68.9 ± 9.0	34.1 ± 4.5	-33.9 ± 12.3
Cardiac output, l/min	3.7 ± 0.2 ^e	2.3 ± 0.3 ^e	-1.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2 ^e	3.2 ± 0.3 ^e	-1.2 ± 0.4
Peripheral vascular resistance, mm Hg · l ⁻¹ · min	26.7 ± 3.0	39.1 ± 3.3 ^e	12.5 ± 3.7	20.6 ± 1.6	24.2 ± 3.4 ^e	6.3 ± 5.0 ^e

Tabela 2: Comparações dos valores hemodinâmicos antes e depois de uma missão espacial em resposta ao ortostatismo, retirado e adaptado de Meck *et al.* (19)

Observa-se igualmente que a intolerância ortostática também é proporcional à duração de uma missão espacial e, portanto, à duração de exposição à microgravidade. Quanto maior for a duração da missão espacial, mais acentuadas são as modificações fisiológicas nos astronautas. As missões prolongadas provocam uma redução do volume sanguíneo, atrofia muscular e cardíaca, aumento da complacência venosa, em comparação com as de curta duração. A sensibilidade dos barorreceptores também é afetada, o que dificulta a manutenção da pressão arterial após o regresso à Terra (19).

B. Sistema musculoesquelético

Como visto anteriormente, a exposição à microgravidade provoca alterações ao nível do sistema cardiovascular. No entanto, este não é o único sistema afetado. Com efeito, na ausência de gravidade, as forças habitualmente exercidas sobre os ossos e músculos diminuem de forma acentuada. Assim, observa-se uma atrofia muscular, principalmente ao nível dos membros inferiores, bem como uma desmineralização óssea significativa. Estes fenómenos afetam de forma substancial a mobilidade e a postura dos astronautas após o seu regresso à Terra.

1. Desmineralização e descalcificação dos ossos

O sistema ósseo na Terra encontra-se em remodelação contínua. Com efeito, dois fenómenos mantêm-se em equilíbrio permanente: a síntese óssea, ou osteogénese, realizada pelos osteoblastos, e a reabsorção óssea, efetuada pelos osteoclastos.

Em condições normais de gravidade, os ossos dos membros inferiores, como a tibia, o fémur, a fibula e, evidentemente, o osso pélvico, suportam o peso do corpo. Esta carga mecânica estimula a formação óssea pelos osteoblastos e reduz a atividade dos osteoclastos.

Em microgravidade, o equilíbrio entre síntese e reabsorção é interrompido. Na ausência de constrangimentos mecânicos, observa-se uma inibição da síntese osteoblástica, resultando numa predominância da reabsorção óssea pelos osteoclastos. Tal conduz a uma osteopenia, caracterizada pela perda rápida e direta de massa óssea.

Na ausência de síntese osteoblástica, verifica-se uma desmineralização acelerada do sistema ósseo.

Estudos de densitometria óssea demonstraram que astronautas em missões de 4 a 14 meses apresentaram uma perda óssea de 1 a 2% por mês (20). A perda óssea foi também confirmada num estudo realizado com animais, no qual uma população de oito ratos foi enviada para o espaço a bordo da missão espacial STS-131, tendo sido observada uma diminuição de 6,29% no volume dos ossos pélvicos e de 11,91% na respetiva espessura (21).

Para além desta perda óssea, a osteopenia provoca também alterações biológicas, sobretudo ao nível do cálcio. Na ausência de cargas mecânicas, os ossos deixam de ter de suportar o peso corporal e, consequentemente, a formação óssea torna-se desnecessária. O cálcio, um mineral essencial à formação óssea e que normalmente se encontra no compartimento intracelular, torna-se então obsoleto e é libertado para o compartimento extracelular.

Estes aspetos foram estudados em 13 astronautas que permaneceram no espaço entre 4 a 6 meses, nos quais foram avaliados os marcadores bioquímicos ósseos e do cálcio. Os investigadores constataram que os marcadores biológicos da reabsorção óssea estavam mais elevados durante o voo do que na Terra (22).

Em condições normais, o cálcio é igualmente absorvido ao nível intestinal. Em microgravidade, observou-se uma diminuição de cerca de 50,6% na absorção intestinal de cálcio, passando de 460 mg/dia antes do voo para 233 mg/dia durante o voo. No referido estudo (22), os investigadores também calcularam o balanço cálcico, isto é, a diferença entre o cálcio absorvido e o cálcio excretado e constataram que este se tornava fortemente negativo em microgravidade: antes do voo, o balanço era de +63 mg/dia e, após o voo, de -234 mg/dia. Este desequilíbrio entre absorção e excreção de cálcio demonstra, assim, uma perda mineral óssea que enfraquece a estrutura esquelética e conduz à sua destruição progressiva em microgravidade.

Ainda em relação à libertação de cálcio para o compartimento extracelular, esta provoca uma hipercalcémia, ou seja, um aumento significativo da concentração de cálcio no plasma, o que conduz a um aumento da excreção renal de cálcio, ou seja, a hipercalcúria. De acordo com um estudo conduzido por Forgeron et al. (23), em três astronautas, observou-se uma excreção urinária de cálcio até 100% durante a missão, tendo os mesmos também apresentado níveis elevados de reabsorção óssea, em torno de 50%. O estudo de Smith et al. mostrou também um aumento superior a 50% na excreção urinária de cálcio (22). Estes dados demonstram, portanto, que a perda óssea se deve, em grande parte, à perda de cálcio intracelular, à diminuição da sua absorção intestinal e ao aumento da sua excreção urinária (Figura 8).

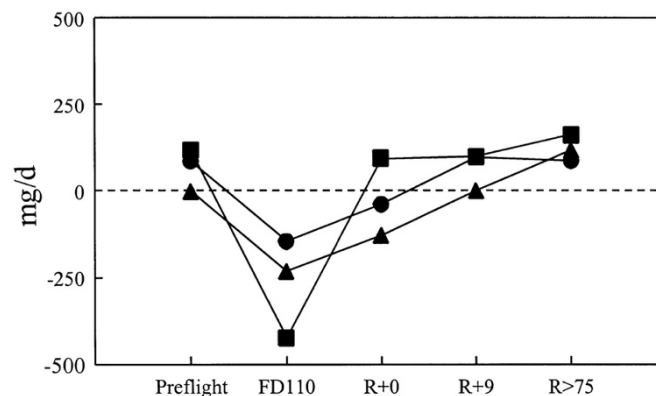


Figura 8: Balanço de cálcio ósseo durante e após um voo espacial. Os dados são apresentados para cada indivíduo. Os valores foram determinados durante o estudo cinético, iniciando-se no tempo indicado (FD110, R+0, R+9 ou R>75 dias), em que “FD” corresponde ao dia inicial do voo, “R+0” ao dia de retorno à Terra e “R+x” ao dia de retorno + x dias, retirado de Smith et al. (23)

Assim, conforme acima referido, a exposição à microgravidade provoca um aumento da concentração plasmática de cálcio, conduzindo a uma hipercalemia. Esta, embora moderada e transitória, esta pode ter repercussões clínicas importantes, tais como a formação de cálculos renais e litíase cálcica. Efetivamente, num estudo que simulou a microgravidade através de repouso prolongado no leito, realizado em 25 homens durante 90 dias, foi demonstrado que o grupo experimental apresentava um aumento do risco de desenvolver cálculos renais, comparativamente ao grupo controle (24).

A perda óssea não se deve apenas à ausência de cargas mecânicas, mas também é influenciada por perturbações hormonais. A hipercalemia induz um retrocontrolo negativo sobre a secreção da hormona da paratiroide (PTH) ou paratormona, o qual tem um papel importante na osteopenia. A PTH normalmente é secretada em resposta a uma diminuição da calcemia e desempenha um papel essencial na homeostasia do cálcio, isto é, na reabsorção intestinal de cálcio, bem como na sua libertação. A PTH também estimula a produção de calcitriol, que é a forma ativa da vitamina D. Um estudo realizado pela NASA em três homens que permaneceram três meses no espaço demonstrou uma diminuição da taxa de PTH de $59 \pm 9\%$ (25).

Na mesma experiência, observou-se uma diminuição da vitamina D durante a exposição à microgravidade, de $36 \pm 25\%$. Noutro estudo, realizado no âmbito da missão espacial MIR97, os investigadores observaram uma diminuição significativa das concentrações séricas de calcitriol. Com efeito, os valores antes do início da missão eram de 40,6 pg/mL, caindo para 1,3 pg/mL ao 18º dia da missão (26).

Resumindo, a exposição prolongada à microgravidade causa uma descalcificação e desmineralização óssea significativas, como consequência da ausência de cargas mecânicas e de perturbações hormonais. Todas estas alterações representam um risco major para a saúde dos astronautas após o seu regresso à Terra. No entanto, estas modificações, devidas à ausência de gravidade, não afetam apenas o sistema esquelético, mas também o sistema muscular que sofre uma atrofia acentuada.

2. Atrofia muscular

Em condições normais, os músculos desempenham um papel importante de suporte e de motricidade. Os músculos dos membros inferiores são os mais solicitados devido às cargas mecânicas presentes em condições terrestres.

Quando em microgravidade, essas cargas mecânicas deixam de existir, o que reduz drasticamente o papel dos músculos. Essa desadaptação induz uma atrofia muscular importante e rápida desde os primeiros dias de voo. A ausência de gravidade provoca, assim, um desequilíbrio entre os processos de anabolismo e de catabolismo, favorecendo uma perda de massa e de força muscular.

Isso conduz a uma desativação das vias de síntese proteica, principalmente das que estão ligadas aos músculos, isto é, da actina e da miosina.

Estas duas proteínas desempenham um papel essencial na contração muscular. A miosina, através da sua cabeça ATPase, percorre o filamento de actina e gera uma força de contração que permite o encurtamento muscular (27).

Entre os mecanismos implicados na perda muscular, a via IGF-1/PI3K/Akt/mTOR é a mais importante. Em condições terrestres, esta via é responsável por uma cascata celular ativada por estímulos via IGF-1 (*Insulin Growth Factor 1*), que é um fator de crescimento celular. Isso estimula a síntese de actina e de miosina, proteínas contráteis, e inibe as vias de degradação. O IGF-1 liga-se ao seu recetor e provoca uma ativação sequencial do PI3K, seguindo-se o Akt (quinase) e, finalmente, de mTORC1 (28).

Esta via permite a síntese das proteínas contráteis actina e miosina, sendo, portanto, essencial para a manutenção da massa muscular. No entanto, na ausência de gravidade, observa-se uma rápida desativação desta via devido à ausência de estímulos mecânicos, levando a uma diminuição do anabolismo muscular.

Esta desativação contribui para a atrofia muscular, inibindo a via responsável pela síntese proteica e ativando as vias catabólicas, como o sistema ubiquitina-proteassoma e a autofagia lisossomal (29).

O sistema ubiquitina-proteassoma baseia-se na marcação seletiva das proteínas-alvo pela ubiquitina. Esta marcação é realizada por enzimas chamadas E3-ligases, que direcionam

as proteínas para a degradação pelo proteassoma 26S, um complexo proteolítico. Em microgravidade, estas enzimas encontram-se sobre-expressas, principalmente a Atrogina-1 e a MuRF1. Estas duas ligases reconhecem e marcam as proteínas do sarcómero para serem degradadas, conduzindo à atrofia muscular (30).

Em paralelo, a autofagia lisossomal constitui também uma via de degradação celular, mas atua de forma diferente do sistema ubiquitina-proteassoma, já que é responsável pela eliminação de estruturas inteiras. Em microgravidade, a autofagia encontra-se aumentada, principalmente devido à inibição da mTOR e ao stress oxidativo (31). As estruturas envolvidas na contração, como a actina, a miosina e até o próprio sarcómero, são destruídas pelos lisossomas, o que leva a uma redução do tamanho das fibras musculares, ou rabiomiócitos.

Assim, na sequência da inibição da síntese anabólica e da estimulação das vias catabólicas, observa-se uma degradação das proteínas contráteis. Isto repercute-se no tamanho das fibras musculares, devido à perda do conteúdo proteico e o músculo torna-se incapaz de gerar contração.

Os músculos são compostos por dois tipos de fibras musculares: fibras do tipo I e fibras do tipo II, que se diferenciam principalmente pela sua função. As fibras do tipo I, ricas em mitocôndrias, permitem um esforço prolongado e resistente à fadiga. As fibras do tipo II, por sua vez, permitem um esforço potente mas rápido. Estas fibras são denominadas glicolíticas, pois dependem da glicose (32).

Na Terra, as fibras do tipo I asseguram as funções posturais e estão sujeitas a cargas mecânicas para contrariar a gravidade. Em microgravidade, esta carga é suprimida, o que leva a uma diminuição da utilização destas fibras e, conseqüentemente, a uma redução da síntese muscular.

As fibras do tipo I, sendo as mais solicitadas em condições normais, são as principais afetadas em condições de microgravidade.

Vários estudos demonstraram que a atrofia começa precisamente nestas fibras. Por exemplo, biópsias musculares realizadas em astronautas antes e depois de uma missão espacial prolongada, efetuadas nos músculos gastrocnémio e solear dos membros inferiores, revelaram dois aspetos importantes: uma diminuição no diâmetro das fibras do tipo I (pois na ausência de carga mecânica, os músculos deixam de necessitar gerar força

para contrariar a gravidade e atrofiam-se, poupando energia) e perda de força das fibras (33).

Estes resultados permitem relacionar diretamente a perda de força contrátil com a atrofia muscular e a diminuição do tamanho das fibras.

A redução do diâmetro implica uma diminuição do número de miofibrilas na fibra muscular, limitando assim a capacidade de contração do músculo.

A exposição à microgravidade não provoca apenas uma modificação estrutural do músculo, mas também uma perturbação do sinal de cálcio, indispensável à contração muscular.

Em condições normais, a contração depende do acoplamento excitação-contração. Os neurónios enviam um sinal aos músculos sob a forma de potencial de ação, o que permite libertar cálcio através dos recetores de rianodina, que se liga à troponina C. Esta ligação permite que a miosina se fixe à actina, originando a contração (34).

No espaço, a afinidade do cálcio pela troponina C sofre alterações, particularmente nas fibras do tipo I. Um estudo realizado em quatro astronautas a bordo da missão STS-78 demonstrou uma diminuição da sensibilidade das fibras musculares ao cálcio (Figura 9), pois para concentrações equivalentes do ião, a força de contração induzida é significativamente mais baixa no espaço do que na Terra (35).

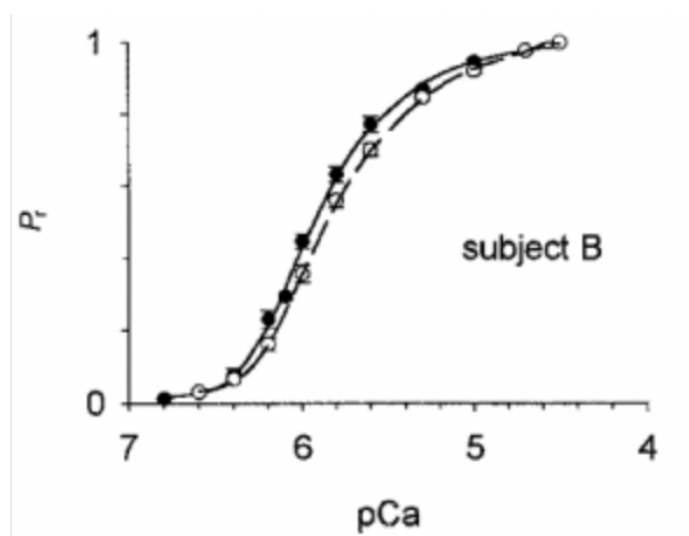


Figura 9: Relação entre a força relativa (P_r) e a concentração de cálcio libertado (pCa) nas fibras musculares do tipo I antes (●) e após (○) um voo espacial, retirado de Widrick et al. (35)

Nesse estudo, após 17 dias de voo, as fibras musculares do tipo I apresentaram uma diminuição da sensibilidade ao cálcio, o que se traduz por um desvio das curvas Força-pCa para a direita. Os autores também observaram que é necessário 29% a mais de cálcio após o voo para atingir uma força contrátil correspondente a 50% da máxima, em comparação com o início do voo (35).

Observa-se, portanto, uma diminuição da sensibilidade ao cálcio, bem como uma redução da força contrátil. Paralelamente a libertação de cálcio também é afetada em microgravidade. Como referido anteriormente, são os recetores da rianodina que permitem armazenar e libertar o cálcio necessário à propagação do potencial de ação. No entanto, na ausência de gravidade, estes recetores ficam desregulados, observando-se uma fuga de cálcio em repouso, o que diminui a quantidade disponível para a contração muscular.

