

**Fernanda Almeida Ribeiro**

**Estudo da Força de Quadríceps de  
Pacientes com Doença Pulmonar  
Obstrutiva Crônica em Diferentes Níveis  
de Hipoxemia**

Brasília, 2008

---

Universidade de Brasília – UnB  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Hospital Universitário de Brasília

# Estudo da Força de Quadríceps de Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em Diferentes Níveis de Hipoxemia

Mestranda: Fernanda Almeida Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

Dissertação Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB como Parte dos Requisitos Exigidos para a Obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Brasília, 2008

"Que os primeiros passos sejam firmes  
que se mude a direção se preciso,  
que se aprenda a retornar.  
E que o caminho seja, antes,  
Em direção à felicidade"

# Dedicatória

À minha mãe Maria Helena Rodrigues Almeida  
e à minha irmã Patrícia Almeida Ribeiro

---

## Agradecimentos

Para as pessoas que em algum momento dispensaram a mim, carinhosamente, sua atenção:

- Ao Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas pela oportunidade de aprender, de crescer de maneira alegre e estimulante e pela compreensão ao me ajudar nos meus primeiros passos;
- Ao Dr. Sérgio Ricardo Menezes Mateus, pela atenção e disponibilidade não apenas na avaliação deste trabalho mas em outros momentos em que trabalhamos juntos;
- Aos prof. Drs. Veronica Amado, Eduardo Gaio, Marcelo Palmeira e Terezinha Lima pelo acolhimento no serviço do HUB e pelos conhecimentos que, sem perceber, me transmitem diariamente;
- Aos técnicos e funcionários dos serviço de Pneumologia e de Fisioterapia do HUB, sempre muito atenciosos;
- Aos amigos professores da pós-graduação em Fisioterapia da Universidade de Brasília, Ana Paula Andrade, Carlos Alexandre Barbosa, Luciana Vieira e Dante Brasil dos Santos, com quem compartilho agradáveis momentos de aprendizado;
- A meu pai, Luiz Fernando Machado Ribeiro, que me ensinou as primeiras letras;
- Ao César Augusto Melo e Silva, por todo o amor e carinho do dia-a-dia, expressos pela abdicação, compreensão e paciência e por, como professor, me inspirar a persistir;
- Aos "sócios" da amizade Sérgio Leite e Rodrigo Storck, pelos inúmeros momentos de compreensão, de ajuda e de alegria que compartilhamos diariamente;
- Aos amigos Juscelino Blasczyk, Mariane Chagas, Ana Paula Garay, Helton Melo e Andresa Correia, que há 7 anos compartilharam comigo a alegria da descoberta pesquisa e permaneceram como excelentes companheiros;
- Ao Prof. Dr. Gustavo Azevedo Carvalho que, desde cedo, me ensinou a importância de ser fisioterapeuta;

- Aos amigos do Hospital das Forças Armadas, sempre prestativos nos momentos em que necessitei de ajuda;
- Aos amigos Juliana de Castro Faria, Josevan Cerqueira Leal e Luciara Flores que me fazem sorrir sempre!;
- Aos alunos da pós-graduação da Universidade de Brasília, em especial Mariana Lopes e Clarisse Itaboraí dos Santos, que gentilmente contribuíram para a fase inicial deste trabalho e que me ensinam e estimulam a cada dia;
- À Marília Cunha, que me ajuda nos momentos de horizontes restritos;
- À minha bisavó Maria W. Machado, *in memoriam*, e às minhas avós Indaiá Machado Ribeiro e Antônia Rodrigues Almeida, por carinhosamente valorizarem e me estimularem meus estudos;
- Aos pacientes com doenças pulmonares crônicas, exemplos diários de superação...

## Resumo

**Introdução:** A fraqueza da musculatura periférica é uma das manifestações sistêmicas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e influencia a limitação ao exercício, a qualidade de vida e o prognóstico em grande parte dos pacientes. A hipoxemia crônica, resultante da DPOC, além de relacionada, pode potencializar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disfunção muscular periférica como inflamação crônica e estresse oxidativo, descondição físico e perda de massa muscular. No entanto, diferenças para força muscular em função da gravidade da hipoxemia ainda não foram descritas. **Objetivos:** Estudar a força de quadríceps de pacientes com DPOC, sedentários de acordo com diferentes níveis de hipoxemia no repouso e correlacionar a força de quadríceps com a função pulmonar, a capacidade funcional de exercício e o índice de massa corporal (IMC). **Métodos:** Quarenta pacientes com DPOC, sedentários e com hipoxemia crônica em repouso foram agrupados de acordo com a PaO<sub>2</sub>, em três grupos (grupo 1: < 55 mmHg, grupo 2: 56 - 65 mmHg e grupo 3: > 65 mmHg). A força de quadríceps, medida por contração isométrica voluntária máxima (CIVM), foi comparada entre os grupos. A associação entre a força de quadríceps e a idade, IMC, distância caminhada em 6 minutos (DC6) e PaO<sub>2</sub> foi estudada por análises de correlação. **Resultados:** A força de quadríceps foi semelhante entre os grupos estudados: grupo 1 = 21,7 ± 4,0 kgf, grupo 2 = 28,9 ± 8,8 kgf e grupo 3 = 30,7 ± 11,7 kgf, p = 0,097. Houve correlação significativa fraca entre a força de quadríceps e a idade, IMC, DC6 e PaO<sub>2</sub>. A força de quadríceps não se correlacionou com a gravidade da doença, medida pelo VEF<sub>1</sub>. **Conclusões:** A força de quadríceps de pacientes com DPOC foi semelhante entre os grupos formados de acordo com o nível de hipoxemia. Portanto, a hipoxemia crônica não foi considerada como fator de influência independente sobre a função muscular periférica de pacientes com DPOC

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; hipoxemia; força de quadríceps; contração isométrica voluntária máxima

## Abstract

**Rationale:** Peripheral muscle weakness is a systemic manifestation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which influences exercise limitation, quality of life and prognosis in most of the patients. Chronic hypoxemia resulting from COPD is related and may increase the pathophysiological mechanisms involved in peripheral muscle dysfunction namely chronic inflammation and oxidative stress, deconditioning and loss of muscle mass.

**Objectives:** To study quadriceps muscle strength in sedentary COPD patients with different hypoxemia levels and to correlate quadriceps muscle strength to pulmonary function, functional exercise capacity and body-mass index (BMI)

**Methods:** Forty sedentary patients with COPD and chronic hypoxemia at rest were grouped according to PaO<sub>2</sub> in three groups: (group 1: < 55 mmHg, group 2: 56 - 65 mmHg and group 3: > 65 mmHg). Quadriceps muscle strength, measured by maximal voluntary isometric contraction (MVIC), was compared among the groups. The association between quadriceps muscle strength and age, BMI, six-minute walked distance (6MWD) and PaO<sub>2</sub> was studied by correlation analysis.

**Results:** Quadriceps muscle strength was similar among the groups studied: group 1 = 21,7 ± 4,0 kgf, group 2 = 28,9 ± 8,8 kgf and group 3 = 30,7 ± 11,7 kgf, p = 0,097. There was weak significant correlations between quadriceps muscle strength and age, BMI, 6MWD and PaO<sub>2</sub>. Quadriceps muscle strength was not correlated to disease severity, determined by FEV<sub>1</sub>.

**Conclusions:** Quadriceps muscle strength of COPD patients was similar among the groups established according to hypoxemia levels. Then, chronic hypoxemia was not considered an independent influential factor on peripheral muscle function in COPD patients.

# Sumário

<b>Dedicatória</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>iv</b>
<b>Resumo</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>xii</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 Objetivos</b>	<b>9</b>
2.1 Objetivo Geral . . . . .	9
2.2 Objetivos Específicos . . . . .	9
<b>3 Métodos</b>	<b>10</b>
3.1 Amostra . . . . .	10
3.1.1 Critérios de inclusão . . . . .	10
3.1.2 Critérios de exclusão . . . . .	11
3.2 Avaliação dos pacientes: Etapa I . . . . .	11
3.2.1 Anamnese . . . . .	12
3.2.2 Nível de atividade física . . . . .	12
3.2.3 Capacidade funcional de exercício . . . . .	12
3.2.4 Função pulmonar . . . . .	12
3.3 Avaliação dos pacientes: Etapa II . . . . .	13
3.3.1 Avaliação da força muscular de quadríceps . . . . .	13
3.3.2 Avaliação da capacidade funcional de exercício . . . . .	15
3.3.3 Categorização da amostra . . . . .	15
3.4 Análise estatística . . . . .	17

---

<b>4 Resultados</b>	<b>18</b>
<b>5 Discussão</b>	<b>26</b>
<b>6 Conclusões</b>	<b>32</b>
<b>Referências</b>	<b>33</b>

## Lista de Figuras

1	Fisiopatologia das manifestações local e sistêmica da doença pulmonar obstrutiva crônica . . . . .	3
2	Sistema de aquisição da contração isométrica voluntária máxima de quadríceps por célula de carga . . . . .	14
3	Seqüência de avaliação dos pacientes . . . . .	16
4	Força de quadríceps entre os grupos . . . . .	19
5	Distância caminhada em 6 minutos entre os grupos . . . . .	20
6	Variação da SpO <sub>2</sub> . . . . .	20
7	Correlação entre o VEF <sub>1</sub> e a força de quadríceps . . . . .	22
8	Correlação entre a $\Delta$ SpO <sub>2</sub> e a força de quadríceps . . . . .	23
9	Correlação entre a PaO <sub>2</sub> e a força de quadríceps . . . . .	23
10	Correlação entre a idade e a força de quadríceps . . . . .	24
11	Correlação entre o IMC e a força de quadríceps . . . . .	24
12	Correlação entre a força de quadríceps e a distância caminhada em 6 minutos . . . . .	25
13	Correlação entre a PaO <sub>2</sub> e a distância caminhada em 6 minutos . . . . .	25

## Lista de Tabelas

1	Características demográficas e funcionais dos pacientes . . . . .	18
2	Características demográficas e funcionais dos 3 grupos estudados . . . . .	21

## Lista de Abreviaturas

ANOVA – Análise de variância

ATS – *American Thoracic Society*

AVD – Atividade de vida diária

CIVM – Contração isométrica voluntária máxima

VEF<sub>1</sub>/CVF – Índice de Tiffenau, relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada

$\Delta\text{SpO}_2$  – Relação, em porcentagem, entre a saturação periférica da hemoglobina imediatamente antes e após o teste de caminhada de 6 minutos

DC6 – Distância caminhada em seis minutos

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FiO<sub>2</sub> – Fração inspirada de oxigênio

GOLD – *Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

HUB – Hospital Universitário de Brasília

IL– Interleucina IMC – Índice de massa corporal (em Kg/m<sup>2</sup>)

O<sub>2</sub> – Oxigênio

PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial arterial de oxigênio

RP – Reabilitação Pulmonar

SpO<sub>2</sub> – Saturação periférica da hemoglobina por oxigênio

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa UnB – Universidade de Brasília

VEF<sub>1</sub> - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

# 1 Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição clínica caracterizada por limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória pulmonar anormal a partículas e gases inalados. Estudos epidemiológicos de 28 países diferentes apontam para a prevalência claramente maior entre tabagistas e ex-tabagistas comparados aos não-fumantes, em pessoas com mais de 40 anos e em homens em relação às mulheres [1].