Um estudo condzido em ratos, enviados ao espaço durante uma missão de 35 dias, permitiu analisar a função da ATPase de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA), responsável pela recaptação do cálcio intracelular após uma contração, bem como as fugas passivas de cálcio. Para tal, foi utilizado um ionóforo que permite quantificar a quantidade total de cálcio libertado do retículo sarcoplasmático. Foram efetuadas duas medições: uma com o ionóforo, que suprimiu o gradiente de cálcio permitindo a sua saída livre, refletindo assim todo o cálcio disponível no retículo sarcoplasmático; e outra sem o ionóforo, mantendo o gradiente de concentração de cálcio intacto. Os investigadores mediram então o rácio entre a atividade da SERCA com ionóforo e sem ionóforo, sendo que quando o mesmo apresenta valores baixos, isso indica que ocorreu vazamento do retículo sarcoplasmático e, conseqüentemente, menor disponibilidade de cálcio para a contração (36).

Os autores observaram que essa razão era mais baixa nos ratos que retornaram do espaço comparativamente aos que permaneceram na Terra, concluindo assim que, em microgravidade, o retículo sarcoplasmático se torna mais permeável, permitindo a fuga de cálcio mesmo em situações de repouso. Esta menor disponibilidade de cálcio leva, portanto, a uma diminuição da força contrátil.

Na Terra, as fibras do tipo I, presentes nos músculos antigravitacionais ou nos membros inferiores, asseguram a manutenção postural, a motricidade e funcionam

também como bombas musculares, facilitando o retorno do sangue venoso ao coração. No espaço, essas fibras perdem tamanho, volume e força contrátil devido à ausência de carga mecânica.

Esta deterioração reduz a sua capacidade de gerar uma pressão venosa suficiente para impulsionar o sangue, contribuindo assim para a diminuição da pré-carga cardíaca e, conseqüentemente, do volume sistólico, o que constitui um dos principais fatores da intolerância ortostática no regresso à Terra (17).

A atrofia muscular desempenha, portanto, um papel direto e determinante no retorno venoso, representando um dos elementos centrais da intolerância ortostática após o voo espacial.

Para prevenir esta condição, uma das soluções mais eficazes é o exercício físico, que permite estimular os músculos mesmo em microgravidade. Os músculos antigravitacionais dos membros inferiores, até então pouco solicitados, apresentam uma diminuição da síntese proteica através da via IGF-1/PI3K/Akt/mTOR. A prática de exercício permite limitar a perda muscular e preservar a função contrátil das fibras (37). A atividade física reduz, assim, a atrofia muscular e mantém a função da bomba venosa, contribuindo para minimizar a intolerância ortostática aquando do regresso à Terra.

As alterações observadas no sistema musculoesquelético e mais concretamente a diminuição da disponibilidade de cálcio observada na ausência de gravidade, associada à redução da sensibilidade do cálcio à troponina C e às fugas de cálcio do retículo sarcoplasmático, tem importantes implicações farmacológicas. De facto, os medicamentos que dependem do acoplamento excitação–contração, como certos antiarrítmicos, podem ver os seus efeitos amplificados ou alterados nessas condições, justificando ajustes posológicos em ambiente espacial.

No que se refere às alterações de cálcio, como resultado da microgravidade, nomeadamente a hipercalcemia associada à hipercalcúria, estas acarretam conseqüências significativas sobre a segurança e a eficácia de determinados medicamentos. Concretamente, algumas classes terapêuticas, tais como as tetraciclínas ou as fluoroquinolonas, dependem da disponibilidade de cálcio para serem absorvidas. Estes medicamentos tendem a formar quelatos com os iões Ca^{2+} . A hipercalcemia e o aumento do cálcio no lúmen intestinal, em microgravidade, favorecem a formação destes

complexos no tubo digestivo que, pelo facto de serem insolúveis, não conseguem passar para o sangue. Esta impossibilidade de atingir a circulação sanguínea leva à excreção do medicamento nas fezes sem que o mesmo tenha cumprido a sua função. A biodisponibilidade oral destes medicamentos sofre, assim, uma diminuição importante, o que pode comprometer tanto a sua eficácia como a sua segurança (38).

Do mesmo modo, a hipercalcemia induzida pela libertação de cálcio no espaço plasmático pode alterar a sensibilidade das células cardíacas a determinados medicamentos, em particular aos antiarrítmicos que atuam sobre os canais iónicos. O aumento da concentração plasmática de cálcio amplifica os efeitos inotrópicos e cronotrópicos destes medicamentos, podendo elevar o risco de bradicardia, perturbações cardíacas e toxicidade miocárdica. É o caso, por exemplo, da digoxina, que, em situação de hipercalcemia, pode aumentar a sensibilidade e a excitabilidade das células nodais do coração, expondo os astronautas a graves complicações cardiovasculares (39).

Paralelamente, a diminuição do retorno venoso e da pré-carga cardíaca induz uma redução do volume de ejeção sistólica. Isso diminui a força de contração e, portanto, afeta o inotropismo, ou seja, o efeito de um medicamento sobre a força contrátil do músculo cardíaco. Assim, certos antiarrítmicos com efeito inotrópico negativo poderiam agravar essa diminuição da contratilidade, expondo o indivíduo a um risco de hipotensão, mal-estar ou redução do débito cardíaco. No entanto, ainda não existem estudos clínicos que demonstrem, em humanos durante o voo espacial, que os antiarrítmicos sejam responsáveis por episódios de hipotensão ou bradicardia em microgravidade. Uma monitorização reforçada do perfil do indivíduo deve, portanto, ser adotada, tendo em vista as modificações fisiológicas descritas.

Conforme já referido, para compensar a redução na pressão arterial, o organismo ativa o sistema barorreflexo. Este reflexo induz uma aceleração compensatória da frequência cardíaca, ou taquicardia, com o propósito de restaurar a pressão de perfusão (40). Não obstante, numa perspetiva fisiológica, o uso de fármacos com efeito cronotrópico negativo, como os betabloqueadores, tem a capacidade de bloquear os recetores β -adrenérgicos e de interferir com a resposta barorreflexa compensatória. Este bloqueio induziria, teoricamente, em ambientes de microgravidade ou no período pós-voo, um quadro de hipotensão associada à bradicardia, promovendo assim síncope devido à perfusão cerebral insuficiente.

Contudo, nenhum resultado clínico direto proveniente de estudos de caso ou ensaios em microgravidade permite comprovar formalmente este mecanismo de indução de hipotensão e síncope em astronautas em resultado da administração de betabloqueadores. As conclusões relativas a este risco baseiam-se nos efeitos farmacológicos já estabelecidos dos betabloqueadores na população em geral e na alteração documentada dos mecanismos cardiovasculares em microgravidade.

C. Sistema hematopoiético

1. Glóbulos vermelhos

Como visto anteriormente, a exposição à microgravidade provoca uma redistribuição dos fluidos corporais para a parte superior do corpo. Esta modificação hemodinâmica origina uma perceção errada do volume plasmático, sendo interpretada como uma sobrecarga volémica. Os barorreceptores compensam então esta sobrecarga diminuindo o volume sanguíneo e, conseqüentemente, o volume plasmático. Diversos fatores contribuem para esta redução do volume plasmático, nomeadamente pela inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e pelo aumento da diurese, conduzindo assim a uma hipovolemia.

Esta diminuição do volume plasmático resulta num aumento do hematócrito, fenómeno observado principalmente em missões espaciais de curta duração ou nos primeiros dias de voo em missões de longa duração.

O hematócrito representa a percentagem do volume sanguíneo ocupada pelos glóbulos vermelhos. Com a redução do volume plasmático, os glóbulos vermelhos passam a ocupar uma proporção maior do volume total, justificando o aumento do hematócrito, ainda que a massa eritrocitária se mantenha inalterada (41).

Este aumento relativo do hematócrito é designado hemoconcentração e constitui um indicador indireto da resposta adaptativa do sistema cardiovascular em microgravidade.

No entanto, esta elevação do hematócrito é transitória e apenas observada nas fases iniciais das missões espaciais de curta duração. A partir da segunda semana de voo, observa-se uma diminuição progressiva do hematócrito, traduzindo uma evolução

bifásica. Num estudo realizado pela University of Colorado Boulder Institutional, no qual oito homens foram submetidos durante quatro dias a uma simulação de *Head-Down Tilt Bed Rest* (HDTBR) (sendo este o modelo experimental anteriormente referido que simula a microgravidade inclinando o sujeito com a cabeça para baixo a -6 graus), foi demonstrada esta evolução em duas fases do hematócrito, sugerindo uma adaptação hemodinâmica (42).

A diminuição do hematócrito explica-se por vários mecanismos fisiológicos.

Em primeiro lugar, em condições de microgravidade, observa-se uma diminuição progressiva da síntese de eritropoietina (EPO). Esta hormona, produzida pelas células peritubulares renais, permite a diferenciação dos reticulócitos em glóbulos vermelhos ao nível da medula óssea, contribuindo assim para a regulação do volume sanguíneo (43).

Como explicado anteriormente, na ausência de gravidade, os fluidos, incluindo o sangue, são redistribuídos para a parte superior do corpo, resultando numa melhor oxigenação do cérebro e do córtex renal dos rins. Esta hiperoxigenação é interpretada pelos sensores renais de oxigénio como uma hiperóxia, ou seja, um excesso de oxigénio. A secreção de EPO é conseqüentemente inibida pelo sistema renal de deteção de oxigénio, que considera que a oxigenação é ótima.

Esse déficit de EPO conduz a uma diminuição da diferenciação celular dos reticulócitos e, portanto, a uma redução da síntese de glóbulos vermelhos, traduzindo-se numa diminuição do volume sanguíneo total e, conseqüentemente, numa redução do hematócrito (45).

As missões Spacelab Life Sciences SLS-1 e SLS-2 demonstraram uma diminuição de 25% da EPO, mas apenas nos primeiros 2 a 4 dias de voo, pois os níveis de EPO voltaram ao normal ao fim de 8 a 12 dias (44).

Um outro mecanismo responsável pela diminuição do hematócrito, em microgravidade, está relacionado com a destruição dos reticulócitos. Estas células são glóbulos vermelhos imaturos libertados pela medula óssea em resposta à estimulação pela EPO. Embora representem apenas 1 a 2% do volume eritrocitário total, distinguem-se por um volume celular maior e por um teor de ARN mais elevado do que os eritrócitos maduros (45).

Quando a concentração de EPO diminui, como ocorre em microgravidade, os reticulócitos tornam-se vulneráveis e passam a ser alvo dos macrófagos. Observa-se, na sua superfície, uma redução da expressão das proteínas anti-fagocitárias, que normalmente asseguram a proteção contra a lise celular. Na ausência dessas proteínas de superfície, os macrófagos identificam erroneamente essas células como anormais ou envelhecidas, pelo que as eliminam por fagocitose (46).

Além disso, a microgravidade associa-se a uma sensibilidade aumentada ao stress oxidativo, sendo os glóbulos vermelhos particularmente sensíveis devido ao seu elevado conteúdo em ferro (Fe^{2+}) e ao seu papel de transportadores de oxigênio. Esta sensibilidade favorece alterações da membrana e a degradação da hemoglobina, intensificando o processo de fagocitose e, conseqüentemente, a diminuição do hematócrito (47).

Assim, a redução da síntese de EPO, associada a uma destruição aumentada dos reticulócitos, leva a uma diminuição do volume sanguíneo total, responsável pela redução do hematócrito.

Se a diminuição do hematócrito constitui um primeiro mecanismo de adaptação, ela insere-se num fenómeno mais amplo, a anemia espacial, caracterizada por uma redução da massa total de glóbulos vermelhos.

A diminuição do hematócrito constitui um primeiro mecanismo de adaptação e insere-se num fenómeno mais amplo, a anemia espacial, caracterizada por uma redução progressiva da massa eritrocitária total, traduzida por uma redução do número de glóbulos vermelhos circulantes. Com efeito, um estudo realizado durante a missão russa Salyut 6 demonstrou que os voos de curta duração levam a uma perda de massa globular mais acentuada do que os voos de longa duração. Concretamente, observou-se que, ao longo de um voo de 96 dias, a perda de massa eritrocitária total foi de cerca de 24%, enquanto no voo de 140 dias, essa perda situava-se entre 15 e 17% (Figura 10) (47).

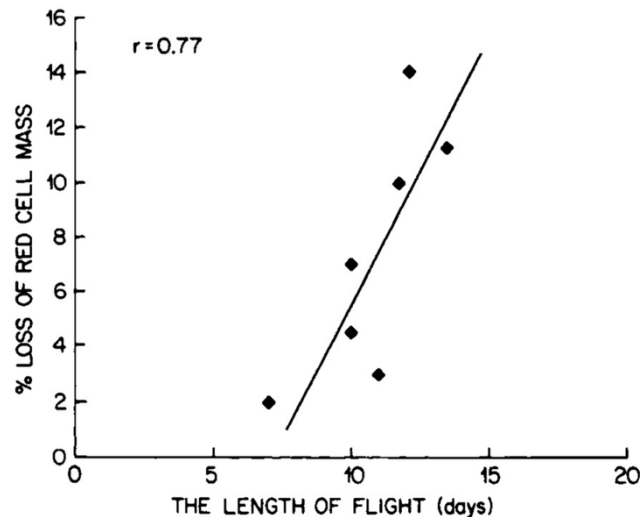


Figura 10: Correlação entre a duração do voo espacial e a perda de massa eritrocitária nos astronautas durante o programa Apollo, retirado de Tavassoli et al. (47)

Se a anemia espacial representa uma diminuição da massa global, ela é diretamente acompanhada por uma acumulação de ferro no organismo, conduzindo assim a uma hiperferritinemia, cujos mecanismos estão estreitamente ligados à hemólise, à inibição da eritropoiese e ao stress oxidativo.

Como visto anteriormente, em contexto de microgravidade, a hemólise dos glóbulos vermelhos é acentuada, principalmente devido ao stress oxidativo e à fragilização da membrana eritrocitária. Esta lise celular liberta, no compartimento intracelular, uma quantidade significativa do ião Fe^{2+} , aumentando assim a taxa de ferritina plasmática. Após essa lise, os macrófagos intervêm e recapturam o ferro a fim de o armazenar sob a forma de ferritina plasmática.

Um estudo realizado em 14 astronautas a bordo da ISS durante 6 meses, demonstrou que a ferritina plasmática e os marcadores de degradação da hemoglobina (medidos através do monóxido de carbono libertado durante a degradação do heme) aumentam durante o voo espacial, indicando uma libertação contínua de ferro durante a lise globular (Figura 11) (48).

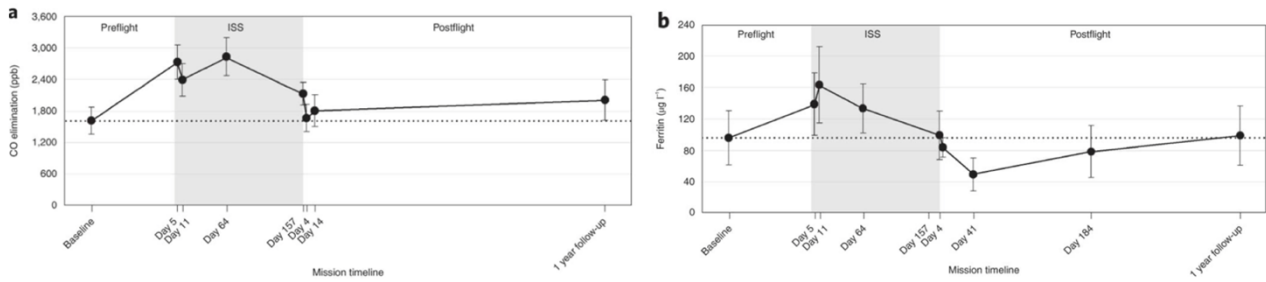


Figura 11: Evolução da taxa de monóxido de carbono libertado (a) e da ferritina plasmática (b) antes, durante e após uma estadia na ISS, retirado de Trudel et al. (48)

No entanto, a síntese de eritropoietina é inibida, impedindo assim a diferenciação dos reticulócitos e, conseqüentemente, a formação de novos glóbulos vermelhos. Desta forma, o ferro presente no espaço intracelular não é recaptado pela medula óssea para a produção de eritrócitos, resultando numa acumulação de ferro nos tecidos (45). Este ferro, não utilizado, é particularmente sensível ao stress oxidativo. Os iões Fe^{2+} podem então sofrer oxidação em Fe^{3+} , participando na formação de radicais de oxigénio, provocando danos celulares e reações inflamatórias (49).

Vários trabalhos têm demonstrado que a microgravidade altera profundamente a morfologia dos glóbulos vermelhos e acelera, assim, o seu envelhecimento celular. Por exemplo, num estudo que utilizou um clinostato 3D, instrumento que simula a gravidade através de uma rotação em três eixos, foi mostrado que culturas de células humanas apresentavam uma acumulação de sinais de morte celular após exposição prolongada, indicando o envelhecimento prematuro dos eritrócitos (50).

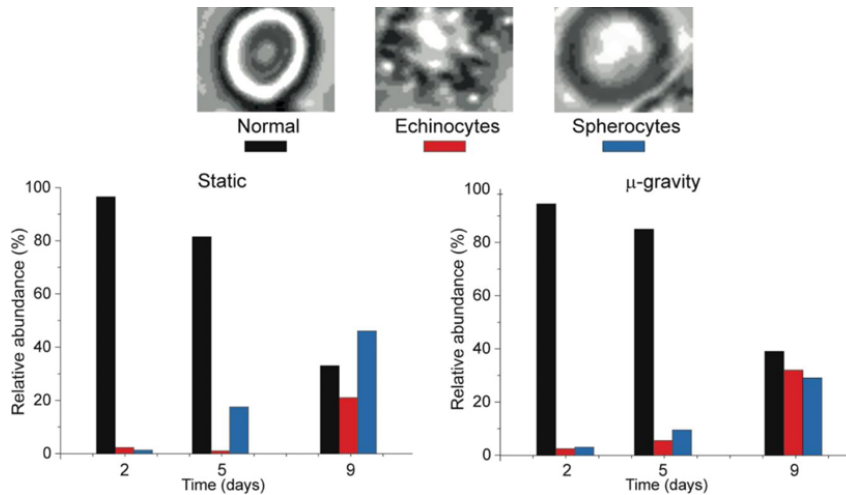


Figura 12: Taxa de lise dos glóbulos vermelhos em condição estática versus em condição de microgravidade simulada após 8 e 11 dias de cultura, retirado de Dinarelli et al. (50)

Nesse estudo, observou-se um aumento progressivo da lise celular quer em condições de gravidade normal quer e em condições de microgravidade. No entanto, os glóbulos vermelhos cultivados em microgravidade apresentaram uma taxa de lise superior, especialmente após 11 dias de cultura, comparativamente ao grupo controle que permaneceu na Terra, o que evidencia um envelhecimento maior na ausência de gravidade (Figura 12).

Na mesma experiência também foi estudada a modificação da morfologia dos glóbulos vermelhos. A curto prazo, nenhuma modificação notável foi observada ao nível da estrutura das células eritrocitárias. No entanto, com exposição prolongada a microgravidade, observou-se que os glóbulos vermelhos apresentavam tendência para perder a sua forma bicôncava e adotar estruturas de equinócitos (células com forma espinhosa) e de esferócitos, que são células esféricas e rígidas.

Em condição de microgravidade, observa-se uma distribuição homogênea entre os equinócitos e os esferócitos, enquanto no grupo controle, os esferócitos são mais comuns. Estas alterações morfológicas tornam os glóbulos vermelhos mais frágeis às constrições mecânicas e à lise celular, acelerando o seu envelhecimento (50).

Além disso, devido à inibição da eritropoiese em microgravidade, observa-se uma diminuição da produção de novos glóbulos vermelhos, acentuando assim a diminuição do número total de glóbulos vermelhos circulantes no sangue (Figura 13).

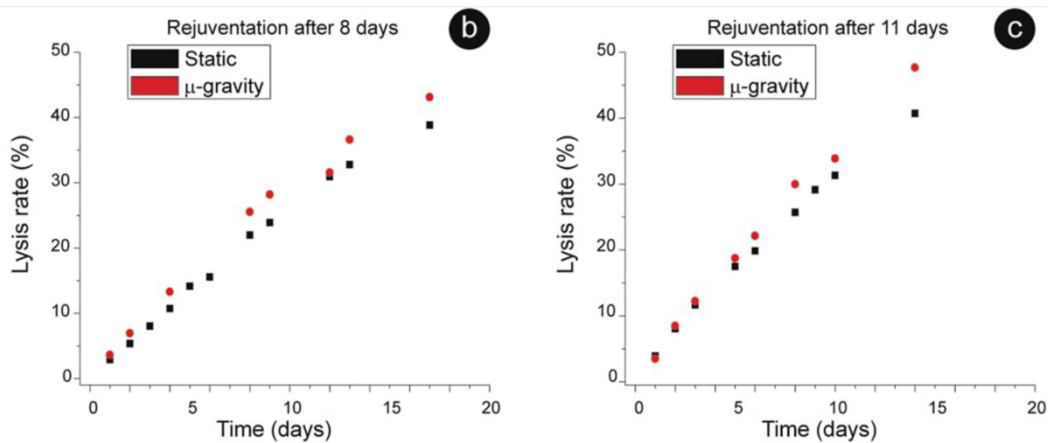


Figura 13: Comparação da evolução da morfologia dos glóbulos vermelhos em cultura estática e em microgravidade simulada ao longo do tempo, retirado de Dinarelli et al. (50)

Assim, a microgravidade altera a fisiologia dos glóbulos vermelhos, desde a sua produção até à sua destruição, resultando em anemia e hiperferritinemia. Estas modificações hematopoiéticas não se limitam apenas aos glóbulos vermelhos. O sistema imunológico também é afetado. Iremos, portanto, abordar as alterações imunológicas induzidas pela exposição à microgravidade.

2. Sistema imunológico

A microgravidade afeta profundamente o sistema imunológico. Com efeito, desde as primeiras missões espaciais, numerosos estudos permitiram evidenciar uma imunossupressão significativa, marcada tanto por modificações quantitativas como funcionais dos leucócitos.

Essas modificações provocam, como demonstram vários estudos, uma reativação viral, uma resposta alterada às vacinas e ainda a alteração de certos medicamentos imunomoduladores.

a. Alterações quantitativas dos leucócitos

Diversos estudos realizados em microgravidade demonstraram uma diminuição significativa no número de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Este fenómeno é denominado citopenia moderada e surge desde os primeiros dias de voo, podendo persistir após o regresso dos astronautas à Terra.

Os linfócitos T CD4⁺, em condições normais, também são denominados células T auxiliares, ou *Helper T cells*, e desempenham um papel essencial na coordenação da resposta imunológica. Eles permitem a ativação dos macrófagos, estimulam a diferenciação dos linfócitos B e secretam citocinas (51).

Os linfócitos T CD8⁺, por sua vez, são denominados células T citotóxicas e são responsáveis por destruir as células infetadas ou tumorais, libertando moléculas que perfuram a membrana das células-alvo, as perforinas, e desencadeiam a apoptose celular, através das granzimas (52).

As análises hematológicas revelaram uma diminuição do número absoluto de linfócitos circulantes, principalmente dos T CD4⁺ e CD8⁺. Por exemplo, na missão STS-118, conduzida pela NASA durante 13 dias, os investigadores estudaram uma população de 36 animais, comparando um grupo de controlo mantido na Terra com um grupo enviado ao espaço (Figura 14), tendo demonstrado uma redução significativa da população de linfócitos em microgravidade (53).

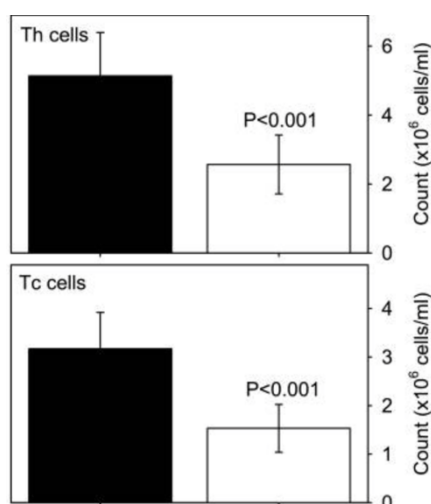


Figura 14: Comparação da quantidade de linfócitos T auxiliares (Th cells) e de linfócitos T citotóxicos (Tc cells) em microgravidade (branco) e no grupo de controlo (preto), retirado de Gridley et al. (53)

Como se pode observar na figura 19, quando os animais se encontram em microgravidade, ocorre uma redução significativa da população de linfócitos tanto para as células T auxiliares quanto para as células T citotóxicas, notando-se uma redução de cerca de 50% no grupo exposto, em comparação com o grupo de controlo, demonstrando assim o efeito da citopenia sobre os linfócitos T.

Um estudo realizado com 23 astronautas, que permaneceram durante 6 meses a bordo da ISS, sugere que a diminuição dos linfócitos T pode dever-se a vários fatores (54), tais como:

- A redistribuição dos linfócitos para os tecidos, gânglios ou tecidos linfóides secundários como o baço;
- Um aumento da senescência induzindo a apoptose linfocitária;
- O stress fisiológico com aumento do cortisol;
- Uma diminuição da diferenciação linfóide.

A exposição à microgravidade também provoca anomalias ao nível dos neutrófilos. Com efeito, estes, provenientes do compartimento mieloide, apresentam um aumento do seu número ou uma desregulação da sua atividade funcional. Estes aspetos também foram

demonstrados, entre outros estudos, por um grupo de investigadores que analisaram amostras de sangue de 25 astronautas durante 4 missões espaciais (55).

Na Terra, os neutrófilos constituem a população leucocitária mais abundante do organismo. Representam a primeira linha de defesa da imunidade e permitem identificar, fagocitar e destruir os agentes patogénicos. Com a ajuda de sinais quimiotáticos, migram para o local da infeção e limitam os danos nos tecidos saudáveis. Após cumprirem o seu papel, os neutrófilos entram em apoptose, o que põe fim à inflamação (56).

No que diz respeito à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), os modelos experimentais não apresentam resultados consistentes. Num estudo realizado em tecidos submetidos a uma microgravidade simulada num clinóstato 2D, foi observado uma inibição da produção de ROS em comparação com o grupo de controlo (57). No entanto, noutro estudo, também realizado em tecidos colocados num sistema de rotação de cultura celular, não foram observadas alterações significativas na produção de ROS (58).

Estes resultados, embora contraditórios, demonstram a complexidade da regulação do stress oxidativo em microgravidade e dependem dos modelos celulares utilizados, da duração da exposição, bem como do tipo de simulador. Uma normalização dos protocolos parece, portanto, ser essencial.

Quando a microgravidade é simulada, observa-se uma perturbação do quimiotactismo. Com efeito, o citoesqueleto de actina é afetado, e os neutrófilos têm mais dificuldade em migrar para os locais de infeção.

A fagocitose também é modificada. Após uma exposição prolongada, nota-se uma diminuição significativa da capacidade das células fagocíticas internalizarem bactérias, enfraquecendo assim o papel de defesa imunitária.

Outro marcador de perturbação quantitativa dos leucócitos é a queda da relação $CD4^+/CD8^+$. Esta relação é utilizada para avaliar o equilíbrio do sistema imunitário e é reconhecida como um indicador de estado imunodeprimido ou de stress imunológico. Em microgravidade, a diminuição desta relação indica um desequilíbrio do sistema imunitário. Isto pode resultar de uma diminuição dos linfócitos T $CD4^+$ ou de um aumento da população de linfócitos T $CD8^+$.

Um estudo realizado com 15 ratos a bordo da missão STS-135 demonstrou uma diminuição da relação $CD4^+/CD8^+$. Os investigadores calcularam uma relação de 1,6 para os ratos em voo, enquanto a população de controlo apresentava uma relação de 2,0. Também demonstraram que a redução desta relação se devia a um aumento da população de linfócitos T $CD8^+$ (58).

De acordo com os diferentes resultados, estas alterações quantitativas e funcionais das células imunitárias traduzem-se numa diminuição da reatividade imunitária. Observa-se igualmente um aumento da suscetibilidade a infeções ou à reativação de vírus latentes.

b. Reactivação viral e immunosupressão

Após a exposição ao ambiente espacial, combinação de microgravidade, radiações cósmicas e stress oxidativo, observa-se, como referido anteriormente, uma alteração da imunidade celular. Esta modificação favorece, segundo os estudos, a reativação de vírus herpéticos latentes. Com efeito, vários estudos realizados em voos de curta e longa duração demonstram que entre 53% e 61% dos astronautas excretam pelo menos um herpesvírus, como o Vírus Epstein-Barr (EBV), Vírus Varicela-Zóster (VZV) ou Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1), durante o voo, na saliva, e o Citomegalovírus (CMV) na urina (Figura 15) (59).

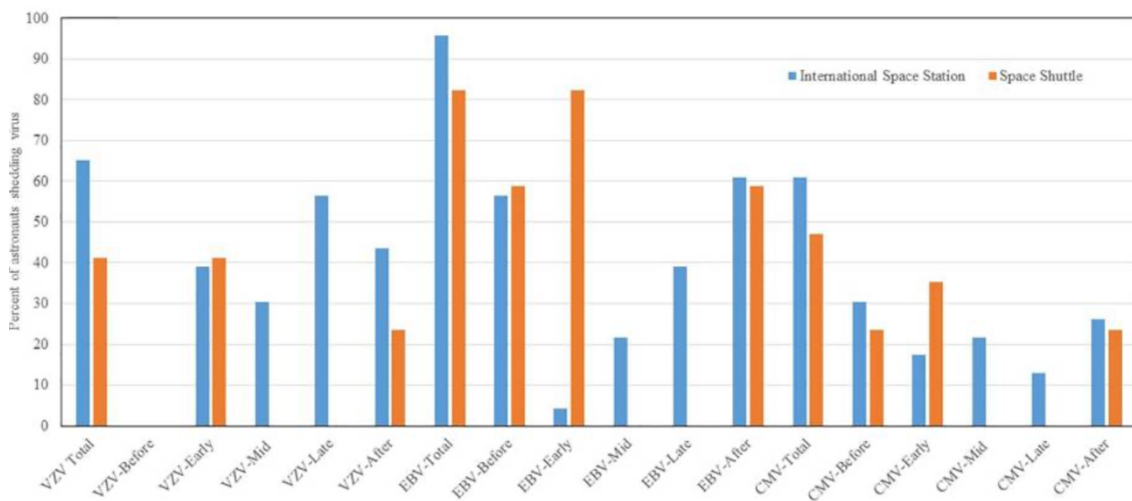


Figura 15: Percentagem de astronautas que excretam herpesvírus de acordo com a fase da missão na ISS ou em vaivém espacial, retirado de Rooney et al. (59)

Embora esta excreção não seja necessariamente sintomática, pode ser infecciosa, demonstrando assim um risco de transmissão, ou até mesmo de complicações em caso de imunodepressão. Estudos recentes mostram uma correlação entre a reativação herpética e a desregulação imunológica após a exposição ao ambiente espacial (60).

Recentemente, em 2024, foi observado um caso clínico confirmado de zona a bordo da ISS, o que demonstra claramente que o ambiente espacial altera o sistema imunológico durante as missões de longa duração (61).

Por fim, o ambiente espacial tem numerosas consequências sobre a imunologia e sobre as condições do voo espacial (62). Entre elas destacam-se:

- Um risco acrescido de infecções oportunistas e de reativações sindrômicas, como a zona;
- A necessidade de adaptar contramedidas direcionadas a esta reativação e a importância de implementar a vacinação contra o VZV em função da duração das diferentes missões.

Assim, a combinação de stress prolongado e oxidativo com a microgravidade favorece uma modificação da imunidade celular, com uma diminuição dos mecanismos que mantêm os herpesvírus em latência. Este fenómeno explica, portanto, a reativação destes vírus, bem como a sua excreção viral durante as missões espaciais de longa duração.

c. Déficit funcional das células imunitárias

A microgravidade, quando combinada com o stress prolongado durante uma missão espacial, provoca um défice importante tanto na imunidade inata como na adaptativa.

Observam-se então várias consequências, tais como uma redução da proliferação linfocitária, uma alteração da imunogenicidade das células dendríticas (DC) e uma diminuição da citotoxicidade das células *Natural Killer* NK.

Ao nível linfocitário, estudos realizados em missões espaciais, bem como em modelos de microgravidade simulada, demonstram uma diminuição de IL-2/IL-2R e de IFN- γ , levando assim a uma redução da proliferação da população linfocitária.

Estudos conduzidos em missões espaciais e em diferentes modelos, como o RCCS, o clinostat ou o voo suborbital, confirmam esta diminuição da expressão das células linfocitárias (63).

Relativamente às células dendríticas, a exposição prolongada à microgravidade reduz a imunogenicidade das mesmas. Isso induz igualmente uma alteração da via NF- κ B, principal via da imunidade e da inflamação, e diminui a capacidade de ativar células T CD4 *naïves*.

Com efeito, alguns estudos demonstram esta perturbação imunológica das células dendríticas (64).

Sendo as células dendríticas um componente essencial da imunidade, a sua modificação afeta a imunidade celular, enfraquece a resposta imunitária e pode favorecer as reativações virais.

Ao nível citotóxico, durante missões de longa duração realizadas a bordo da ISS, observou-se uma diminuição de 50% da citotoxicidade NK em comparação com células controlo K562, após 90 dias de voo.