Em condições normais, a ventilação alveolar aumenta em resposta à maior demanda metabólica. Isso permite a manutenção adequada, ou seja, próxima dos níveis do repouso, dos gases arteriais, oxigênio ( $O_2$ ) e gás carbônico ( $CO_2$ ) mesmo em intensidades elevadas de exercício. [2]. No caso da DPOC, a obstrução das vias aéreas, o desarranjo da mecânica do sistema respiratório e o desequilíbrio da relação ventilação-perfusão reduzem essa capacidade de resposta às demandas metabólicas e resultam na limitação da capacidade de exercício.

A DPOC é, portanto, uma doença primária do aparelho respiratório. Todavia, a associação com alterações de outros sistemas é freqüente [3] e essa característica foi incorporada à mais recente definição da *Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD): "A DPOC é uma doença evitável e tratável, com alguns efeitos extrapulmonares significativos que podem contribuir para a gravidade de determinados pacientes"[1].

Os chamados efeitos sistêmicos da DPOC incluem:(i) inflamação sistêmica, evidenciada pelo maior estresse oxidativo, pelo aumento dos níveis séricos de mediadores inflamatórios como citocinas e proteínas da fase aguda e pela presença de células inflamatórias ativadas; (ii) alterações nutricionais e perda ponderal, associadas ao maior metabolismo basal, às mudanças na composição corporal e a anormalidades do metabolismo dos aminoácidos; (iii) mudanças e sintomas em outros sistemas como ósseo (maior prevalência de osteoporose), neurológico (depressão, mudanças metabólicas conseqüentes à hipoxemia e controle do sistema nervoso autônomo alterado) ou cardiovasculares (presença relativamente comum de doença arterial coronariana e resposta cardiovascular inadequada ao exercício e

não relacionada à insuficiência cardíaca) e finalmente, (iv) disfunção muscular esquelética determinada pela perda de massa muscular, mudanças morfológicas e alterações funcionais e, conseqüentemente, a limitação ao exercício [3],[4].

Em conjunto com a dispnéia, a baixa tolerância ao exercício é a queixa mais comum entre os portadores de DPOC [3],[5]. Além disso, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças crônicas caracterizam-se não apenas por suas deficiências primárias mas também pelas incapacidades e até desvantagens que delas resultam [6]. Evidentemente, as alterações pulmonares e sistêmicas não afetam o paciente com DPOC de forma isolada. Tanto os eventos sistêmicos quanto os pulmonares contribuem para o descondicionamento físico e para a disfunção muscular esquelética, conforme ilustrado na figura 1. A interação entre desuso e a disfunção muscular está ligada à intolerância ao exercício e, por conseguinte, à redução da qualidade de vida, sintomas que constituem o objetivo principal do treinamento de exercícios como estratégia de manejo do paciente [4],[7].

A disfunção muscular esquelética é caracterizada pela redução da força muscular, pela baixa tolerância à fadiga muscular resultante da capacidade oxidativa reduzida e pela redistribuição proporcional das fibras musculares, com redução das oxidativas e aumento das fibras cujo metabolismo é glicolítico. Como tais alterações afetam os músculos de membros inferiores e superiores, o emprego do termo "disfunção muscular periférica" permite diferenciar esses grupos musculares da musculatura respiratória, que sofre efeitos diferentes dos observados nos membros [5],[8].

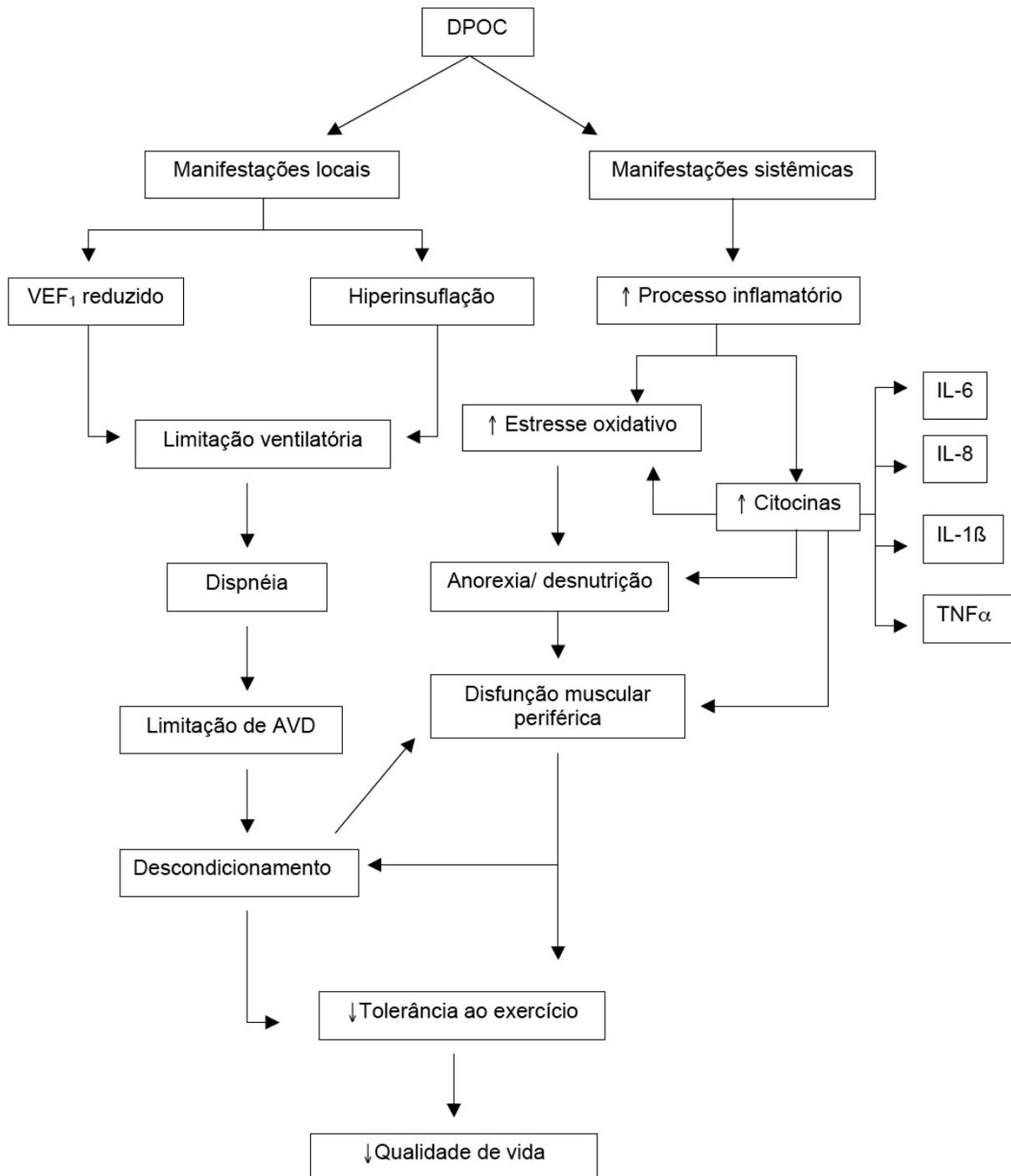


Figura 1: Fisiopatologia das manifestações local e sistêmica da doença pulmonar obstrutiva crônica. Modificado de Dourado V e cols. [4] AVD: atividade de vida diária, IL: interleucinas, TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa

A força muscular de quadríceps, que reflete, em parte, a função muscular dos membros inferiores, tem sido associada ao prognóstico dos pacientes com DPOC. Em 1997, Decramer e colaboradores compararam a utilização de recursos de saúde em dois grupos de pacientes com DPOC, determinados pelo número de hospitalizações em um ano [9]. Os resultados apontaram maior fraqueza muscular de quadríceps no grupo com maior utilização de recursos médicos. Os grupos não apresentaram diferenças quanto à função pulmonar, eletrólitos séricos, gases sanguíneos, capacidade de auto-cuidado ou mesmo distância caminhada em 6 minutos. Apenas a força de quadríceps foi claramente menor para o grupo de pacientes com maior utilização de recursos de saúde ( $66 \pm 29$  % do previsto *versus*  $83 \pm 25$  % do previsto dos valores de normalidade próprios do laboratório onde o estudo foi conduzido). A força de quadríceps foi, ainda, a única variável determinante dos eventos que caracterizaram maior utilização dos recursos de saúde: tempo de internação (em dias), número de visitas ambulatoriais, dose média diária de esteróides orais e número de admissões. Outros estudos demonstram a associação entre a força muscular e a maior taxa de mortalidade em pacientes com DPOC. Em um trabalho mais recente, 162 pacientes cuja força muscular foi, em média,  $32 \pm 11,5$  kgf foram acompanhados por 1 a 54 meses. Além de associada à menor sobrevida, a força de quadríceps foi apontada como melhor preditor de mortalidade do que o IMC, a idade e o  $VEF_1$ , índices tradicionalmente associados à mortalidade nesses pacientes [10]. Portanto, além de contribuir para a intolerância ao exercício, a disfunção muscular periférica está relacionada ao prognóstico na DPOC.