Constata-se, portanto, uma diminuição da imunidade com possível reativação de herpesvírus, uma resposta adaptativa menos robusta, bem como um período de vulnerabilidade infecciosa aquando do regresso à Terra (65).

Assim em microgravidade, observa-se uma queda da imunidade devido a uma tríade de diminuições (linfócitos T, células dendríticas e citotoxicidade). Estes resultados são demonstrados tanto em estudos de microgravidade real como simulada, durante missões espaciais de longa duração.

d. Stress oxidativo e inflamação crónica de baixo grau

Em microgravidade, o aumento do stress oxidativo resultante das radiações cósmicas é acompanhado por uma elevação das citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, TNF- α e IL-1 β , tendo estes resultados sido demonstrados em estudos com recurso a modelos de microgravidade simulada, como a inclinação a -6° ou a imersão seca. Concretamente, um estudo em imersão seca mostrou um aumento de IL-1 β nos indivíduos que participaram na experiência, seguido de uma diminuição no final do estudo (66). Quanto à IL-6, é uma citocina produzida pelos macrófagos e por outras células, como as células musculares esqueléticas, hepáticas e imunitárias. A sua expressão depende fortemente de sinais como infeções, hipóxia e stress oxidativo. Através de diferentes estudos realizados em voos tripulados ou em simulação (imersão seca, inclinação a 6°), observou-se um aumento da taxa plasmática de IL-6 após apenas alguns dias de exposição à microgravidade (67).

A destruição dos glóbulos vermelhos e a homeostase do ferro são também fatores causadores do aumento de IL-6. De facto, a taxa de hemólise aumenta uma vez no espaço, libertando heme e ferro, elementos que contribuem para a inflamação. Um estudo realizado em 14 astronautas a bordo da ISS durante 167 dias demonstrou este aumento da hemólise, provocando uma anemia inflamatória espacial (68).

Assim, a microgravidade instala um estado inflamatório induzido pela elevação de IL-6, TNF- α e IL-1 β , mas também pelo stress oxidativo e pelas perturbações do metabolismo do ferro. Isto traduz-se numa imunidade aumentada, mas com uma diminuição do limiar de resistência às reativações virais, às infeções e às anemias.

Concluindo, no que diz respeito às alterações fisiológicas que ocorrem como consequência da exposição a microgravidade, esta impõe uma rápida reconfiguração hemodinâmica, devido à redistribuição dos fluidos para a parte superior do corpo, bem como a uma pseudo-hipervolemia, que desencadeia numerosos mecanismos adaptativos, conduzindo a uma hipovolemia real nos primeiros dias de voo. No regresso à Terra, estas adaptações fisiológicas explicam a intolerância ortostática, que aumenta com a duração

da missão. Estas adaptações cardiovasculares são em parte reversíveis, mas exigem contramedidas durante a missão espacial, como exercícios físicos.

Ao nível do sistema musculoesquelético, a perda de carga mecânica provoca uma rápida perda óssea, bem como uma atrofia dos músculos antigravitacionais, o que enfraquece a bomba venosa cardíaca e agrava, assim, a intolerância ortostática. A hipercalcemia e a hipercalciúria causadas por estas modificações aumentam o risco de litíase e podem interferir com certas terapêuticas.

O compartimento hematopoiético é, por sua vez, afetado pelo stress oxidativo, o que leva a uma diminuição da imunidade e, conseqüentemente, a um aumento do risco de infecção. Estas alterações, embora reversíveis, representam um aumento da vulnerabilidade durante as missões de longa duração.

Tendo em conta todas as alterações fisiológicas acima referidas, que ocorrem no organismo humano, com resultado da sua exposição ao ambiente espacial, os astronautas referem queixas médicas, pelo que podem necessitar de tomar medicamentos durante as missões de voo espacial. Na maioria dos casos, são usados fármacos para tratar distúrbios do sono, alergias, enjoos espaciais, dores e congestão nasal (69).

Em contrapartida, as alterações fisiológicas podem, por sua vez, conduzir a alterações na farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos medicamentos tomados durante os voos espaciais.

Em 94% de todos os voos, os astronautas referiram tomar pelo menos um medicamento (70), recorrendo por vezes para uma mesma queixa à toma de doses múltiplas, o que pode indicar que no espaço, após a administração da primeira dose, ocorre uma diminuição da eficácia do medicamento (71).

Por outro lado, a estabilidade dos fármacos no espaço pode ser diferente da que se observa na Terra, pois podem sofrer alterações nas suas características físicas (entre as quais, textura, cor e peso) ou até alterações na sua dissolução. Por exemplo, alguns antibióticos são degradados mais rapidamente no espaço no espaço, em comparação com os controlos terrestres (72). Curiosamente, no que se refere à redução da eficácia dos antibióticos, a mesma pode ser devida ao facto das bactérias adquirirem resistências aos mesmos, pois também elas podem sofrer modificações fisiológicas e mutações quando expostas ao ambiente espacial (73).

É ainda importante, ter-se em conta as condições de armazenamento dos medicamentos para que os mesmos se mantenham estáveis, bem como considerar se o prazo de validade se altera no espaço, sendo o conhecimento sobre estes aspetos ainda limitados (74). Assim, é fundamental que sejam desenvolvidos estudos que proporcionem uma melhor compreensão destes parâmetros e, conseqüentemente, garantir bons resultados no tratamento das diversas situações clínicas que surjam nos astronautas durante as suas missões.

II. Modificações epigenéticas e genéticas

Durante as missões espaciais, os astronautas são expostos a condições extremas que, como referido anteriormente, desafiam os limites do corpo humano, afetando processos celulares. O ambiente espacial pode também alterar a expressão de genes, ou seja, a forma como determinados genes são ativados ou silenciados, nomeadamente pelo facto de a exposição prolongada à radiação espacial aumentar o risco de mutações genéticas. As mutações são alterações permanentes no material genético das células e podem ocorrer de forma espontânea ou ser induzidas por fatores externos, como a radiação. Esses danos podem manifestar-se sob a forma de quebras nas cadeias de ADN, substituições de bases ou até grandes alterações estruturais nos cromossomas. Embora o organismo possua mecanismos de reparação genética, a exposição contínua e intensa à radiação no espaço pode sobrecarregar esses sistemas, levando à acumulação de mutações. Consequentemente, podem surgir disfunções celulares, envelhecimento acelerado, maior risco de desenvolvimento de cancro e alterações na expressão génica que afetam o metabolismo e o sistema imunitário.

Além das mutações genéticas, que alteram diretamente a sequência do ADN, o ambiente espacial também pode provocar modificações epigenéticas e regulatórias que não modificam a sequência dos nucleótidos do ADN, mas influenciam a forma como os genes são expressos, afetando o funcionamento das células sem alterar permanentemente o genoma.

Incluem-se nessas alterações :

- Metilação do ADN, que corresponde à adição de grupos CH₃ pelas DNA-metiltransferases, podendo modular a acessibilidade dos promotores.
- Regulação pós-transcricional por ARN não codificante, como por exemplo os microARN (miARN) ou pequenos ARN (com cerca de 22 nucleótidos), capazes de inibir a tradução ou acelerar a degradação de ARNm alvo.
- Modificações pós-traducionais das histonas, como a acetilação pelas acetiltransferases das histonas (HAT), geralmente associada a uma

cromatina aberta e transcricionalmente ativa, e a desacetilação pelas desacetilases das histonas (HDAC), que reprime a transcrição (75).

Tendo em conta que no ambiente espacial, a exposição à microgravidade e às radiações cósmicas favorecem a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e este stress oxidativo tem um impacto significativo na expressão genética. Efetivamente, em condições de microgravidade, os mecanismos de controlo de expressão genética interagem estreitamente com vias redox-sensíveis (stress oxidativo) e com fatores de transcrição, reconfigurando a arquitetura da cromatina e levando a alterações da estabilidade dos transcritos (76).

O aumento de ROS ativa fatores de transcrição redox-sensíveis, como NF- κ B e AP-1 (fatores de transcrição que permitem a ativação ou inibição da expressão de genes envolvidos na proliferação, diferenciação, resposta inflamatória e stress celular), desencadeando a resposta imuno-inflamatória. Esta ativação é acompanhada por assinaturas epigenéticas, como variações na metilação do ADN e na acetilação das histonas, nomeadamente na H3 e H4, tornando a cromatina mais acessível e aumentando a expressão de genes inflamatórios (77). Estas modificações promovem também uma regulação adicional por miARN, como o miR-146a, atuando como freio negativo, e o miR-155, funcionando como amplificador.

Os microARN, por sua vez, promovem uma regulação pós-transcricional que altera a duração e a intensidade das respostas induzidas por NF- κ B/AP-1. Uma vez transcritos, são incorporados no complexo RISC (complexo que reconhece ARNm-alvo e reprime a sua expressão), permitindo assim a inibição da tradução ou a degradação direta dos ARNm alvo (78).

Por exemplo, o miR-146a direciona a via TLR/IL-1, estabelecendo um retrocontrolo negativo que freia o programa inflamatório (79). Pelo contrário, o miR-155 reprime freios de sinalização, amplificando a expressão génica (80).

Em estudos em voo real com gémeos, comparando diferentes sistemas como o metiloma, foram observadas várias alterações na metilação e na expressão de genes, entre eles alguns envolvidos nos processos imunológicos. No entanto, após o regresso à Terra, os resultados mostram um retorno parcial da expressão génica, evidenciando assim uma adaptação reversível do organismo em resposta à microgravidade (81).

Assim, as vias NF- κ B e AP-1 atuam como ativadores ou inibidores da modulação epigenética das histonas nos genes inflamatórios, enquanto os microARN asseguram um controle pós-transcricional modificando a tradução dos ARNm.

Em conjunto, estas alterações epigenéticas demonstram como o stress oxidativo em microgravidade reprograma rapidamente a expressão epigenética, permanecendo parcialmente reversível.

Considerando que a modificação na expressão gênica, em resposta ao ambiente espacial, influencia diretamente a fisiologia e o metabolismo do organismo humano, também pode afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, isto é, como o corpo processa um fármaco e como o fármaco exerce o seu efeito. Além disso, a expressão gênica modificada pode influenciar a sensibilidade celular a certos compostos, alterando tanto a eficácia quanto a toxicidade das substâncias administradas. Assim, fármacos que em condições terrestres possuem uma janela terapêutica segura podem ter efeitos imprevisíveis no espaço.

Nesta parte do presente trabalho, serão abordadas as principais alterações (epi)genéticas provocadas pelo ambiente espacial.

A. Sistema cardiovascular

Como já foi referido, em contexto de microgravidade, o sistema cardiovascular é um dos primeiros a ter de se adaptar. Observa-se então uma redistribuição dos fluidos corporais, levando a uma diminuição da pré-carga cardíaca, bem como a uma redução do volume plasmático. Embora seja um fenómeno fisiológico, também se observa uma modificação na expressão dos genes envolvidos em numerosos processos cardíacos.

1. Remodelação transcricional do miocárdio

Na sequência da exposição à microgravidade e ao desaparecimento das cargas mecânicas, observa-se, a nível cardíaco, uma modificação transcricional no coração. Um

estudo realizado em ratos enviados a bordo da ISS durante 30 dias demonstrou uma alteração na expressão de determinados genes.

Foi observada uma regulação de 1147 transcritos envolvidos na via PI3k-AKT, dos quais alguns foram regulados positivamente (514 transcritos, ou seja, 45%) e outros negativamente (633 transcritos, ou seja, 55%) (Figura 16). Estas modificações indicam uma reorganização significativa do transcriptoma cardíaco. Os investigadores concluíram tratar-se de uma reprogramação adaptativa do miocárdio na sequência da exposição à microgravidade em ambiente espacial, caracterizada por um ciclo celular reforçado e um citoesqueleto modificado (82).

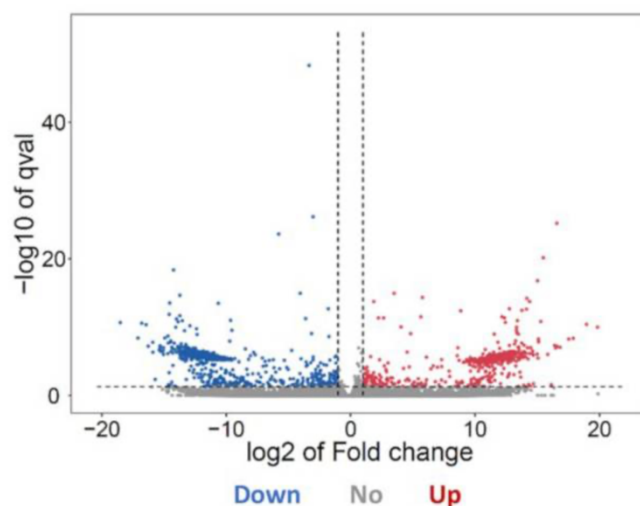


Figura 16: Regulação transcricional dos transcritos miocárdicos em microgravidade, retirado de Veliz et al. (82)

2. Sinalização endotelial e tónus vascular

A microgravidade também regula transcionalmente a sinalização endotelial. Vários estudos *in vitro* demonstraram a ativação da via PI3K-AKT-eNOS. Os cientistas observaram, em culturas celulares colocadas em microgravidade simulada usando um clinostato 3D, um aumento e ativação da produção de eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*), que é uma enzima chave na regulação do tónus vascular (Figura 17). Esta ativação via PI3K-AKT permite a formação de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador envolvido no relaxamento muscular (83).

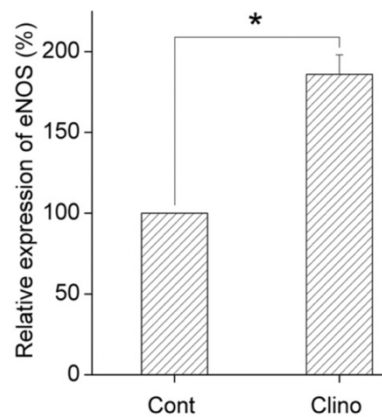


Figura 17: Aumento da expressão de eNOS em microgravidade simulada por clinorotação, retirado de Shi et al. (83)

O NO permite ativar e aumentar a taxa de guanilato ciclase, o que leva a uma diminuição do cálcio intracelular. Essa redução de Ca^{2+} induz relaxamento venoso. O NO também promove a angiogênese, favorecendo a formação de novos vasos ou capilares, sendo assim chamado de pró-angiogênico (84).

No entanto, outro estudo realizado a bordo da nave espacial SJ-10, em microgravidade real, demonstrou uma diminuição da expressão de eNOS (Figura 18). De facto, esta apresentou uma redução em relação ao grupo controle no dia 3, e subiu parcialmente no dia 10, mas a sua expressão permaneceu baixa (84).

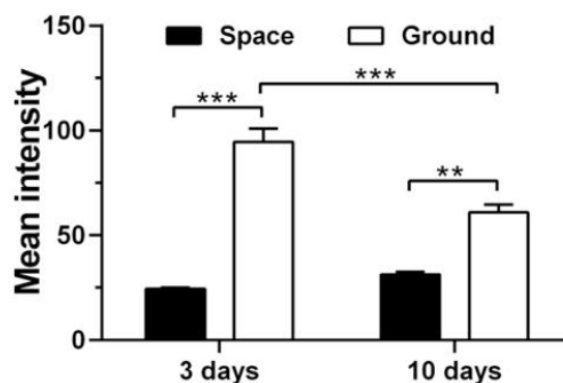


Figura 18: Intensidade média da expressão de eNOS no dia 3 e no dia 10 em microgravidade, retirado de Li et al. (84)

Assim, em microgravidade, o sistema cardiovascular deve adaptar-se devido ao deslocamento dos fluidos, que provoca uma diminuição do volume plasmático e da pré-carga cardíaca. No entanto, observa-se também uma remodelação molecular em diferentes níveis.

Ao nível do miocárdio, verifica-se uma reprogramação transcriptômica na via PI3K-Akt, mostrando uma adaptação estrutural do coração em resposta à ausência de cargas mecânicas.

O endotélio também é afetado, através da sinalização PI3K-AKT-eNOS e da produção de óxido nítrico (NO), que é a chave na regulação do tônus vascular e na angiogénese, aumentada em condições simuladas, mas mostrando uma diminuição em condições reais. Embora os resultados sejam contraditórios, convergem no facto de que a microgravidade modula geneticamente o sistema cardiovascular, contribuindo para a modulação do tônus venoso e para a intolerância ortostática no regresso à Terra.

3. Bomba SERCA

Em condições normais, o acoplamento excitação-contração representa um dos mecanismos fundamentais na função contrátil do coração. Ele atua através da entrada de cálcio via canais de cálcio induzida pela despolarização da membrana, o que desencadeia uma liberação massiva de cálcio pelo retículo sarcoplasmático através do recetor de rianodina tipo 2 (RyR2), resultando na contração das miofibrilas. Durante o repouso, o cálcio é recapturado pela bomba SERCA2a (*Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca²⁺ ATPase*), permitindo o retorno do cálcio ao interior do retículo.