Killian e cols. foram um dos primeiros pesquisadores a considerar o possível acometimento dos músculos esqueléticos na doença pulmonar crônica [11]. As anormalidades funcionais da musculatura esquelética na DPOC, especialmente durante o exercício, devem-se a alterações musculares intrínsecas (p. ex. da função mitocondrial) ou resultantes das mudanças metabólicas e das trocas gasosas (hipóxia, hipercapnia e acidose) [3],[5].

A fraqueza muscular periférica em pacientes com DPOC é apontada como um evento comum [5]. Hamilton e colaboradores em 1995, demonstraram a associação entre a força muscular e a capacidade de exercício, independente do acometimento da função respiratória [12]. Apesar das diferenças entre os métodos utilizados para a determinação da força e resistência musculares, desde medidas isométricas e contração e protocolos de resposta ao

exercício isocinético, diversos estudos demonstram a redução da força muscular e/ou da resistência à fadiga em pacientes com DPOC quando comparados a indivíduos saudáveis. Em geral, os grupos-controle dos estudos apresentam a mesma faixa etária dos pacientes a fim de reduzir o efeito da idade que é um conhecido fator de redução da força muscular [13], [14], [15], [16]. Os resultados destes estudos, em conjunto, apontam reduções de até 30% para a força muscular máxima dos pacientes com DPOC comparados aos indivíduos saudáveis. No entanto, ainda há de se determinar se a fraqueza muscular periférica é uma expressão da gravidade da doença e até onde alterações simultâneas como a desnutrição e o condicionamento físico limitado influenciam a interpretação desses resultados.

Os principais mecanismos envolvidos na disfunção muscular na DPOC incluem: a inflamação sistêmica [5], [17]; o sedentarismo, que contribui para o descondicionamento físico e para a atrofia muscular; [18], [19]; o estresse oxidativo muscular, que afeta a eficiência metabólica muscular e está envolvido também no processo inflamatório [3], [4], [20]; e as alterações de troca gasosa, em especial a hipoxemia crônica [5], [21], [22].

A inflamação sistêmica crônica na DPOC é evidenciada pelo elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) e receptores de TNF-alfa. A proteína C reativa, típica dos processos inflamatórios agudos, está aumentada na circulação sanguínea de pacientes com DPOC e tem sido associada à redução da força de quadríceps, menor capacidade de exercício e maior mortalidade [3], [23]. No entanto, outro estudo mais recente questiona a associação entre a presença de inflamação muscular e a DPOC pois não encontrou mediadores inflamatórios no vasto lateral de pacientes estáveis, mas apenas naqueles que passaram por um período de hospitalização recente, indicando maior influência do desuso do que da DPOC *per se* [24]. A exata relação entre a inflamação pulmonar e a sistêmica ainda não está determinada apesar de ter sido observada associação inversa entre a inflamação sistêmica e a função pulmonar medida pelo VEF<sub>1</sub>. De maneira geral, as revisões da literatura apontam para a evidência da presença da inflamação sistêmica na DPOC e para o papel significativo dos mediadores inflamatórios na regulação da massa e da capacidade funcional muscular [3], [17], [23]. Resumidamente, a inflamação crônica, ainda que seu papel na DPOC ainda não esteja amplamente esclarecido, parece estar associada aos processos reguladores da síntese-

degradação protéica e apoptose de células musculares e influencia o metabolismo oxidativo no tecido muscular.

Em pacientes com DPOC, já foi demonstrada a redução da massa muscular e a mudança de proporção das fibras musculares [21], [25]. A massa muscular de pacientes com DPOC encontra-se reduzida em pacientes com DPOC tanto em medidas globais como na impedância bioelétrica [26], quanto em análises localizadas como nas medidas da área de secção transversa do músculo [13]. Em biópsias do bíceps braquial, foi identificado um aumento significativo das fibras tipo IIb em pacientes hipoxêmicos com DPOC quando comparados a sujeitos saudáveis.[21]. Em avaliação histoquímica e morfológica do músculo vasto lateral, quando comparados a controles emparelhados, os pacientes com DPOC também apresentaram redução das fibras tipo I acompanhadas de aumento na proporção das fibras do tipo IIb. Em meta-análise, Gosker e colaboradores [25] estudaram a associação entre a mudança proporcional dos tipos de fibras musculares e a gravidade da doença em pacientes com DPOC. Em primeiro lugar, foi observada a ausência de dados para pacientes classificados nos estágios I e II da GOLD. Para pacientes nos estágios II e IV, o  $VEF_1$ , o índice de Tiffenau e o IMC correlacionaram-se positivamente com a proporção de fibras do tipo I. Assim, por este estudo, foi calculada como normal uma proporção de 51% de fibras tipo I e 13% de tipo IIx para o músculo vasto lateral de pacientes com DPOC, estágio III e IV, entre 60 e 70 anos. Proporções de fibras tipo I menores que 27% e tipo IIx > 29% forma consideradas patológicas. No entanto, achados semelhantes podem ser encontrados em pacientes com níveis extremos e longos de inatividade. [18]. De fato, em estudos em que os pacientes e os controles foram emparelhados pela massa muscular, não houve diferenças significativa para a função muscular. [13], [27]. Portanto, ao comparar a força muscular em pacientes com DPOC, é preciso considerar o condicionamento físico e o estado nutricional.

O estresse oxidativo, definido como o desequilíbrio entre a formação e a neutralização das espécies oxigênio-reativas resultantes do metabolismo oxidativo, está associado ao aumento da proteólise e redução da síntese protéica muscular. Essas alterações, que ocorrem no desuso mesmo na ausência de hipoxemia podem ter as espécies oxigênio-reativas como sinalizadores para a apoptose muscular.[28]. Assim, a hipoxemia teoricamente pode contribuir para potencializar as reações inflamatórias decorrentes da DPOC e do estresse oxidativo

levando à lesão muscular. Koechlin e cols. associaram o estresse oxidativo à menor resistência do quadríceps ao exercício em pacientes com DPOC demonstrando que a suplementação da n-acetilcisteína, um potente antioxidante, aumentava a resistência à fadiga de quadríceps dos pacientes comparados aos sujeitos saudáveis [29].

O sedentarismo, resultante da baixa tolerância ao exercício devida, principalmente, à limitação ventilatória, é apontado por alguns autores como o principal mecanismo responsável pelo baixo desempenho muscular na DPOC. Muitas das alterações musculares observadas são total ou parcialmente revertidas com o treinamento de exercícios em programas de Reabilitação Pulmonar (RP) [18], [19]. O desuso está associado ao maior estresse oxidativo, à redução da força muscular, pela redução da atividade neuronal e ao maior consumo muscular para manutenção energética, resultando em atrofia muscular. A redução da atividade física ocasiona ainda a redução relativa das fibras musculares do tipo I, cujo metabolismo é oxidativo e o aumento das fibras do tipo IIb/x e um declínio na atividade de enzimas oxidativas. [19]. Degens e cols. não observaram diferenças para a força muscular ao avaliar pacientes com DPOC cujo índice de massa magra, a idade e o nível de atividade física eram semelhantes. [27]. Os estudos de revisão da literatura sobre manifestações sistêmicas da DPOC costumam inclusive indicar o exercício físico como estratégia terapêutica [3], [17]. Há, ainda, evidência de que o exercício físico minimize o estresse oxidativo pois foi observado que após 8 semanas de treinamento com exercícios aeróbicos não houve aumento dos efeitos resultantes da produção de espécies oxigênio-reativas. Neste estudo, foi observada menor presença de marcadores da peroxidação lipídica e aumento da duração do exercício realizado por pacientes com DPOC comparados à indivíduos saudáveis após programa de RP [30].

A hipóxia tecidual, por sua vez, é apontada como fator de grande influência na redução da síntese protéica muscular, na diminuição da proporção de fibras oxidativas e nas alterações funcionais proporcionais à gravidade da hipoxemia [19], [21], [31]. Em 1995, Zattara-Hartmann e cols. elucidaram a redução da força e da resistência à fadiga, por meio de testes de contração voluntária máxima e eletromiografia, nos músculos quadríceps e adutor do polegar de pacientes hipoxêmicos portadores de DPOC [22]. Após administrar oxigênio aos pacientes, os autores observaram melhora da função muscular em relação à

situação basal, ou seja, de hipoxemia. Tanto o músculo vasto lateral quanto o adutor do polegar apresentaram melhora para a força máxima, mas a resistência muscular foi maior apenas para o adutor do polegar cuja proporção de fibras de contração lenta (tipo I) é de 80%. Com o retorno aos padrões iniciais, 15 minutos após a re-oxigenação, apenas o adutor do polegar manteve função significativamente melhor comparada ao momento inicial. A falta de oxigênio para o trabalho muscular ocasiona uma mudança em direção ao metabolismo glicolítico, típico das fibras musculares pouco resistentes à fadiga. Assim, a tolerância ao exercício seria reduzida e como resultado da menor atividade física, ocorreria hipotrofia e mudança estrutural muscular como descrito anteriormente. Soma-se a isso, o potencial da hipoxemia crônica de aumentar o estresse oxidativo [31].

Em síntese, a falta de oxigênio tecidual seria um contribuinte em potencial para a piora da função muscular dos pacientes com DPOC. No entanto, os estudos que abordam a hipoxemia como mecanismo responsável pela disfunção muscular periférica comparam pacientes hipoxêmicos a indivíduos saudáveis e/ou não-hipoxêmicos. Assim, ainda não está claro o quanto a função muscular periférica pode ser afetada por diferentes níveis de hipoxemia em pacientes com DPOC sedentários ou com nível de atividade física limitado. Logo, é possível formular as seguintes hipóteses: (i) a força de quadríceps é igualmente afetada em pacientes com DPOC, sedentários e com níveis moderados de hipoxemia no repouso ( $\text{PaO}_2$  entre 56 e 65 mmHg), que estão submetidos à baixa oxigenação tecidual no exercício, comparados aqueles com hipoxemia grave e (ii) a força de quadríceps dos pacientes com hipoxemia leve ( $\text{PaO}_2$  acima de 65 mmHg) é maior que nos pacientes com níveis hipoxemia intermediário ou grave

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

Estudar a força muscular de quadríceps de pacientes sedentários e com DPOC que apresentam diferentes níveis de hipoxemia no repouso.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Correlacionar a força de quadríceps dos pacientes com DPOC com a função pulmonar ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{VEF}_1$ ), com a capacidade funcional de exercício (distância caminhada em 6 minutos) e com o IMC;

## 3 Métodos

Os pacientes com DPOC encaminhados ao Programa de Reabilitação Pulmonar (RP) do Hospital Universitário de Brasília (HUB) foram incluídos no estudo. Estes pacientes eram avaliados em dois dias diferentes, conforme a rotina do programa de RP. No primeiro dia, o paciente era avaliado pelo pneumologista responsável pelo referido programa a fim de certificar a elegibilidade para o programa de reabilitação. Um teste de caminhada de 6 minutos era realizado a título de aprendizado pois sabe-se que os pacientes podem caminhar distâncias maiores em um segundo teste [32]. Neste mesmo dia, os pacientes eram submetidos aos exames de função pulmonar, compostos por espirometria completa com broncodilatador e gasometria arterial. As medidas de força muscular do quadríceps e o segundo teste de caminhada eram realizados 48 horas após o primeiro dia de avaliação. A seqüência de avaliação está representada na figura 3. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o protocolo número 145/2007.

### 3.1 Amostra

A amostra estudada foi selecionada entre os pacientes com DPOC encaminhados ao Programa de Reabilitação Pulmonar do Setor de Fisioterapia e Reabilitação Pulmonar/Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário de Brasília, no período de janeiro a setembro de 2007 tratando-se, portanto, de uma amostra de conveniência .

#### 3.1.1 Critérios de inclusão

1. ter diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica confirmado por espirometria realizada no HUB e classificado como moderado, grave ou muito grave de acordo com a classificação estabelecida pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (atualização de 2007) [1];
2. ser ex-tabagista há mais de 1 ano;
3. estar em tratamento por médico pneumologista;

4. apresentar limitação ao exercício físico, evidenciada por dispnéia e/ou sensação de fadiga apesar do tratamento medicamentoso otimizado;
5. assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.1.2 Critérios de exclusão

1. apresentar outro distúrbio ventilatório além do obstrutivo e/ou diagnóstico de outras doenças pulmonares como fibrose pulmonar, asma, bronquiectasia e outras;
2. presença cardiopatias primárias ou não relacionadas à DPOC: infarto do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca congestiva, doença de Chagas, arritmias cardíacas, hipertensão arterial não controlada, sinais de insuficiência cardíaca direita moderada ou grave e/ou de hipertensão arterial pulmonar;
3. apresentar hipoventilação em repouso e em ar ambiente, caracterizada por  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg;
4. presença de doença e/ou alteração osteomuscular que dificultasse ou impedisse a realização dos testes de força muscular e caminhada;
5. ocorrência de exacerbação da DPOC nos últimos 3 meses, definida pelos critérios do GOLD;
6. em oxigenioterapia domiciliar prolongada: em que o paciente já utilizasse  $\text{O}_2$  suplementar por indicação médica, por mais de 15 horas/dia, devido a  $\text{PaO}_2$  abaixo de 55 mmHg e/ou  $\text{SpO}_2 < 88\%$  em repouso.
7. escore de nível de atividade física  $> 9$  pelo questionário de Baecke modificado para idosos [33].

## 3.2 Avaliação dos pacientes: Etapa I

A primeira etapa da avaliação corresponde aos exames realizados no primeiro dia de avaliação para caracterização da função pulmonar, certificação da condição de sedentarismo e aprendizado do teste de caminhada.

### 3.2.1 Anamnese

A anamnese foi realizada pelo médico responsável com o objetivo de verificar a indicação para a participação em programa de RP, identificação das comorbidades que impedissem a realização de exercícios físicos ou caracterizassem critérios de exclusão do estudo. Além disso, nesse mesmo dia, os exames de função pulmonar foram realizados e analisados pelo médico responsável pelo programa de RP;

### 3.2.2 Nível de atividade física

Os pacientes foram classificados como sedentários após a verificação de pontuação < 9 de acordo com o questionário de Baecke modificado para idosos [33];

### 3.2.3 Capacidade funcional de exercício

Os sujeitos da pesquisa foram orientados previamente a não realizar qualquer atividade ou esforço físico de intensidade maior que a habitual nas 24 horas antecedentes à consulta. A capacidade funcional de exercício foi determinada pela distância caminhada em 6 minutos (DC6), de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society (ATS)* [34]. O primeiro teste, realizado no primeiro dia de avaliação, se destinou à familiarização com sua execução. Os pacientes foram orientados quanto aos objetivos, execução e critérios para interrupção do teste que foi realizado em uma pista coberta, com 25 metros de comprimento e com a utilização de oxímetro de pulso (WristOx 3100, Nonin Medical, EUA). O incentivo verbal não foi realizado, utilizando-se apenas as palavras recomendadas pela ATS que consistiam na informação ao paciente de cada minuto do teste já transcorrido. O teste foi interrompido caso o paciente referisse dispnéia além da habitual, náuseas, tonturas, sensação de desmaio, dor torácica e/ou apresentasse SpO<sub>2</sub> < 80%.

### 3.2.4 Função pulmonar

Gasometria arterial: após repouso de 30 minutos, na posição sentada, em ventilação espontânea em ar ambiente, uma amostra de sangue foi coletada da artéria radial do braço

não dominante do paciente. A análise dos gases arteriais ( $O_2$  e  $CO_2$ ), bem como  $SaO_2$ , Hb, pH e  $HCO_3$  foi realizada no aparelho (gasômetro AVL, modelo compact 2, Alemanha) cuja calibração é automática. Caracterização espirométrica da gravidade da DPOC: os pacientes realizaram espirometria completa pré e pós-broncodilatador. Foram medidos os valores absolutos e calculados os percentuais relativos aos previstos para sexo, idade e altura, seguindo a tabela descrita por Knudson et al [35]. O espirômetro utilizado foi o Vmax22 series spirometer (SensorMedics Yorba Linda, California, USA). O laudo do exame foi fornecido pelo médico responsável pelo Laboratório de Função Pulmonar do HUB, obedecendo aos critérios de classificação de gravidade da GOLD 2007 [1].

### 3.3 Avaliação dos pacientes: Etapa II

Satisfeitos os critérios de inclusão da amostra, os pacientes foram encaminhados ao segundo momento da avaliação, 48 horas após o dia da avaliação I. Caso contrário, realizavam os exames e testes complementares necessários conforme a rotina do programa de RP do HUB.

Esta fase teve como objetivo avaliar a força muscular e a capacidade funcional de exercício.

#### 3.3.1 Avaliação da força muscular de quadríceps

A avaliação da função muscular foi realizada pela medida do pico de torque isométrico para extensão de joelho do lado dominante dos sujeitos da pesquisa. A aplicação do termo “força de quadríceps” é adequada uma vez que a medida do torque reflete a capacidade do músculo quadríceps em gerar força para ocasionar um deslocamento angular do joelho na direção da extensão. Como na contração isométrica, o deslocamento angular é zero, a medida obtida reflete a força gerada pelo quadríceps com o joelho a  $90^\circ$  de flexão. O músculo quadríceps foi escolhido por apresentar importante função antigravitacional durante a marcha e por sofrer efeitos da hipoxemia crônica como descrito anteriormente.

Os sujeitos sentavam em uma cadeira fabricada especialmente para a realização dos

testes que mantinha as articulações do quadril e do joelho a 90° de flexão, tronco ereto e mãos segurando manoplas lateralmente ao tronco na altura do quadril. Uma tornozeleira foi fixada logo acima do maléolo lateral do membro inferior dominante e a ela preso um cabo de aço conectado perpendicularmente à célula de carga do tipo *strain gauge* (Kratos, MM100 kgf, São Paulo, Brasil) para a medida do pico de torque isométrico para extensão do joelho, conforme ilustrado na figura 2.

Após a instrumentação do paciente, o sinal captado na célula de carga, com frequência de amostragem de 1000 Hz era amplificado em 1000 vezes, transmitido ao conversor analógico/digital de 12 bits (EMGSytem do Brasil, São Paulo, Brasil), captado e armazenado no software Aqdados 5 (Lynx, São Paulo, SP, Brasil)

Para a aquisição dos sinais de força a partir de uma contração isométrica voluntária máxima (CIVM) foi explicado aos pacientes a necessidade de realizar o movimento de extensão do joelho com a maior intensidade possível, sem alterar o posicionamento do tronco ou do quadril e esclarecendo que não haveria movimentação articular durante a manobra. Cada paciente realizou 3 manobras de CIVM, com duração total de 6 a 8 segundos a fim de assegurar a sustentação isométrica por, no mínimo, 5 segundos. O intervalo de recuperação entre os três ensaios foi de 1 minuto. A aquisição dos dados foi considerada satisfatória quando a variação entre os valores máximos de cada tentativa foi menor que 5%. O maior pico de torque atingido entre estes três valores foi o valor considerado como o de força do quadríceps.



Figura 2: Sistema de aquisição da contração isométrica voluntária máxima de quadríceps

### 3.3.2 Avaliação da capacidade funcional de exercício

Nesta etapa foi realizado o segundo teste de caminhada com oximetria de pulso conforme descrito na seção 3.1.1. Todos os pacientes realizaram o teste sem oxigênio suplementar mesmo que tenha ocorrido dessaturação no primeira tentativa cujo objetivo era o aprendizado do teste. A dessaturação da hemoglobina durante o teste de caminhada ( $\Delta\text{SpO}_2$ ) foi calculada pela relação entre o valor mensurado nos primeiros 15 segundos após o final e o valor imediatamente anterior ao início do teste de caminhada.