Em microgravidade, este mecanismo sofre alterações. Observa-se uma perturbação pós-transcricional na expressão de RyR2 e SERCA2a. De facto, um estudo realizado por Respress et al. (108) com ratos expostos a microgravidade simulada durante 28 dias evidenciou uma fosforilação excessiva de RyR2 via ativação da CaMKII (quinase ativada pelo complexo Ca²⁺/calmodulina), perturbando a sua estabilidade funcional e promovendo fugas intracelulares de cálcio.

Esta hiperfosforilação torna os canais RyR2 instáveis e aumenta a sua permeabilidade ao cálcio, provocando fugas de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático e, no pior cenário, arritmias cardíacas. Os investigadores observaram, de facto, um aumento significativo de arritmias

ventriculares induzidas por catecolaminas nos ratos estudados, diretamente associado a esta alteração de RyR2 (85).

A bomba SERCA2a, por sua vez, é um mecanismo-chave na recaptura do Ca^{2+} . Ao nível epigenético, as ROS e os produtos da peroxidação lipídica modificam a ação da SERCA2a através da adição de adutos carbonílicos, quando aldeídos carbonílicos gerados pelo stress oxidativo reagem com aminoácidos nucleofílicos das proteínas.

Estas modificações epigenéticas levam à diminuição da atividade ATPase e da afinidade pelo Ca^{2+} , reduzindo a recaptura de cálcio. Um estudo realizado em microgravidade simulada com três grupos, incluindo um controle, mostrou um aumento de aldeídos carbonílicos, como 4-HNE, evidenciando uma inibição funcional da SERCA2a (Figura 19) (86).

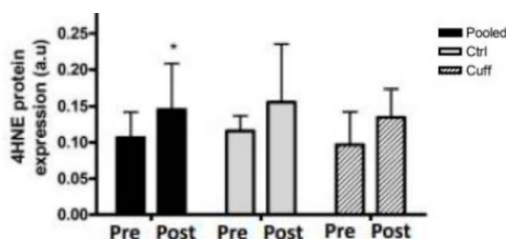


Figura 19: Comparação dos níveis de 4-HNE antes e depois da exposição nos grupos Pooled, Ctrl e Cuff, retirado de Fovet et al. (86)

Outro estudo, realizado em microgravidade real nos músculos sóleos de camundongos durante 35 dias, demonstrou um aumento de 4-HNE, resultando em disfunção da SERCA e, conseqüentemente, num aumento do vazamento de cálcio do retículo sarcoplasmático. Esses estudos permitem correlacionar o stress oxidativo com a disfunção da SERCA (87).

Assim, os resultados mostram que essas perturbações do sistema cardiovascular não decorrem de uma modificação genética na expressão de RyR2 e SERCA2a, mas sim de uma modificação pós-traducional dessas proteínas.

4. Adaptação do SRAA em microgravidade

Em condições normais, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um dos principais mecanismos hormonais que o corpo utiliza para manter a homeostase cardiovascular. O SRAA regula a pressão arterial e o volume extracelular através de diversos mecanismos, como a angiotensinogénio (AGT), a conversão da angiotensina I em angiotensina II e a ativação dos recetores AT1, sendo estes os principais recetores da angiotensina II que permite converter um sinal hormonal em vasoconstrição (88).

Conforme já referido anteriormente, em microgravidade, a distribuição dos fluidos é alterada, levando a uma modificação do barorreflexo, havendo uma diminuição rápida dos níveis de aldosterona e renina nos primeiros dias de voo, seguida por um aumento subsequente, mostrando assim uma readaptação do SRAA ao longo da missão.

A nível renal, após estudos multi-ómicos, incluindo genómica e epigenómica, observa-se que a diminuição do SRAA não decorre de alterações transcricionais, mas sim pós-traducionais. De facto, as alterações observadas afetam principalmente os transportadores tubulares, mostrando desfosforilação de NKCC2 (co-transportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ no ramo ascendente da alça de Henle) e de NCC (co-transportador de Na^+/Cl^- do túbulo contornado distal), bem como um remodelamento nefrónico e uma desregulação da osmorregulação. Isto conduz a uma diminuição da diurese e da natriurese, induzindo intolerância ortostática no regresso à Terra (89).

Diante destes dados, observa-se que a modificação do sistema renina-angiotensina-aldosterona não se deve a uma diminuição da expressão de angiotensinogénio (AGT), da enzima conversora de angiotensina (ACE) ou do receptor AT1, mas sim a uma reprogramação pós-traducional dos túbulos renais.

B. Sistema ósseo

Em condições de microgravidade, observa-se uma ausência de cargas mecânicas, bem como uma exposição à radiação cósmica. Estas condições particulares conduzem a um desequilíbrio significativo na remodelação óssea. Tal facto manifesta-se por uma perda significativa de densidade mineral, decorrente principalmente da sobre-regulação da reabsorção óssea e da inibição da formação de novo tecido.

1. Sobre-ativação dos genes da reabsorção óssea

A exposição à microgravidade reduz completamente as cargas mecânicas, provocando, assim, uma alteração no remodelamento ósseo. De facto, vários estudos demonstraram uma sobre-regulação de genes relacionados com a atividade osteoclástica, induzindo uma maior reabsorção óssea.

Vários genes estão envolvidos, tais como os que codificam as seguintes proteínas:

- Catepsina K, que é uma enzima proteolítica dos osteoclastos, indispensável para a degradação durante a reabsorção;
- MMP9 (Matrix Metalloproteinase-9), envolvida na degradação da matriz extracelular;
- CLC7 (Chloride Channel 7), que é um canal do ião cloro, fundamental para a acidificação da lacuna de reabsorção, durante o processo em que osteoclastos dissolvem a matriz óssea mineralizada;
- Integrina $\beta 3$, que desempenha um papel essencial na adesão dos osteoclastos à superfície óssea.

Para complementar estas observações, os cientistas enviaram culturas de osteoclastos para o espaço durante 4 a 10 dias na missão FOTON M3. Assim, foi observada uma maior expressão dos genes que expressam as proteínas anteriormente citadas (Figura 20) (90).

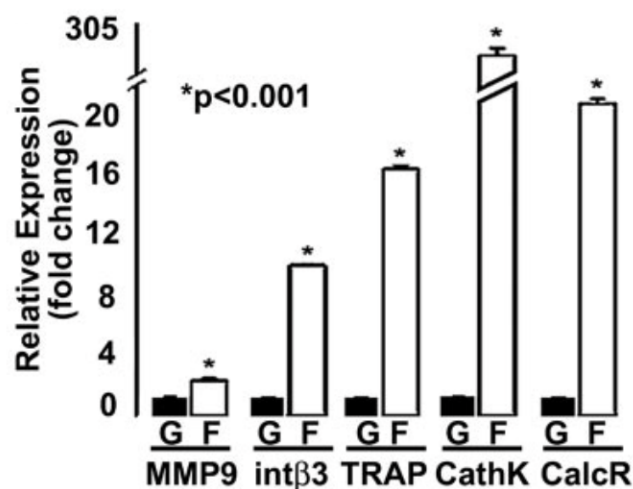


Figura 20: Aumento da expressão gênica dos marcadores osteoclásticos em microgravidade, retirado de Tamma et al. (90)

Além da microgravidade existem outros fatores que também desempenham um papel importante na reabsorção óssea. Na Terra, o ser humano é protegido pela atmosfera, que filtra as radiações ionizantes cósmicas. No entanto, no espaço, essa proteção não existe e os astronautas estão expostos a radiações ionizantes de alta energia, compostas por uma mistura de prótons, núcleos pesados e partículas alfa, representando assim um fator agravante importante para a desmineralização e perda óssea.

Essas radiações têm efeitos deletérios sobre a síntese óssea desde os primeiros dias de exposição. Elas inibem a proliferação e a síntese de osteoblastos e favorecem a diferenciação celular de osteócitos em osteoclastos, levando a um aumento da reabsorção óssea (91).

Um estudo realizado em ratos demonstrou uma diminuição no número de osteoblastos em relação direta com a redução da expressão do gene Runx2, que expressa um marcador da diferenciação osteoblástica. Paralelamente, observou-se um aumento da expressão do gene que codifica a Fosfatase Ácida Resistente ao Tartarato (TRAP), que é um marcador da atividade osteoclástica, permitindo assim verificar um aumento tanto no número quanto na atividade dos osteoclastos logo nas primeiras 24 horas de exposição (Figura 21) (92).

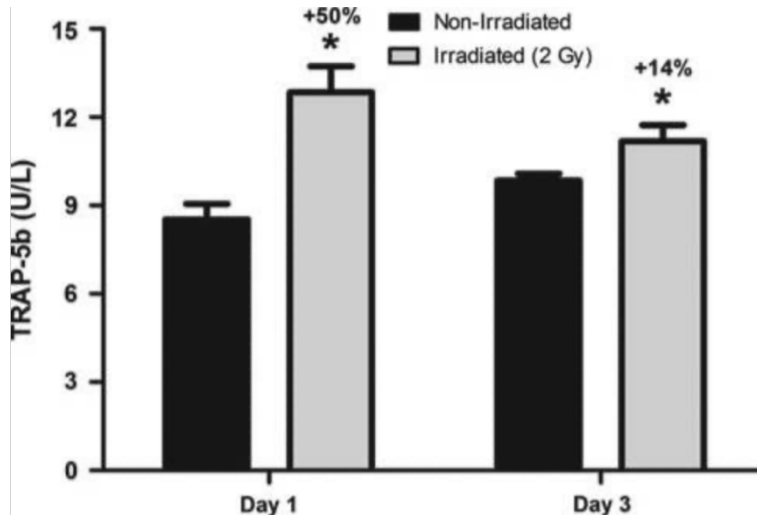


Figura 21: Comparação da taxa de TRAP, marcador osteoclástico, em função da exposição à radiação ou não, retirado de Willey et al. (92)

Noutro estudo, os cientistas evidenciaram um aumento da expressão do gene que codifica o Ligando do Ativador do Recetor do Fator Nuclear Kappa-B (RANKL) na medula óssea, atingindo este ligando um valor 9,2 vezes superior ao normal, apenas 3 dias após a exposição a radiações ionizantes (Figura 22) (93).

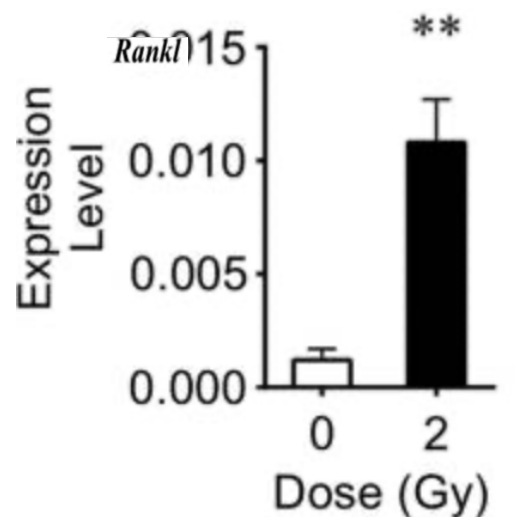


Figura 22: Comparação do nível de RANKL em função da exposição ou não à radiação, retirado de Alwood et al. (93)

Em resumo, o ambiente espacial, com radiações cósmicas e ausência de gravidade, levando à perda de cargas mecânicas, vai causar uma desregulação da síntese óssea ao contribuir para a diferenciação dos osteoclastos. Este meio induz uma superexpressão dos genes pró-osteoclastos, uma ativação da via NF- κ B, mas também a inibição da via Wnt/ β -catenina com o aumento da esclerostina.

As radiações cósmicas, por sua vez, induzem uma superexpressão dos genes responsáveis pela diferenciação dos osteoclastos, favorecendo assim a reabsorção óssea.

Observa-se, portanto, um efeito sinérgico entre a exposição tanto à microgravidade quanto às radiações cósmicas (94).

2. Ativação da via NF- κ B

Em condições terrestres, o NF- κ B (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) é um fator de transcrição envolvido em várias vias fisiológicas e permite a regulação da imunidade, da inflamação, da sobrevivência celular e do remodelamento ósseo. Ele também desempenha um papel chave na diferenciação e ativação dos osteoclastos. De facto, em resposta a certos sinais, como o RANKL, o NF- κ B é ativado nos precursores osteoclásticos, onde inicia a transcrição dos genes necessários à atividade osteoclástica (95).

Em condições de microgravidade, observa-se uma ativação prolongada do NF- κ B, particularmente nas células envolvidas no remodelamento ósseo. Esta ativação é uma causa importante do desequilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea. De facto, um estudo realizado durante um voo de curta duração de 12 a 16 dias, mostrou em 10 indivíduos um aumento de cerca de 500% do fator NF- κ B em comparação com o grupo controlo, que permaneceu na Terra (Figura 23) (96).

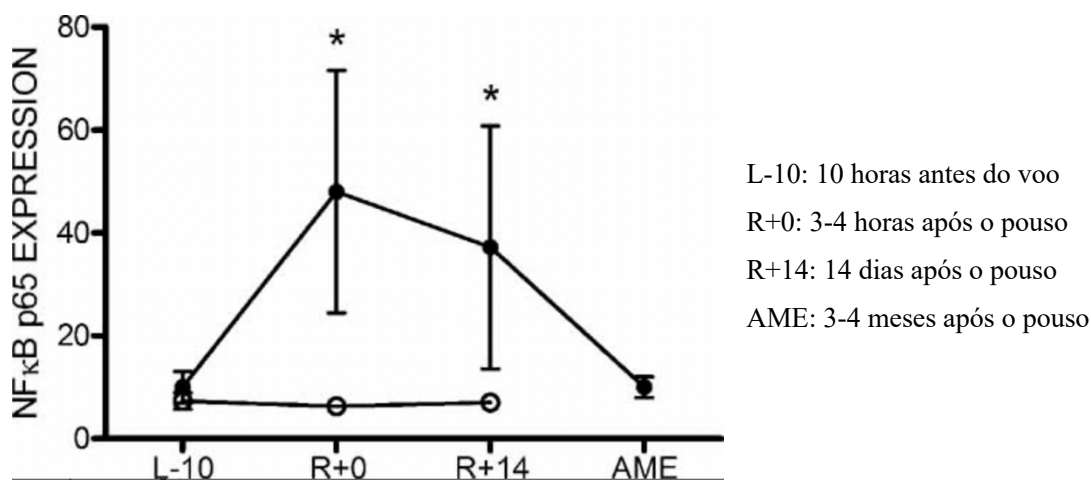


Figura 23: Expressão do fator NF- κ B p65 dos membros da tripulação e do grupo controle, retirado de Zwart et al. (96)

Esta superativação do fator NF- κ B favorece assim a diferenciação osteoclástica e, portanto, a reabsorção do tecido ósseo.

3. Papel inibitório da esclerostina

Um dos principais inibidores da formação óssea é a esclerostina. Esta glicoproteína, codificada pelo gene *SOST*, é principalmente produzida nos osteócitos maduros, desempenhando um papel inibitório na formação óssea e no direcionamento da via Wnt/ β -catenina, responsável pela diferenciação dos osteoblastos. A esclerostina liga-se aos correceptores LRP5/6 na superfície das células osteoprogenitoras e bloqueia o recetor Wnt, bloqueando assim a concentração nuclear de β -catenina no núcleo. Isto vai reduzir a transcrição de numerosos genes osteogénicos, tais como *RUNX2*, *Osterix* ou *Osteocalcin*, diminuindo assim a maturação dos osteoblastos (97).

Durante a exposição à microgravidade, alguns estudos demonstraram um aumento significativo do nível de esclerostina. Esta sobreexpressão inibe, portanto, a formação óssea e acentua o desequilíbrio entre síntese e reabsorção óssea.

A esclerostina tem assim uma ação dupla. Num primeiro momento, retarda a diferenciação dos osteoblastos, ao inibir a via Wnt/ β -catenina, o que vai indiretamente favorecer a atividade osteoclástica, limitando a formação óssea.

Um estudo realizado por Belavy et al. em 24 sujeitos deitados em repouso ou *6-degree Head Down Tilt* (HDT) demonstrou que, na ausência de carga mecânica, a expressão de esclerostina aumenta, retardando assim a diferenciação e a atividade dos osteoblastos (Figura 24) (98).