### 3.3.3 Categorização da amostra

Os sujeitos da amostra foram divididos em três grupos de acordo com a  $\text{PaO}_2$  em repouso e respirando ar ambiente: grupo 1:  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg, grupo 2:  $\text{PaO}_2$  de 55 – 65 mmHg e grupo 3:  $\text{PaO}_2$  de 66 a 80 mmHg), caracterizando assim três diferentes níveis de hipoxemia. Os pacientes recrutados para o grupo 1 eram aqueles em que a oxigenioterapia ainda não estava administrada pelo diagnóstico recente e/ou em processo de aquisição pelo paciente. Assim, nenhum paciente com indicação de oxigênio suplementar foi privado desta terapia para a inclusão como sujeito da pesquisa.

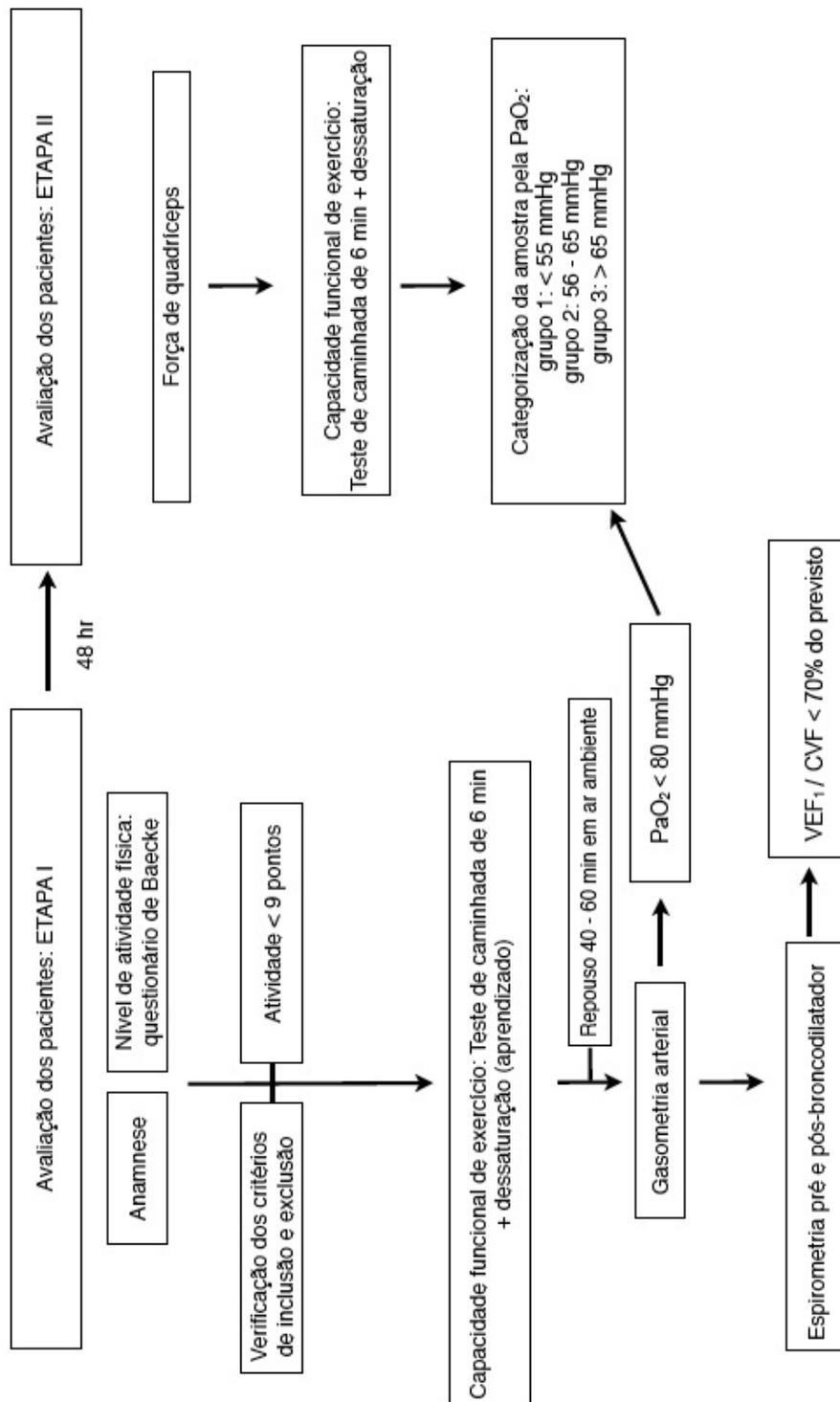


Figura 3: Seqüência de avaliação dos pacientes

### 3.4 Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis idade, IMC,  $VEF_1/CVF$ ,  $VEF_1$ ,  $PaO_2$ , distância caminhada em 6 minutos (DC6) e força de quadríceps tanto para a amostra completa quanto para cada grupo categorizado pela  $PaO_2$  (grupos 1, 2 e 3). Para as variáveis com distribuição normal, a comparação simultânea entre os três grupos foi calculada pela análise de variância para uma variável (ANOVA – one way) com análise *pos hoc* de Bonferroni em caso de diferença significativa. Para as variáveis com distribuição não-paramétrica, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado, e posterior análise emparelhada (2 a 2) pelo teste de Mann-Whitney. As análises de correlação de Pearson foi utilizada entre variáveis com distribuição normal e o teste de Spearman, para correlações que incluíssem variáveis não paramétricas. Todos os testes foram realizados no pacote estatístico SPSS 11 para Mac OS X (versão 11.0.4) O poder dos testes estatísticos foi calculado para a comparação simultânea dos 3 grupos no pacote G\*Power 3.0 para Mac OS X. O poder foi calculado a partir do tamanho da amostra de cada grupo e suas respectivas médias e desvios-padrão. Dessa forma, era possível determinar o poder do teste estatístico para identificar as diferenças presentes entre os grupos (tamanho do efeito).

## 4 Resultados

Quarenta pacientes, 24 do sexo feminino e 16 do sexo masculino, foram selecionados para o estudo. As características dos pacientes estão representadas na tabela 1. Nota-se maior prevalência de pacientes do sexo feminino e de pacientes mais graves (estágio III e IV) de acordo com a classificação espirométrica. Em conjunto, os pacientes apresentam IMC dentro dos limites de normalidade, com média de  $22,5 \pm 5,0 \text{ kg.m}^{-2}$ , mas os valores extremos atingiram 11,2 e  $30,2 \text{ kg.m}^{-2}$ , indicando assim a presença de indivíduos com baixo peso e com sobrepeso. Não havia da amostra pacientes com obesidade cuja gravidade fosse maior que grau I. Com exceção da distância caminhada em 6 minutos e da  $\Delta\text{SpO}_2$ , as demais variáveis apresentaram distribuição normal.

Tabela 1: Características demográficas e funcionais amostra estudada

<b>n</b>	40	
<b>Idade (anos)</b>	68,1	(9,9)
<b>IMC (<math>\text{kg.m}^{-2}</math>)</b>	22,5	(5,0)
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF (% do predito)</b>	46,4	(11,6)
<b>VEF<sub>1</sub> (% do predito)</b>	49	(14,4)
<b>Distância caminhada em 6 minutos (m)</b>	388	(250 - 465,5)
<b><math>\Delta\text{SpO}_2</math> (%)</b>	7,4	(4,3 - 9,2)
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	62,8	(7,6)
<b>Força de quadríceps (kgf)</b>	27,8	(10,5)
<b>Estadiamento da DPOC (GOLD)</b>		
<b>Estágio II</b>	17	(42,5)
<b>Estágio III</b>	11	(27,5)
<b>Estágio IV</b>	12	(30)

Os valores representam média e (desvio-padrão); mediana e (percentis 25 e 75) para a distância caminhada e  $\Delta\text{SpO}_2$ ; *n* e (% do total) para as categorias de estadiamento; IMC: índice de massa corporal, VEF<sub>1</sub>/CVF: Índice de Tiffenau, relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo;  $\Delta\text{SpO}_2$ : Relação, em porcentagem, entre a saturação periférica da hemoglobina imediatamente antes e após o teste de caminhada de 6 minutos; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial arterial de oxigênio

A análise da força de quadríceps entre os três grupos revelou uma diferença média de 7 kgf entre os grupos 1 e 2 e de 9 kgf entre os grupos extremos, 1 e 3. Nota-se também que a diferença entre os dois grupos com maiores níveis de PaO<sub>2</sub> (grupos 2 e 3) está menos evidente, não chegando a 2 kgf, como ilustrado na figura 4. No entanto, a comparação simultânea da força de quadríceps entre os três grupos não indica diferenças.

A distância caminhada em seis minutos (DC6) e a  $\Delta\text{SpO}_2$  foram diferentes entre os grupos representados nas figuras 5 e 6. Nota-se que a diferença significativa ocorreu apenas para a DC6 entre os grupos 1 e 3 ( $p = 0,001$ ), enquanto para o grupo 2, não foi diferente dos outros dois grupos. Já  $\Delta\text{SpO}_2$  é maior no grupo 1 e não difere entre os grupos 2 e 3. No entanto, é importante notar que a maioria dos pacientes, mesmo aqueles com hipoxemia mais leve (grupo 3), apresentam variação da SpO<sub>2</sub> acima de 4%. A tabela 2 ilustra as comparações simultâneas entre os grupos realizadas para todas as variáveis estudadas.

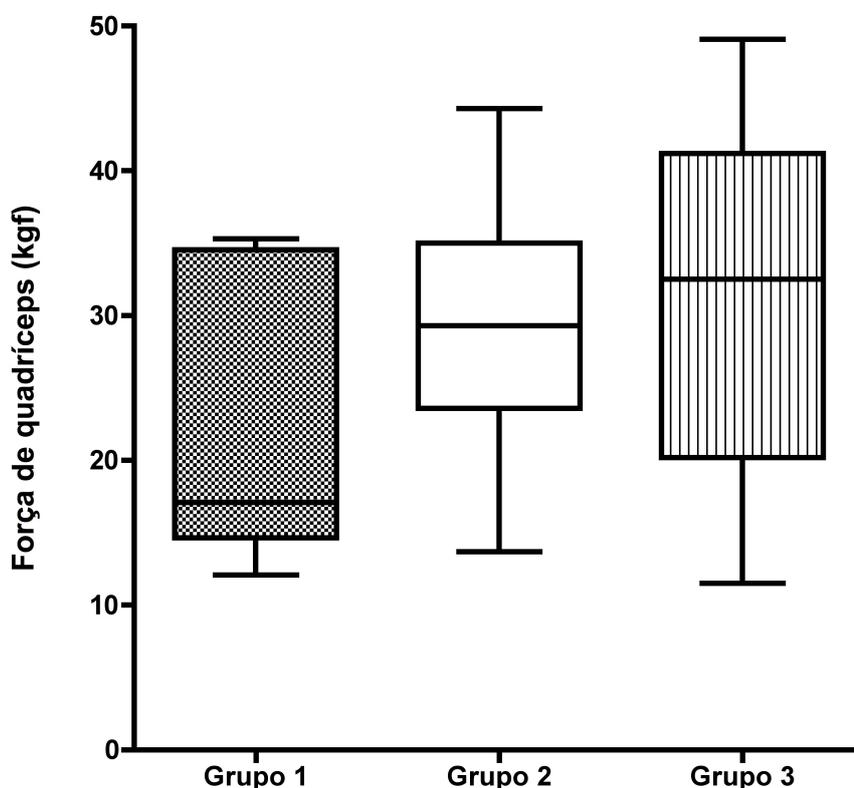


Figura 4: Força de quadríceps entre os grupos.

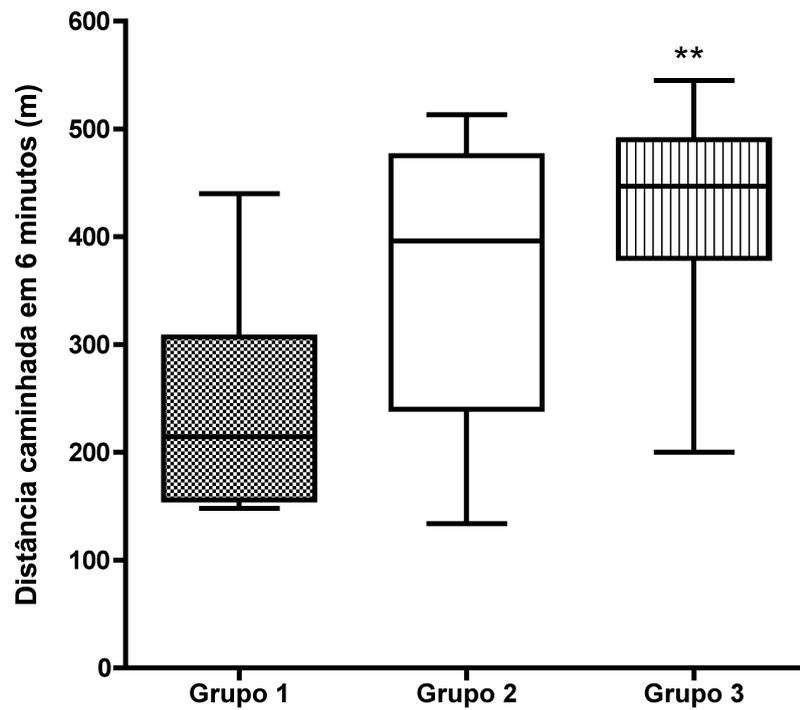


Figura 5: Distância caminhada em 6 minutos. (\*\*) = diferença em relação ao grupo 1 ( $p < 0,05$ ).

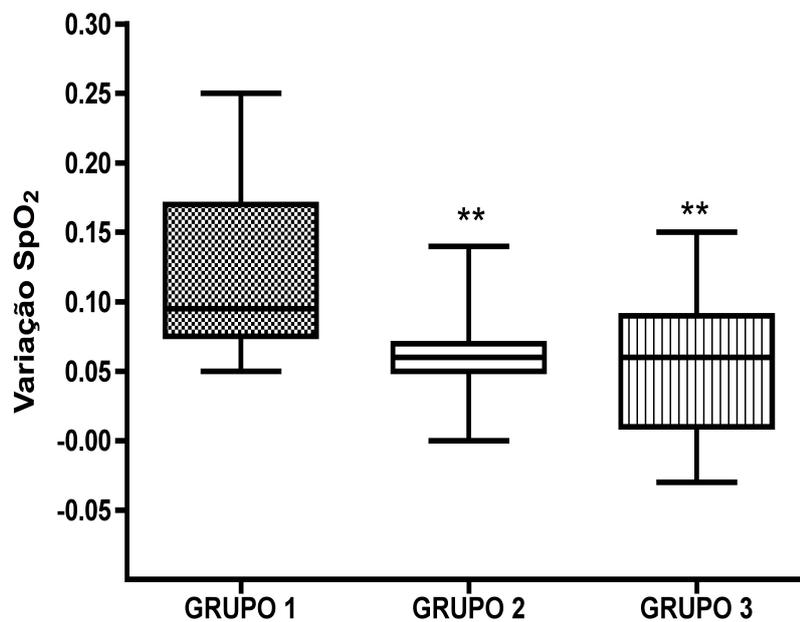


Figura 6:  $\Delta\text{SpO}_2$  entre os grupos. (\*\*) = diferença em relação ao grupo 1 ( $p < 0,05$ )

Tabela 2: Características demográficas e funcionais dos 3 grupos estudados

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p	Tamanho do efeito	Poder do teste
<b>n</b>	10	15	15			
<b>Idade (anos)</b>	69,9 ± 10,6	68,5 ± 9,2	66,7 ± 10,5	0,727	0,25	0,25
<b>sexo</b>						
<b>masculino</b>	2	7	7			
<b>feminino</b>	8	8	8			
<b>IMC (kg.m<sup>-2</sup>)</b>	20,6 ± 6,0	23,0 ± 4,7	23,3 ± 4,5	0,372	0,20	0,22)
<b>CVF/VEF<sub>1</sub> (% do predito)</b>	43,2 ± 11,1	43,5 ± 8,7	51,5 ± 13,4	0,101	0,35	0,45
<b>VEF<sub>1</sub> (% do predito)</b>	44,5 ± 16,0	45,2 ± 13,7	55,7 ± 12,1	0,066	0,37	0,52
<b>Distância caminhada em 6 minutos (m)</b>	214,5	396,0	447,0	0,001	0,74	0,98
<b>ΔSpO<sub>2</sub> (%)</b>	9,4	6,3	6,3	0,017		
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	53,4 ± 1,8	61,2 ± 2,3	70,6 ± 4,6	0,000	2,33	1,00
<b>Força de quadriceps (kgf)</b>	21,7 ± 9,4	28,9 ± 8,8	30,7 ± 11,7	0,097	0,36	0,48

Os valores representam média e (desvio-padrão) para as variáveis paramétricas; mediana e (percentis 25 e 75) para as variáveis não-paramétricas (distância caminhada em 6 minutos e ΔSpO<sub>2</sub>); *n* e (%) do total) para as categorias de estadiamento e grupos de acordo com a PaO<sub>2</sub>; IMC: índice de massa corporal, VEF<sub>1</sub>/CVF: Índice de Tiffenau, relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ΔSpO<sub>2</sub>: Relação, em porcentagem, entre a saturação periférica da hemoglobina imediatamente antes e após o teste de caminhada de 6 minutos; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial arterial de oxigênio.

O estudo das correlações entre a força de quadríceps e as demais medidas potencialmente influentes na função muscular está ilustrado nas figuras abaixo. As correlações são, em geral, fracas e, portanto, refletem o comportamento de uma pequena parcela do indivíduos estudados. Não houve associação entre o  $VEF_1$  e a força de quadríceps nem entre  $\Delta SpO_2$  e a força de quadríceps. A distância caminhada em seis minutos também foi pouco influenciada pela força. As melhores correlações encontradas foram: a força de quadríceps com IMC, com  $r^2 = 0,32$  e a  $PaO_2$  com a distância caminhada cujo  $r^2$  foi de 0,36.