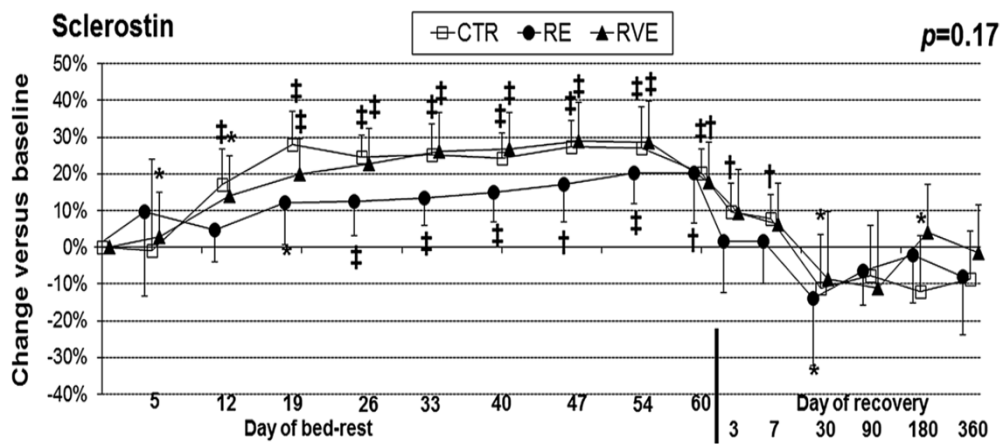


Figura 24: Expressão do fator NF-kB p65 dos membros da tripulação e do grupo controle, retirado de Belavy et al. (98)

C. Atrofia muscular

Em microgravidade, o sistema muscular é um dos sistemas mais afetados do corpo humano. Na ausência de cargas mecânicas, ele sofre uma reprogramação génica ativando atrofia muscular, um remodelamento do acoplamento excitação-contração, bem como uma transição das fibras lentas para fibras mais rápidas.

1. Reprogramação do transcriptoma muscular

Após a perda de carga mecânica, observa-se ao nível muscular uma reprogramação transcricional. De facto, machos de camundongos foram enviados por 30 dias no biossatélite BION-M1 para estudar o efeito da microgravidade no genoma do músculo sóleo. Os investigadores observaram uma perda significativa de 21,9% da massa desse músculo em comparação com o grupo controle que permaneceu na Terra. Ao nível transcricional, o sóleo apresentou uma diferenciação de expressão de 680 genes (334 regulados positivamente e 346 regulados negativamente) contra 72 (52 regulados positivamente e 20 regulados negativamente) no músculo Extensor Digitorum Longus (EDL), que é um músculo de fibra rápida (tipo II), utilizado como comparativo não antigravitacional em relação ao sóleo, que é um músculo de fibra lenta (tipo I). Esse número elevado de genes regulados no sóleo demonstra que a microgravidade afeta significativamente a expressão dos genes musculares do membro inferior (99).

Do ponto de vista mitogénico, observa-se um aumento do fator de regulação mitogénica das fibras adultas, MRF4/Myf6. Isso provoca uma reabertura dos programas de diferenciação no músculo sóleo. Assim, as fibras já existentes são remodeladas e uma reorganização do citoesqueleto é observada. Na ausência de gravidade, o músculo não é tão solicitado. Ele atrofia e desloca-se para um perfil mais rápido e glicolítico, diminuindo o tamanho das fibras e a resistência. Esses fatores mitogénicos participam então da regulação da expressão génica em microgravidade (99).

Observa-se também uma modificação dos genes envolvidos na excitabilidade muscular, nomeadamente uma diminuição da expressão do gene *Kcnma1*, que codifica uma subunidade do canal de potássio ativado por Ca^{2+} (chamado canal BK), no sóleo. Esse gene é principalmente conhecido por estar envolvido na modulação do músculo esquelético. Essa diminuição sugere um remodelamento da dinâmica de excitabilidade membranar das fibras, provocando repercussões no acoplamento excitação-contração.

Os estudos que decorreram na missão BION-M1 também demonstraram um aumento de várias quimiocinas, o que pode estar associado ao catabolismo muscular induzido pela microgravidade. No entanto, isso permanece apenas em nível hipotético (99).

2. Vias IGF-1/PI3K/Akt e atrogénicas

Na ausência de carga mecânica, observa-se uma diminuição da via de sinalização IGF-1/PI3K/Akt. De facto, os cientistas demonstraram, por meio de um sistema de cultura celular rotativa (RCCS), uma queda na taxa da proteína quinase Akt, que desempenha um papel importante na regulação da síntese e degradação das proteínas musculares. Essa diminuição ativa os fatores de transcrição FOXO, que promovem a expressão de genes envolvidos na degradação das proteínas contráteis. Esses fatores de transcrição permitem a indução transcricional de genes catabólicos, chamados atrogénicos, do eixo ubiquitina-proteassoma, como Atrogin-1 e MuRF1.

Assim, quando a taxa de Akt diminui, a expressão de FOXO aumenta e ativa Atrogin-1, provocando atrofia das fibras musculares. Em condições normais, no entanto, Akt reprime a expressão de Atrogin-1, impedindo a atrofia muscular (100).

Em 2016, a missão MHU-1 enviou camundongos por 35 dias à ISS. Os cientistas os dividiram em dois grupos distintos. Um grupo em microgravidade (MG) e outro submetido a 1g artificial (AG), por meio de uma centrífuga a bordo.

O grupo em gravidade artificial permitiu evitar todos os vieses de comparação que poderiam existir no grupo controle mantido no solo. Assim, os grupos MG e AG compartilharam as mesmas condições de voo, como radiações cósmicas, confinamento, etc. Os investigadores observaram que os ratos expostos à gravidade artificial não apresentaram alterações na massa muscular, tipo de fibra muscular e no transcriptoma no sóleo. O grupo em microgravidade, por sua vez, apresentou uma modulação do seu transcriptoma com 1720 genes diferenciados. Os investigadores demonstraram que a gravidade artificial impediu a alteração da expressão de genes relacionados com a atrofia muscular, incluindo o gene *Cacng1*. De facto, a superexpressão deste gene reduz o diâmetro dos miócitos *in vitro* e das fibras musculares *in vivo*, tendo os autores do estudo validado o seu papel funcional. Um segundo mecanismo de atrofia está relacionado com

a expressão do gene FOXO3, que está igualmente envolvido na diminuição do diâmetro dos miócitos (101).

Assim, observa-se dois mecanismos complementares levando à diminuição do diâmetro das fibras musculares. Por um lado, a sinalização cálcica via *Cacng1* e, por outro, a atrofia transcricional via FOXO. Na ausência de cargas mecânicas são reprogramados genes e recalibrados os canais de cálcio para que o músculo se adapte a essa mudança.

3. Alterações na miosina

Em microgravidade, os músculos dos membros inferiores reconfiguram-se, pois não necessitam de um motor resistente que consome muita energia. Vários trabalhos mostram que o processo contrátil se reconfigura para um fenótipo mais rápido e glicolítico.

Após 30 dias de voo, durante a missão BION-M1, os cientistas demonstraram, por imunofluorescência, uma diminuição no percentual de fibras MyHC I (cadeia pesada de miosina das fibras tipo I, lentas e resistentes) e um aumento das fibras MyHC II (miosina das fibras tipo IIa, rápidas e oxidativas).

Esses resultados foram confirmados por observações histológicas em camundongos, mostrando uma superexpressão de MyH4, miosina das fibras tipo IIb, muito rápidas e glicolíticas, evidenciando a mudança do tipo de fibra, de lenta para rápida. Esses dados confirmam a reprogramação global das miofibrilas durante a exposição prolongada à microgravidade.

No entanto, a limitação dessas observações é que MYH4 é abundante em camundongos, mas quase ausente em humanos adultos. Por outras palavras, o aumento de MyH4 em camundongos demonstra a modulação das fibras de lentas e oxidativas para rápidas e glicolíticas, mas isso não se extrapola diretamente para o modelo humano (102).

Por essa razão, outras experiências foram realizadas para confirmar esses resultados em humanos.

Trabalhos adicionais confirmam uma reconfiguração metabólica devido à diminuição dos co-ativadores da biogénese mitocondrial e da oxidação, PPARGC1A (ou PGC-1 α) e PPARGC1B (ou PGC-1 β), bem como PPAR α , responsável pela ativação dos genes de oxidação de ácidos gordos.

Durante a missão BION-M1, observou-se no sóleo uma diminuição de PGC-1 β e de PPAR α (102).

Outra missão espacial, STS-108, mostrou no gastrocnémio uma redução de PGC-1 α e PPAR α (103).

Esses resultados indicam uma diminuição do número de mitocôndrias funcionais e das enzimas de oxidação lipídica, evidenciando uma transição para a glicólise.

A ativação de PGC-1 α/β depende de CaMK, quinase dependente do sistema Ca²⁺/calmodulina, e de AMPK, sensor energético celular sensível ao stress. Em microgravidade, a diminuição dos sinais de Ca²⁺ e a baixa carga metabólica desativam os co-ativadores PGC-1, provocando redução da manutenção mitocondrial e oxidativa, favorecendo fibras glicolíticas menos resistentes.

Esses resultados demonstram, portanto, um recuo transcricional do sistema muscular, passando de fibras tipo I, lentas, resistentes e oxidativas, para fibras tipo II, rápidas e glicolíticas, quando o músculo tem poucas exigências em microgravidade (104).

Resumindo, em microgravidade, os músculos dos membros inferiores não precisam funcionar tanto quanto na Terra e reprogramam a sua expressão génica. Observa-se um aumento da expressão dos genes catabólicos, com FOXO induzindo Atrogin-1 ou MuRF1, e uma diminuição da manutenção mitocondrial por perturbação dos sinais de Ca²⁺, alterando o acoplamento excitação-contração.

Essa tríade leva a um remodelamento das fibras de tipo I, lentas e oxidativas, para fibras de tipo II, rápidas e glicolíticas.

No entanto, verificou-se que a gravidade artificial a 1g previne a maior parte dessas alterações, evidenciando a sensibilidade do sistema muscular à ausência de gravidade.

D. Modificações (epi)genéticas do sistema hematopoiético

A microgravidade e o ambiente espacial induzem estresse oxidativo mitocondrial, ativando várias vias, como ATM/ATR–p53–p21, levando a um retardamento da transição G1/S e aumento da apoptose das HSPC.

Observam-se também ajustes transcricionais dos fatores eritroides, como GATA-1, TAL1 e KLF, comprometendo a eritropoiese e contribuindo para a anemia espacial.

1. Proliferação retardada e reprogramação transcricional

A exposição à microgravidade leva a uma diminuição da proliferação das células-tronco e progenitoras hematopoéticas (HSPC). Essa redução observa-se através de uma regulação negativa coordenada do eixo KIT–RAS/cAMP–CREB, uma via que transforma um sinal extracelular numa resposta transcricional.

Esse atraso na proliferação das HSPC foi evidenciado por técnicas de sequenciamento, permitindo medir a expressão de todos os mRNAs de uma célula ou tecido, tanto em voo real quanto em microgravidade simulada.

Essa via é essencial para o controle dos genes do ciclo celular e para a sobrevivência celular. Um estudo foi realizado para determinar se a diminuição da proliferação das HSPC resultava de um bloqueio do ciclo celular ou da indução da apoptose.

As células foram cultivadas durante 12 dias e observou-se que as HSPC expostas à microgravidade simulada apresentavam acúmulo aumentado na fase G0/G1, com redução das células na fase S, em comparação com culturas em gravidade normal.

Também foi observada uma importante elevação do número de células apoptóticas.

Conclui-se, portanto, que a microgravidade simulada limita a proliferação das HSPC por um mecanismo duplo, associando o retardamento da progressão do ciclo celular ao aumento da morte celular programada (Figura 25 e 26) (105).

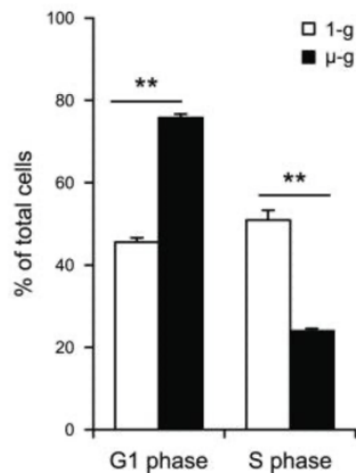


Figura 25: Proporção de HSPC nas fases G1 e S após 12 dias de cultura em condições normais (1-g) e de microgravidade simulada (μ -g), retirado e adaptado de Wang et al. (105)

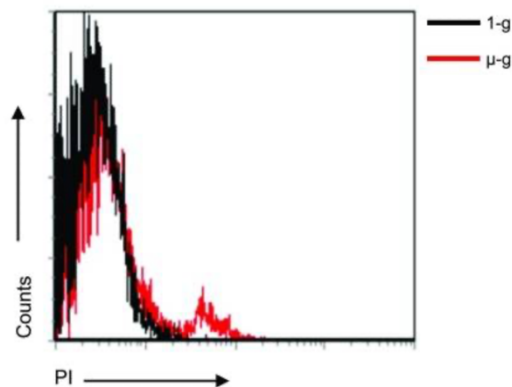


Figura 26: Apoptose das HSPC cultivadas sob gravidade normal (1-g) e microgravidade simulada (μ -g) durante 12 dias, retirado de Wang et al. (105)

Observações semelhantes em HSPC humanas enviadas ao espaço confirmam uma alteração na proliferação e na diferenciação. Cientistas enviaram culturas in vitro de células CD34⁺ durante as missões espaciais STS-63 (Discovery) e STS-69 (Endeavour). Com isso, foi possível observar uma redução marcada no número de progenitores mieloides e eritroides, acompanhada por um aumento de macrófagos diferenciados. Estes resultados mostram que a microgravidade perturba tanto a hematopoiese quanto a eritropoiese, demonstrando assim uma sensibilidade às alterações gravitacionais (106).

2. Regulação dos fatores de transcrição eritroides

A nível genético, a eritropoiese é regulada por fatores de transcrição como GATA-1, TAL1/SCL e KLF1. Estes fatores desempenham um papel importante na expressão de genes-chave envolvidos na produção de hemoglobina, no recetor da eritropoietina (EPOR) e no metabolismo do ferro. Diversos estudos e resultados, tanto de astronautas quanto de modelos terrestres, indicam modificações transcricionais, como uma regulação negativa destes fatores (107).

Em animais, numerosos estudos evidenciam um impacto negativo da microgravidade na regulação eritroide. Estudos a bordo da ISS em camundongos mostram que uma exposição prolongada à microgravidade simulada é acompanhada de uma regulação negativa da expressão de GATA-1, regulador da eritropoiese, e de TAL1, regulador da diferenciação e maturação dos glóbulos vermelhos, na medula óssea, retardando a diferenciação dos progenitores eritroides e empobrecendo o sistema hematopoético.

De forma semelhante, em missões de longa duração, como BION-M1, foi observada uma redução significativa das colônias eritroides após 30 dias de voo.

Estas observações refletem um retardamento da eritropoiese e da maturação dos glóbulos vermelhos, contribuindo assim para a anemia espacial (108).

Estes processos podem ser afetados quer pela microgravidade quer por outros fatores, pois o ambiente espacial, é diferente do ambiente terrestre devido à microgravidade e às radiações ionizantes, as quais aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (109). Este excesso de ROS desencadeia um stress oxidativo que ativa as quinases ATM/ATR (110), promovendo a paragem do ciclo celular e a ativação dos mecanismos de reparação. A proteína p53, um fator de transcrição da resposta ao stress, é ativada e, por sua vez induz a expressão de p21, resultando na interrupção da progressão da fase G1/S (111). Esta cascata celular ativa o eixo pró-apoptótico intrínseco BAX/BAK, libertando o citocromo C, que ativa as caspases 9 e 3, proteases iniciadoras da apoptose. Em paralelo, observa-se uma diminuição dos fatores anti-apoptóticos BCL-2/BCL-XL, traduzindo um aumento da mortalidade dos progenitores eritroides (112).

Os progenitores eritroides são particularmente vulneráveis devido a vários fatores:

- O metabolismo do heme e do ferro liberta ROS, potenciando os danos oxidativos (113).
- A ativação de FOXO, fatores de transcrição que podem favorecer a apoptose, e das MAPKs de stress, quinases ativadas pelos ROS e pelo stress modulando a apoptose, como p38 ou JNK, promovem a paragem do ciclo celular e a apoptose em detrimento da diferenciação eritroide (114).

As observações demonstram, portanto, um retardamento da eritropoiese e uma anemia espacial.

Assim, a médio prazo, estas condições reduzem o potencial regenerativo das HSPC e mostram características de envelhecimento acelerado. Observações recentes in vivo em humanos em órbita e ex vivo em HSPC humanas confirmam estes resultados: aumento dos marcadores de dano, retardamento G1/S, aumento da apoptose e alterações transcricionais dos módulos eritroides, com compensação parcial apenas após o retorno.

E. Imunologia

Em microgravidade, o sistema imunitário sofre uma reprogramação genética rápida, afetando tanto o compartimento linfocitário quanto o mieloide. Estudos em humanos demonstram o impacto significativo da ausência de gravidade sobre a função imunológica.