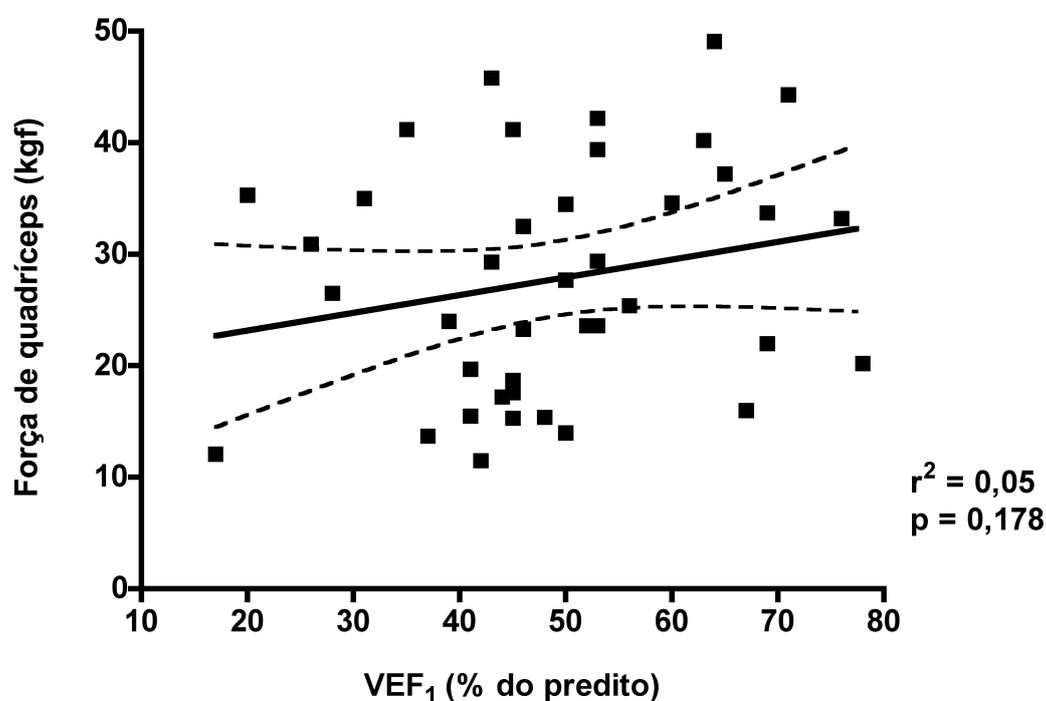


Figura 7: Correlação entre o  $VEF_1$  e a força de quadríceps

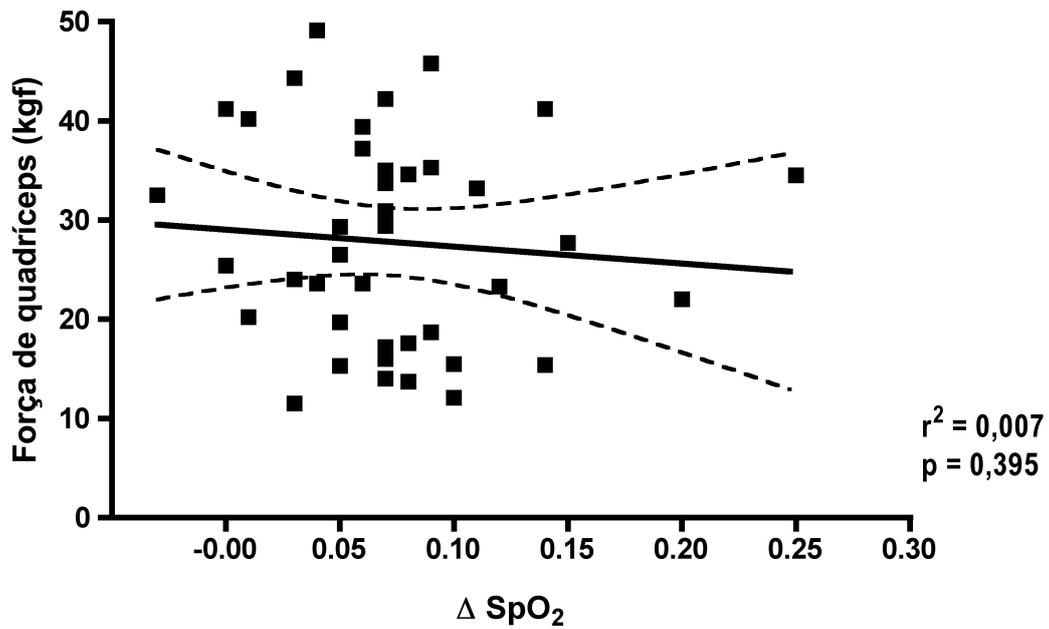


Figura 8: Correlação entre a  $\Delta SpO_2$  e a força de quadríceps

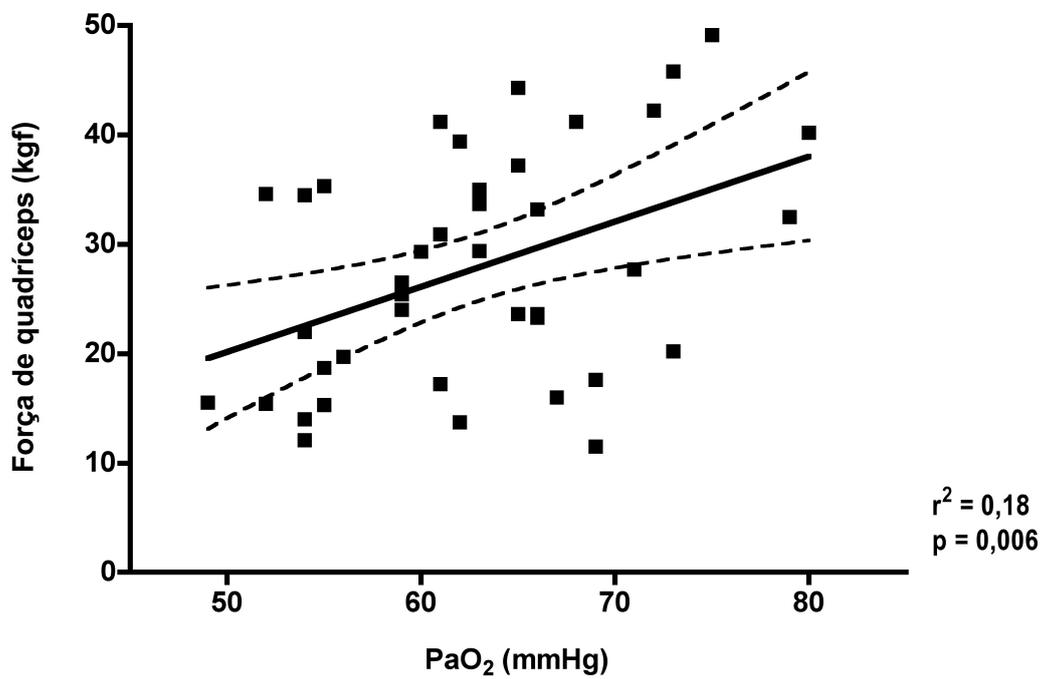


Figura 9: Correlação entre a  $PaO_2$  e a força de quadríceps

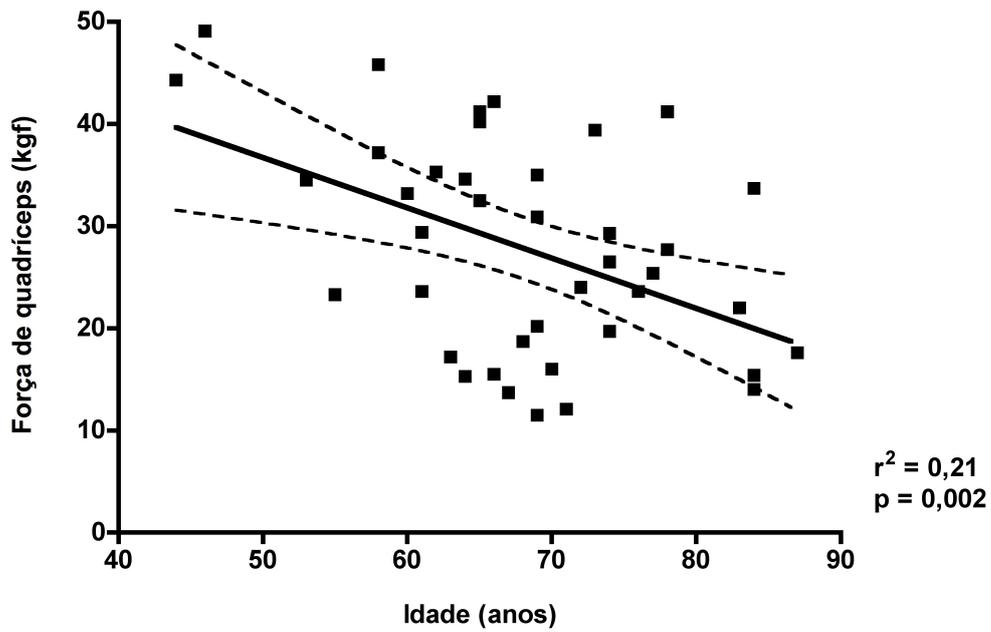


Figura 10: Correlação entre a idade e a força de quadríceps

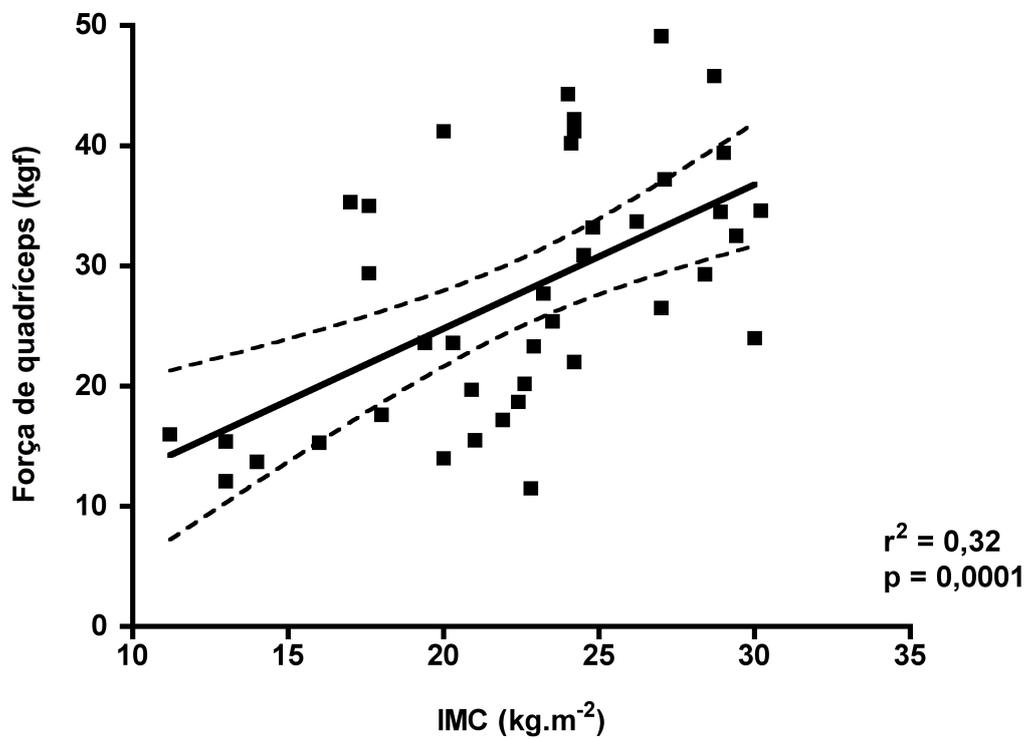


Figura 11: Correlação entre o IMC e a força de quadríceps

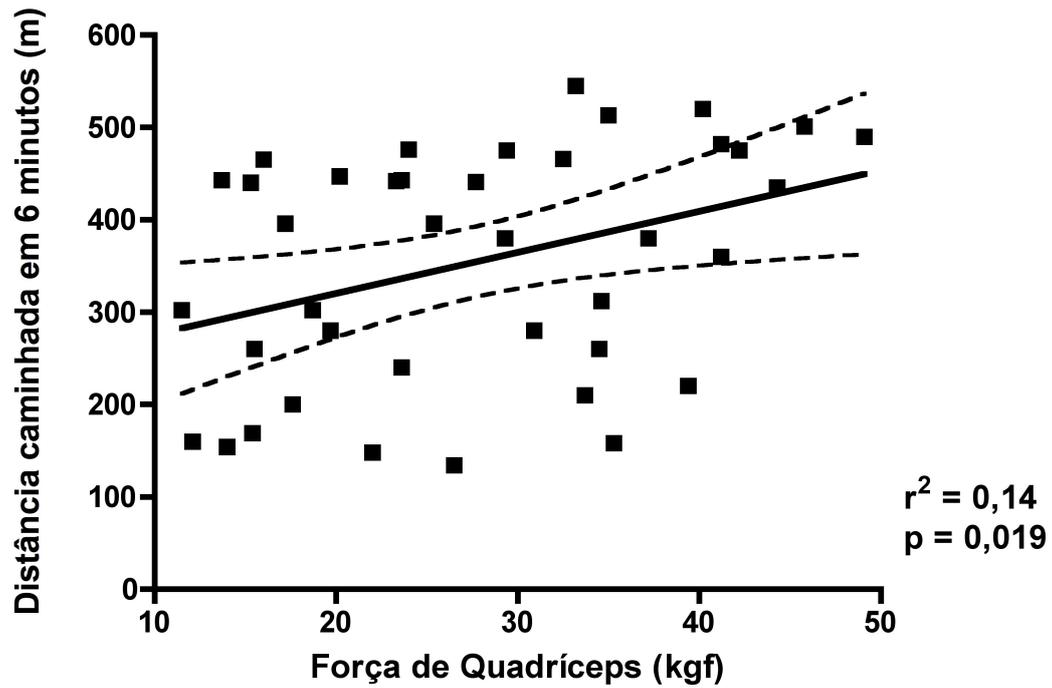


Figura 12: Correlação entre a força de quadríceps e a distância caminhada em 6 minutos

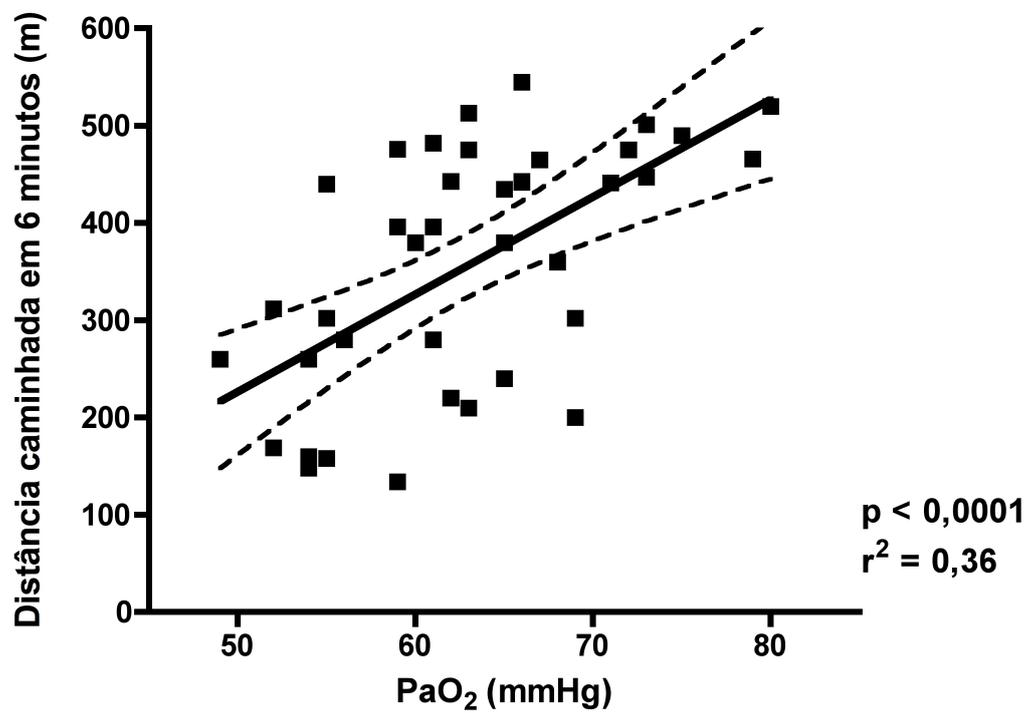


Figura 13: Correlação entre a PaO<sub>2</sub> e a distância caminhada em 6 minutos

## 5 Discussão

A hipoxemia, em repouso e/ou induzida pelo exercício, é uma das conseqüências da limitação ventilatória na DPOC que reduz a capacidade de exercício e, conseqüentemente, contribui para a disfunção muscular esquelética nestes pacientes. A redução da força muscular é uma das manifestações da incompetência funcional experimentada por alguns pacientes com DPOC.

Neste trabalho a força de quadríceps foi semelhante entre os grupos de pacientes com DPOC que apresentavam diferentes níveis de hipoxemia em repouso. Pode-se afirmar que, isoladamente, a hipoxemia em repouso não afetou a força de quadríceps medida por CIVM. No entanto, a variabilidade dos valores em cada grupo pode ter influenciado esses resultados. Um dos motivos dessa variabilidade pode ser atribuído ao maior número de mulheres no grupo 1. Para os outros grupos 2 e 3, havia 7 mulheres e 8 homens. No grupo 1, porém, 8 mulheres e 2 homens foram incluídos. Este foi, certamente, um efeito da amostra de conveniência pois a literatura aponta maior prevalência da DPOC em indivíduos do sexo masculino [1]. A análise dos resultados separadamente em função do sexo não era objetivo desta pesquisa como também não ocorre em outros estudos. O objetivo primário era identificar a hipoxemia como fator isoladamente influente sobre a força muscular.

Os valores do pico de torque isométrico encontrados foram semelhantes aos da literatura [14],[22], [13], [16]. A variabilidade nas medidas de força de quadríceps na literatura pode ser atribuídas a diferenças nas características da amostra como média de idade do grupo controle, PaO<sub>2</sub> em repouso, nível de condicionamento físico, gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e também ao uso de equipamentos mais sofisticados como os dinamômetros isocinéticos. As médias de força de quadríceps encontradas, entre 21,7 e 30,7 kgf, são compatíveis com os outros trabalhos que, em sua maioria, comparam indivíduos com DPOC a sujeitos saudáveis, mas não consideram os diferentes níveis de hipoxemia de suas amostras. Um dos primeiros trabalhos a comparar a força de quadríceps entre pacientes com DPOC e controles saudáveis foi o de Zattara-Hartmann, em 1995, cuja média foi de  $25 \pm 3$  kgf para a força de quadríceps. Outros estudos encontraram valores semelhantes para a força muscular em pacientes com DPOC:  $22 \pm 10$  kgf [14],  $26 \pm 2$  [29], 22 a 29 kgf [16]. Nesses trabalho,