1. Linfócitos T

O ambiente espacial reprime de forma robusta os genes de ativação precoce das células T. De acordo com estudos realizados tanto em voo real quanto em microgravidade simulada, observa-se que a expressão de IL2 (citocina produzida pelos linfócitos T CD4⁺ ativados), IL2R α /CD25 (subunidade α do receptor de IL-2) e IFN γ (citocina ativadora de macrófagos) diminui nas fases iniciais da ativação, com validação por qPCR, método que

permite quantificar a expressão gênica de um ácido nucleico durante a amplificação por PCR, através de um sinal fluorescente (Figura 27).

Esta assinatura traduz uma falha na indução transcricional nas primeiras horas de ativação das células T (63).

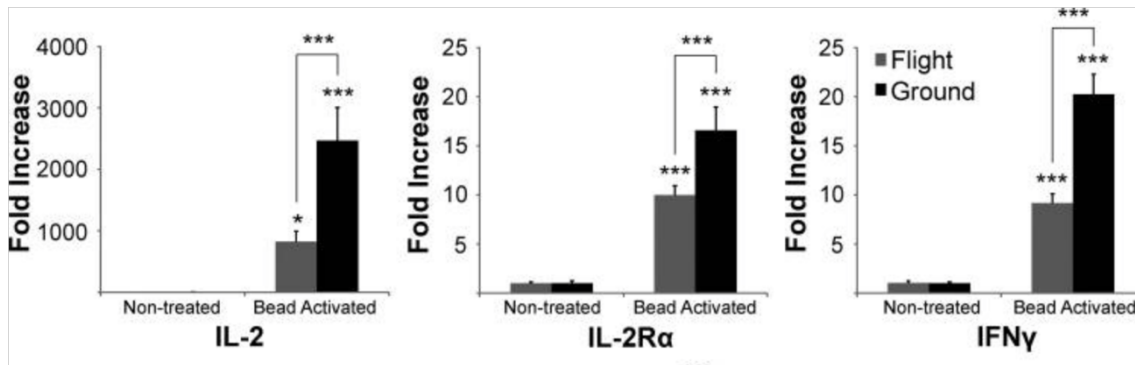


Figura 27: Comparação da expressão gênica de IL-2, IL-2Rα e IFN-γ entre voo espacial e grupo controle, retirado de Martinez et al. (63)

2. Leucócitos e macrófagos

Ao nível da linhagem mieloide, a microgravidade, seja real ou simulada, retarda fortemente o desenvolvimento dos macrófagos e reprograma o seu perfil de expressão através da via RAS/ERK/NF-κB, com consequências na adesão, migração e produção de citocinas. De facto, um estudo permitiu aos cientistas observar uma regulação negativa dos genes desta via.

A ativação farmacológica de ERK (quinase terminal da via) ou de NF-κB (fator de transcrição central da inflamação e da sobrevivência celular) compensa parcialmente esta diminuição da diferenciação de macrófagos, indicando que a supressão desta via constitui um ponto crítico dos efeitos da microgravidade na hematopoiese monócito-macrófago (115).

No ser humano, estudos realizados a bordo da ISS durante missões de longa duração (4-6 meses), mostram que a exposição à microgravidade é acompanhada de uma diminuição da expressão de numerosos genes de ativação imunológica, seguida de um

aumento após a aterragem. Estes resultados indicam que a gravidade modula diretamente a resposta génica dos leucócitos e que estas alterações são em grande parte reversíveis a nível transcriptómico (119).

Estudos de controlo realizados em imersão seca, ou seja, em microgravidade simulada, confirmam esta modulação. Os cientistas observaram então uma reprogramação rápida da expressão dos genes T-dependentes, incluindo a redução dos marcadores de ativação, tais como IL-2/IL-2R e IL-7R, durante a exposição, seguida de um aumento destes mesmos marcadores após o fim do protocolo (117).

No seguimento destes estudos, o conjunto dos resultados mostra uma verdadeira impressão genética, em que a redução de IL2/IL2RA/IFNG, a nível dos linfócitos T, e a reprogramação RAS–ERK–NF- κ B, a nível mieloide, explicam uma repressão dos genes de ativação imunológica.

No entanto, o retorno a 1 g permite inverter rapidamente parte das alterações de expressão, demonstrando assim o papel principal da ausência de gravidade na regulação génica imunológica.

Resumindo, à luz de todos estes dados reunidos, observa-se que a microgravidade não induz mutações significativas no corpo humano. Ela atua principalmente reprogramando a expressão de determinados genes. Estas alterações evidenciam uma adaptação clara do corpo humano à exposição à microgravidade, demonstrando uma regulação da expressão génica parcialmente reversível.

No que diz respeito à administração de medicamentos, as variações (epi)genéticas nos astronautas podem modificar a expressão de enzimas envolvidas no metabolismo de medicamentos, como por exemplo as do sistema citocromo P450 (CYP), impactando diretamente na eficácia e segurança dos tratamentos.

Os genes que codificam enzimas do sistema CYP, apresentam polimorfismos que afetam a capacidade de metabolização dos medicamentos. Esses polimorfismos podem classificar os indivíduos como metabolizadores ultrarrápidos, extensivos, intermediários ou pobres, influenciando a concentração plasmática dos fármacos e o risco de efeitos adversos ou falha terapêutica (118).

Além das variações genéticas, modificações epigenéticas como metilação do DNA, alterações em histonas e regulação por miRNAs também afetam a expressão de genes envolvidos na metabolização de medicamentos. Essas alterações podem ser induzidas por fatores ambientais, incluindo o ambiente espacial, e têm sido associadas a mudanças na resposta terapêutica, sendo que podem modificar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos, Isso pode implicar na necessidade de ajustar as doses e formulações para garantir eficácia e segurança (119).

Ainda ao nível da genética, a identificação e exploração de genes protetores surgem como uma estratégia promissora para mitigar efeitos adversos e personalizar intervenções médicas (120).

A variabilidade genética entre indivíduos influencia a resposta ao ambiente espacial e à farmacoterapia, pelo que a farmacogenômica, com base no perfil genético individual dos astronautas, pode constituir uma estratégia promissora para personalizar a terapia medicamentosa, conduzindo a uma maior eficácia e à redução de efeitos adversos.

Tais abordagens visam aumentar a resistência dos astronautas às condições extremas do espaço, promovendo segurança e desempenho em missões interplanetárias.

III. Conclusão

A análise das diferentes investigações conduzidas ao longo deste trabalho evidencia a amplitude das adaptações induzidas pela microgravidade e o seu impacto na fisiologia e biologia molecular humanas. Os sistemas cardiovascular, musculoesquelético, hematopoético e imunológico sofrem modificações rápidas e profundas, refletindo a capacidade adaptativa do corpo humano, mas também expõem os astronautas a um risco aumentado de complicações médicas, particularmente no retorno à Terra. A hipovolemia, a intolerância ortostática, a perda óssea, a atrofia muscular, a anemia espacial e a reativação viral revelam uma verdadeira regulação do organismo, que deve ser considerada em futuras missões espaciais.

Para além das alterações fisiológicas, os dados transcriptômicos, genômicos e epigenômicos confirmam uma reprogramação da expressão génica sob microgravidade. As vias PI3K/Akt/mTOR, NF- κ B, MAPK, Wnt/ β -catenina e FOXO surgem como alvos principais desta regulação. Fenómenos epigenéticos, como a metilação do ADN, a acetilação e desacetilação das histonas, bem como a regulação por microARN, traduzem uma regulação reversível da expressão génica. A exposição às radiações cósmicas atua como fator agravante, intensificando o stress oxidativo e acelerando o envelhecimento celular.

O acompanhamento biológico e a implementação de contramedidas farmacológicas e não farmacológicas, como exercício físico ou gravidade artificial, revelam-se essenciais para garantir a eficácia terapêutica em órbita ou durante missões interplanetárias.

No que diz respeito às medidas farmacológicas há que ter em conta que as alterações fisiológicas, metabólicas e genéticas que resultam da exposição ao ambiente espacial, também têm repercussões na gestão de fármacos. Essas modificações vão influenciar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, bem como a sua eficácia e segurança. Particularmente, mudanças a nível do metabolismo podem implicar ajustes nos tratamentos medicamentosos administrados aos astronautas, na adaptação das posologias em função das particularidades de cada astronauta. Por outro lado, há que considerar também a possibilidade de ser necessário adaptar-se a forma de administração,

pois por exemplo, comprimidos podem ter uma desintegração com características diferentes das observadas na Terra. Outro aspeto importante é a estabilidade dos fármacos, pois muitos medicamentos degradam-se mais rapidamente fora da Terra.

Na perspetiva de futuras explorações lunares e marcianas, a integração destes conhecimentos constitui um desafio estratégico. O desenvolvimento de protocolos médicos adaptados, de sistemas de monitorização fisiológica e de tratamentos personalizados impõe-se como uma necessidade. O avanço da medicina espacial e da farmacologia personalizada, suportado por abordagens multi-ómicas e biotecnologias, permitirá não apenas proteger a saúde dos astronautas, mas também enriquecer o nosso conhecimento sobre a resiliência e plasticidade do corpo humano.

Em definitivo, o estudo das alterações fisiológicas, genéticas e epigenéticas induzidas pela microgravidade não se limita à conquista espacial. Constitui também um modelo único para compreender os mecanismos fundamentais da adaptação humana a ambientes extremos.

Assim, a farmacologia espacial revela-se não apenas como uma ciência do espaço, mas também como uma disciplina emergente ao serviço da humanidade como um todo.

Bibliographie

1. Sara E. How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space ? 2020; <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1746763>
2. Alan H, Laurence V. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. 2016; <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00935.2015>
3. Elena T, Tatiana S, Dimitry S, Ilya R, Inessa K. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. 2019; <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00284>
4. Emily N, Lealem M, Jerry M. Microgravity-Induced Fluid Shift and Ophthalmic Changes. 2014; <https://doi.org/10.3390/life4040621>
5. Annemarie G, Edgar S, Petra L, Lakshmi P, Hartmut D. Physiological, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Changes in Space. 2013; <https://doi.org/10.1177/0091270004267193>
6. Giuliano N, Sergio B, Ludwik M, Giuseppina M, Gastone N. Simulated microgravity impairs aldosterone secretion in rats: possible involvement of adrenomedullin. 2002; <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00099.2002>
7. Michel P, Xiao M, Denise B, Karen J, Louis S, Virginia F, Ted B, Robert M, Daila G. Is spaceflight-induced immune dysfunction linked to systemic changes in metabolism ? 2017; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174174>
8. André D, Sachin P, David R. Plasma and Blood Volume in Space. 2007; <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318065b89b>
9. Convertino Victor A. Clinical aspects of the control of plasma volume at microgravity and during return to one gravity. 1996; https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/1996/10000/clinical_aspects_of_the_control_of_plasma_volume.3.3.aspx (acecido em 18/05/25)
10. Jacques-Olivier F, Ana de H, Kathryn Z, Guillemette GK, Claude G. Altered Venous Function during Long-Duration Spaceflights. 2017; <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00694>
11. NASA. Houston, Texas, USA. Cardiac and Vascular Responses to Thigh Cuffs and Respiratory Maneuvers on Crewmembers of the International Space Station. 2011; disponível no : <https://ntrs.nasa.gov/api/citations/20110010986/downloads/20110010986.pdf>
12. Jacques-Olivier F, Ana de H, Kathryn Z, Guillemette GK, Claude G. Altered Venous Function during Long-Duration Spaceflights. 2017; <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00694>
13. Dwain E, John H, Larry B, Troy B, Andrew T, Ross G. Human vagal baroreflex mechanisms in space. 2010; <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.186650>
14. Peter N, Ali A, Morten D, Niels C. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight. 2015; <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284869>
15. Iqbal H, Rehmat U, Bharti S, Parvinder K, Mahendra K, Rohan R, Maria F, Amin M, Jahanzeb M. Cardiovascular effects of long-duration space flight. 2024; <https://doi.org/10.1002/hsr2.2305>
16. Peter J, Moritz M, Richard R, Lukas M, Michael L, Jens J, Stephan B, Jens T, Ulrich L, Christian J. How spaceflight challenges human cardiovascular health. 2022; <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac029>

17. Wouter W, John H, John K. Orthostatic intolerance after space flight. 2002; <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013372>
18. Benjamin L, James P, Andrew E, James C, Julie Z, André D, Italo B, Chester R, Michael S, Satoshi I, Mitsuru S, Yoshiki S, Tadaaki M, Rong Z, Kenichi I, Lynda L, Jay B, William C, Friedhelm B, David R, Dwain E, Gunnar B. Human muscle sympathetic neural and haemodynamic. 2002; <https://doi.org/10.1013/jphysiol.2001.012575>
19. Janice M, PHD, Carlos R, Sondra P, Ary G, Michael Z. Marked Exacerbation of Orthostatic Intolerance After Long- vs. Short-Duration Spaceflight in Veteran Astronauts. 2001; <https://doi.org/10.1097/00006842-200111000-00003>
20. Joey M, Taylor G, Georgina SD, Andrew L. The effects of microgravity on bone structure and function. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41526-022-00194-8>
21. Elizabeth B, Natalya D, Chialing L, Joshua A, Ruksana Y, Piero P, Ruth G, Brendan B, Eduardo A. Microgravity Induces Pelvic Bone Loss through Osteoclastic Activity, Osteocytic Osteolysis, and Osteoblastic Cell Cycle Inhibition by CDKN1a/p21. 2013; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061372>
22. Scott S, Meryl W, Kimberly O'B, Boris M, Irina L, Steven A, Janis D-S, Victor O, Linda S. Bone Markers, Calcium Metabolism, and Calcium Kinetics During Extended-Duration Space Flight on the Mir Space Station. 2009; <https://doi.org/10.1359/JBMR.041105>
23. Scott S, Meryl W, Boris M, Irina L, Laurence N, Steven A, Elena T, Chih-Yu S, Jeannie N, Janis D-S, Barbara R, Helen L. Calcium metabolism before, during, and after a 3-mo spaceflight: kinetic and biochemical changes. 1999; <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.1.R1>
24. Yukiko W, Hiroshi O, Koh M, Chiharu S, Masao F, Kenjiro K, Jörn R, Dieter F, Toshio M, Toshitaka N. Intravenous Pamidronate Prevents Femoral Bone Loss and Renal Stone Formation During 90-Day Bed Rest. 2009; <https://doi.org/10.1359/JBMR.040811>
25. NASA Johnson Space Center. CALCIUM KINETICS DURING LONG-DURATION SPACE FLIGHT. 1999; disponible no : <https://ntrs.nasa.gov/api/citations/20110000665/downloads/20110000665.pdf>
26. A. Zittermann, M. Heer, A. Caillot-Augusso, P. Rettberg, K. Scheld, C. Drummer, C. Alexandre, G. Horneck, D. Vorobiev, P. Stehle. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by a stable strontium test. 2008; <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00682.x>
27. John S. Special Issue : The Actin-Myosin Interaction in Muscle: Background and Overview. 2019; <https://doi.org/10.3390/ijms20225715>
28. Tadashi Y, Patrice D. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. 2020; <https://doi.org/10.3390/cells9091970>
29. XiangSheng P, Peng Z, XiaoPing C, WenMing L. Ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle atrophy. 2023; <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1289537>
30. XiangSheng P, Peng Z, XiaoPing C, WenMing L. Ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle atrophy. 2023; <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1289537>
31. AeJin J, Yoon Jae K, Min Hyuk L, Haeri L, Kumhee N, Byung-Hak K, Jin Woong C, Chung-Hyun C, Sungwan K, Sang-Kyu Y. Microgravity induces autophagy via mitochondrial dysfunction in human Hodgkin's lymphoma cells. 2018; <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32965-3>
32. Wang Y, Pessin JE. Mechanisms for fiber-type specificity of skeletal muscle atrophy. 2013; <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328360272d>

33. Fitts RH, Trappe SW, Costill DL, Gallagher PM, Creer AC, Colloton PA, Peters JR, Romatowski JG, Bain JL, Riley DA. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. 2010; <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188508>
34. Matthew G, Patricia K, Ian M, Matthew V. Physiology, Muscle Contraction. 2023; disponivel no : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537140/>
35. Widrick JJ, Knuth ST, Norenberg KM, Romatowski JG, Bain JL, Riley DA, Karhanek M, Trappe SW, Trappe TA, Costill DL, Fitts RH. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres. 1999; <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0915u.x>
36. Braun, J.L., Fajardo, V.A. Spaceflight increases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and this cannot be counteracted with BuOE treatment. 2024; <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00419-y>
37. Yunfang G, Yasir A, Huiping W, Nandu G. Muscle Atrophy Induced by Mechanical Unloading: Mechanisms and Potential Countermeasures. 2018; <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00235>
38. Walden DM, Khotimchenko M, Hou H, Chakravarty K, Varshney J. Effects of Magnesium, Calcium, and Aluminum Chelation on Fluoroquinolone Absorption Rate and Bioavailability: A Computational Study. 2021, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050594>
39. Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcaemia, and cardiac conduction. 1999, <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.887.554>
40. Eckberg DL, Halliwill JR, Beightol LA, Brown TE, Taylor JA, Goble R. Human vagal baroreflex mechanisms in space. 2010; <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.186650>
41. Kunz H, Quiariarte H, Simpson R.J, Robert P.S, Kathleen M, Clarence S, Brian C. Alterations in hematologic indices during long-duration spaceflight. 2017; <https://doi.org/10.1186/s12878-017-0083-y>
42. Ryan BJ, Goodrich JA, Schmidt WF, Stothard ER, Wright KP Jr, Byrnes WC. Haemoglobin mass alterations in healthy humans following four-day head-down tilt bed rest. 2016; <https://doi.org/10.1113/EP085665>
43. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. 2010; <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
44. The Blood Project. Space Anemia : Postscript. 2022; disponivel no : <https://www.thebloodproject.com/cases-archive/space-anemia/postscript/>
45. Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histology, Reticulocytes. 2023; disponivel no : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542172/>
46. Canny SP, Orozco SL, Thulin NK, Hamerman JA. Immune Mechanisms in Inflammatory Anemia. 2023, <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125839>
47. Medhi T. Anemia of Spaceflight. 2020; <https://doi.org/10.1182/blood.V60.5.1059.1059>
48. Trudel G, Shahin N, Ramsay T, Laneuville O, Louati H. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01637-7>
49. Xin C, Jiancheng Y, Dandan D, Huanhuan L, Bin Z, Yanru X, Peng S. Iron overload as a high risk factor for microgravity-induced bone loss. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2019.07.034>
50. Dinarelli S, Longo G, Dietler G, Francioso A, Mosca L, Pannitteri G, Boumis G, Bellelli A, Girasole M. Erythrocyte's aging in microgravity highlights how

- environmental stimuli shape metabolism and morphology. 2018; <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22870-0>
51. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. 2008; <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-078154>
 52. Choong-Hyung K, Suyong L, Minkyong K, Byung-Seok K, Yeonseok C. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. 2023; <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01105-x>
 53. Gridley DS, Slater JM, Luo-Owen X, Rizvi A, Chapes SK, Stodieck LS, Ferguson VL, Pecaut MJ. Spaceflight effects on T lymphocyte distribution, function and gene expression. 2008; <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91126.2008>
 54. Brian C, Raymond P. S, Satish M, Heather Q, Duane P, Clarence S. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight. 2015; disponivel no : <https://www.nature.com/articles/npjmgrav201513#citeas>
 55. Lv H, Yang H, Jiang C, Shi J, Chen RA, Huang Q, Shao D. Microgravity and immune cells. 2023; <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0869>
 56. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types ? 2018; <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
 57. Sun Y, Kuang Y, Zuo Z. The Emerging Role of Macrophages in Immune System Dysfunction under Real and Simulated Microgravity Conditions. 2021; <https://doi.org/10.3390/ijms22052333>
 58. Wang C, Li N, Zhang C, Sun S, Gao Y, Long M. Effects of Simulated Microgravity on Functions of Neutrophil-like HL-60 Cells. 2015; <https://doi.org/10.1007/s12217-015-9473-6>
 59. Rooney BV, Crucian BE, Pierson DL, Laudenslager ML, Mehta SK. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth. 2019; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00016>
 60. Crucian BE, Choukèr A, Simpson RJ, Mehta S, Marshall G, Smith SM, Zwart SR, Heer M, Ponomarev S, Whitmire A, Frippiat JP, Douglas GL, Lorenzi H, Buchheim JJ, Makedonas G, Ginsburg GS, Ott CM, Pierson DL, Krieger SS, Baecker N, Sams C. Immune System Dysregulation During Spaceflight: Potential Countermeasures for Deep Space Exploration Missions. 2018; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01437>
 61. Mehta SK, Suresh R, Brandt K, Diak DM, Smith SM, Zwart SR, Douglas G, Nelman-Gonzalez M, Clemett S, Brunstetter T, Crucian BE. Immune system dysregulation preceding a case of laboratory-confirmed zoster/dermatitis on board the International Space Station. 2024; <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100244>
 62. Marchal S, Choukèr A, Bereiter-Hahn J, Kraus A, Grimm D, Krüger M. Challenges for the human immune system after leaving Earth. 2024; <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00446-9>.
 63. Martinez EM, Yoshida MC, Candelario TL, Hughes-Fulford M. Spaceflight and simulated microgravity cause a significant reduction of key gene expression in early T-cell activation. 2015; <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00449.2014>
 64. Tackett N, Bradley JH, Moore EK, Baker SH, Minter SL, DiGiacinto B, Arnold JP, Gregg RK. Prolonged exposure to simulated microgravity diminishes dendritic cell immunogenicity. 2019; <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50311-z>
 65. Austin B, Nadia A, Forrest B, Guillaume S, Hawley K, Preteesh M, Bridgette R, Mitzi L, Satish M, Duane P, Brian C, Richard S. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. 2019; <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00761.2018>

66. Xi X, Cheng T, Pingping L, Shusong Z, Xuwen P, Hongju L, Li L, Xiuyan S, Yu Z, Hounan W, Xiaoping C, Qing G. Changes of Cytokines during a Spaceflight Analog - a 45-Day Head-Down Bed Rest. 2013; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077401>
67. Smith JK. IL-6 and the dysregulation of immune, bone, muscle, and metabolic homeostasis during spaceflight. 2018; <https://doi.org/10.1038/s41526-018-0057-9>
68. Trudel G, Shahin N, Ramsay T, Laneuville O, Louati H. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01637-7>
69. Kast J, Yu Y, Seubert CN, Wotring VE, Derendorf H. Drugs in space: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts. *Eur J Pharm Sci.* 2017 Nov 15;109S:S2-S8. doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.025. Epub 2017 May 19. PMID: 28533143.
70. Putcha, L., Berens, K.L., Marshburn, T.H., Ortega, H.J., Billica, R.D., 1999. Pharmaceutical use by U.S. astronauts on space shuttle missions. *Aviat. Space Environ. Med.* 70, 705–708
71. Barger, L.K., Flynn-Evans, E.E., Kubey, A., Walsh, L., Ronda, J.M., Wang, W., Wright Jr., K.P., Czeisler, C.A., 2014. Prevalence of sleep de ciency and use of hypnotic drugs inastronauts before, during, and after space ight: an observational study. *Lancet Neurol.* 13, 904–912.
72. Du, B., Daniels, V.R., Vaksman, Z., Boyd, J.L., Crady, C., Putcha, L., 2011. Evaluation of physical and chemical changes in pharmaceuticals own on space missions. *AAPS J.* 13, 299–308.
73. Taylor, P.W., 2015. Impact of space ight on bacterial virulence and antibiotic susceptibility. *Infect. Drug Resist.* 8, 249–262.
74. Diaz, T.E., Ives, E.C., Lazare, D.I. et al. Expiration analysis of the International Space Station formulary for exploration mission planning. *npj Microgravity* 10, 76 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00414-3>
75. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. 2011; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
76. Hong Y, Boiti A, Vallone D, Foulkes NS. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. 2024; <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>
77. Kietzmann T, Petry A, Shvetsova A, Gerhold JM, Görlach A. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system. 2017; <https://doi.org/10.1111/bph.13792>
78. Rothschild DE, McDaniel DK, Ringel-Scaia VM, Allen IC. Modulating inflammation through the negative regulation of NF-κB signaling. 2018; <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0817-346RRR>
79. Zhou C, Zhao L, Wang K, Qi Q, Wang M, Yang L, Sun P, Mu H. MicroRNA-146a inhibits NF-κB activation and pro-inflammatory cytokine production by regulating IRAK1 expression in THP-1 cells. 2019; <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7881>
80. Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. 2019; <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0155>
81. Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. 2019; <https://doi.org/10.1126/science.aau8650>

82. Veliz AL, Mamoun L, Hughes L, Vega R, Holmes B, Monteon A, Bray J, Pecaut MJ, Kearns-Jonker M. Transcriptomic Effects on the Mouse Heart Following 30 Days on the International Space Station. 2023; <https://doi.org/10.3390/biom13020371>
83. Shi F, Wang YC, Zhao TZ, Zhang S, Du TY, Yang CB, Li YH, Sun XQ. Effects of simulated microgravity on human umbilical vein endothelial cell angiogenesis and role of the PI3K-Akt-eNOS signal pathway.2012; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040365>
84. Ning L, Chengzhi W, Shujin S, Chen Z, Dongyuan L, Qin C, Mian L. Microgravity-Induced Alterations of Inflammation-Related Mechanotransduction in Endothelial Cells on Board SJ-10 Satellite. 2018; <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01025>
85. Respress JL, Gershovich PM, Wang T, Reynolds JO, Skapura DG, Sutton JP, Miyake CY, Wehrens XH. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. 2014; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.138>
86. Fovet T, Guilhot C, Stevens L, Montel V, Delobel P, Roumanille R, Semporé MY, Freyssenet D, Py G, Brioché T, Chopard A. Early Deconditioning of Human Skeletal Muscles and the Effects of a Thigh Cuff Countermeasure. 2021; <https://doi.org/10.3390/ijms222112064>
87. Braun JL, Fajardo VA. Spaceflight increases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and this cannot be counteracted with BuOE treatment. 2024; <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00419-y>
88. Triebel H, Castrop H. The renin angiotensin aldosterone system. 2024; <https://doi.org/10.1007/s00424-024-02908-1>
89. Siew K, Nestler A, Nelson C et al. Cosmic kidney disease: an integrated pan-omic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal dysfunction. 2024; <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49212-1>
90. Roberto T, Graziana C, Claudia C, Adriana B. Microgravity during spaceflight directly affects in vitro osteoclastogenesis and bone resorption. 2009; https://doi.org/10.1096/fj.08-127951?urlappend=%3Futm_source%3Dresearchgate
91. Kumar K, Datta K, Fornace AJ Jr, Suman S. Total body proton and heavy-ion irradiation causes cellular senescence and promotes pro-osteoclastogenic activity in mouse bone marrow. 2021; <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08691>
92. Willey JS, Lloyd SA, Nelson GA, Bateman TA. Ionizing Radiation and Bone Loss: Space Exploration and Clinical Therapy Applications. 2011; <https://doi.org/10.1007/s12018-011-9092-8>
93. Alwood JS, Shahnazari M, Chicana B, Schreurs AS, Kumar A, Bartolini A, Shirazi-Fard Y, Globus RK. Ionizing Radiation Stimulates Expression of Pro-Osteoclastogenic Genes in Marrow and Skeletal Tissue. 2015; <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0152>
94. Shanmugarajan S, Zhang Y, Moreno-Villanueva M, Clanton R, Rohde LH, Ramesh GT, Sibonga JD, Wu H. Combined Effects of Simulated Microgravity and Radiation Exposure on Osteoclast Cell Fusion. 2017; <https://doi.org/10.3390/ijms18112443>
95. Jimi E, Katagiri T. Critical Roles of NF- κ B Signaling Molecules in Bone Metabolism Revealed by Genetic Mutations in Osteopetrosis. 2022; <https://doi.org/10.3390/ijms23147995>

96. Sara W, Duane P, Satish M, Steve G, Scott S. Capacity of omega-3 fatty acids or eicosapentaenoic acid to counteract weightlessness-induced bone loss by inhibiting NF- κ B activation: From cells to bed rest to astronauts. 2010; <https://doi.org/10.1359/jbmr.091041>
97. Yang F, Tang W, So S, de Crombrugge B, Zhang C. Sclerostin is a direct target of osteoblast-specific transcription factor osterix. 2010; <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.08.128>
98. Belavý D, Baecker N, Armbrecht G, Beller G, Buehlmeier J et al. Serum sclerostin and DKK1 in relation to exercise against bone loss in experimental bed rest. 2016; <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0681-3>
99. Guido G, Michele S, Stefano C, Sandra F et al. Gene Expression Profiling in Slow-Type Calf Soleus Muscle of 30 Days Space-Flown Mice. 2017; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169314>
100. Harding CP, Vargis E. Muscle Atrophy Marker Expression Differs between Rotary Cell Culture System and Animal Studies. 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/2042808>
101. Okada R, Fujita SI, Suzuki R, Hayashi T, Tsubouchi H, Kato C, Sadaki S, Kanai M, Fuseya S, Inoue Y, Jeon H, Hamada M, Kuno A, Ishii A, Tamaoka A, Tanihata J, Ito N, Shiba D, Shirakawa M, Muratani M, Kudo T, Takahashi S. Transcriptome analysis of gravitational effects on mouse skeletal muscles under microgravity and artificial 1 g onboard environment. 2021; <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88392-4>
102. Guido G, Michele S, Stefano C, Sandra F et al. Gene Expression Profiling in Slow-Type Calf Soleus Muscle of 30 Days Space-Flown Mice. 2017; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169314>
103. Allen DL, Bandstra ER, Harrison BC, Thorng S, Stodieck LS, Kostenuik PJ, Morony S, Lacey DL, Hammond TG, Leinwand LL, Argraves WS, Bateman TA, Barth JL. Effects of spaceflight on murine skeletal muscle gene expression. 2008; <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90780.2008>
104. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. 2010; <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00755.2009>
105. Wang P, Tian H, Zhang J, Qian J, Li L, Shi L, Zhao Y. Spaceflight/microgravity inhibits the proliferation of hematopoietic stem cells by decreasing Kit-Ras/cAMP-CREB pathway networks as evidenced by RNA-Seq assays. 2019; <https://doi.org/10.1096/fj.201802413R>
106. Ghani F, Zubair C. Discoveries from human stem cell research in space that are relevant to advancing cellular therapies on Earth. 2024; <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00425-0>
107. Guy T, Daniel S, Lynda R, Martin P, Odette L. Transcriptomic evidence of erythropoietic adaptation from the International Space Station and from an Earth-based space analog. 2024; <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00400-9>
108. Horie K, Sasanuma H, Kudo T et al. Down-regulation of GATA1-dependent erythrocyte-related genes in the spleens of mice exposed to a space travel. 2019; <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44067-9>
109. Nguyen HP, Tran PH, Kim KS, Yang SG. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. 2021; <https://doi.org/10.1038/s41526-021-00171-7>
110. Tuo Z, Xin T, Channakeshava U, Hong M, Haijun G, Yulin D, Andrew F, Jim X. Simulated Microgravity Promotes Cell Apoptosis Through Suppressing

- Uev1A/TICAM/TRAF/NF- κ B-Regulated Anti-Apoptosis and p53/PCNA- and ATM/ATR-Chk1/2-Controlled DNA-Damage Response Pathways. 2016; <https://doi.org/10.1002/jcb.25520>
111. Thiel CS, Paulsen K, Bradacs G, Lust K, Tauber S, Dumrese C, Hilliger A, Schoppmann K, Biskup J, Gölz N, Sang C, Ziegler U, Grote KH, Zipp F, Zhuang F, Engelmann F, Hemmersbach R, Cogoli A, Ullrich O. Rapid alterations of cell cycle control proteins in human T lymphocytes in microgravity. 2012; <https://doi.org/10.1186/1478-811X-10-1>
 112. Zhao H, Shi Y, Qiu C, Zhao J, Gong Y, Nie C, Wu B, Yang Y, Wang F, Luo L. Effects of Simulated Microgravity on Ultrastructure and Apoptosis of Choroidal Vascular Endothelial Cells. 2021; <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.577325>
 113. Dimitrios G, Alexandra B, Kostas P. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>
 114. Hu P, Nebreda R, Hanenberg H et al. P38 α /JNK signaling restrains erythropoiesis by suppressing Ezh2-mediated epigenetic silencing of Bim. 2018; <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05955-2>
 115. Shi L, Tian H, Wang P, Li L, Zhang Z, Zhang J, Zhao Y. Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NF κ B and metabolic pathways. 2020; <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0346-6>
 116. Stratis D, Trudel G, Rocheleau L, Pelchat M, Laneuville O. The transcriptome response of astronaut leukocytes to long missions aboard the International Space Station reveals immune modulation. 2023; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171103>
 117. Carlos J. Gallardo-Dodd et al. Exposure of volunteers to microgravity by dry immersion bed over 21 days results in gene expression changes and adaptation of T cells. 2023; <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg1610>
 118. Tamsi, V., & Falus, A. (2012). Genetic and Epigenetic Factors Affecting Cytochrome P450 Phenotype and Their Clinical Relevance. InTech. doi: 10.5772/36451
 119. Barchetti K, Derobertmasure A, Boutouyrie P and Sestili P (2024) Redefining space pharmacology: bridging knowledge gaps in drug efficacy and safety for deep space missions. *Front. Space Technol.* 5:1456614. doi: 10.3389/frspt.2024.1456614
 120. Rutter, L. A. et al. (2024). Protective alleles and precision healthcare in crewed spaceflight. *Nature Communications*