os indivíduos saudáveis, determinados como controles, apresentavam força entre 30 a 40 kgf, valores mais comparáveis aos encontrados no grupo 3 da amostra estudada. Assim, em primeira análise, nos três grupos de pacientes estudados há algum grau de acometimento da função muscular.

O objetivo desta pesquisa foi identificar diferenças na força muscular de acordo com faixas de  $\text{PaO}_2$  pré-estabelecidas. Todavia, o caráter multifatorial da disfunção muscular esquelética precisa ser considerado na interpretação das medidas de força muscular. Neste trabalho, com exceção da distancia caminhada em 6 minutos e da variação da  $\text{SpO}_2$  todas as outras características foram semelhantes entre os três grupos, como ilustra a tabela 2. Dessa forma, a influência de fatores como a gravidade da doença, a idade e o IMC tornou-se semelhante para os três grupos.

As diferenças de força entre pacientes com DPOC e controles saudáveis apontadas por dois importantes estudos podem não ser atribuídas à simples presença da doença. Bernard e col, em 1998, identificaram diferenças significativas, para a força, medida por um protocolo dinâmico de contração voluntária, entre pacientes e indivíduos saudáveis devidamente emparelhados para idade e IMC. Porém, quando a força foi normalizada para a área de secção transversa muscular da coxa, as diferenças entre doentes e saudáveis desapareceram, indicando que era a massa muscular o fator de influência para o desempenho funcional e não a DPOC per se. [13]. Em estudo posterior, Degens e cols. avaliaram a contratilidade do quadríceps e também a força muscular, medida por CVIM, e não encontraram diferenças entre o grupo controle de indivíduos saudáveis ( $n=9$ ) e pacientes com DPOC moderada ( $n = 9$ , com  $\text{VEF}_1$  30-50% do predito) [27]. Apesar da meta-análise realizada por Gosker e cols. indicar que há mudança na proporção dos tipos de fibras musculares de acordo com o estágio da doença, é mais provável que isso ocorra em razão da maior prevalência do efeitos secundários à DPOC do que pela gravidade determinada pela maior obstrução de vias aéreas. [25],[18]. A ausência de correlação observada entre o  $\text{VEF}_1$  e a força de quadríceps, ilustrados na figura 7, está de acordo com estes resultados.

A redução da massa muscular, que já foi apontada como um indício de miopatia [36], indica mais um resultado da limitação ao exercício e do sedentarismo encontrado nesses pacientes do que propriamente uma consequência direta da DPOC. Apesar de não ser um

índice preciso para a caracterização morfológica muscular, a correlação encontrada entre o IMC e a força, indica que alguns indivíduos com importante hipotrofia muscular podem ter sido incluídos na amostra. De fato, dentre os pacientes estudados, 9 apresentavam baixo peso, 50% deles peso normal e outros 11 com sobrepeso (IMC até 30 kg/m<sup>2</sup>). Para melhor controle dessa co-variável, o ideal seria medir a composição corporal ou, de maneira mais precisa, a massa muscular do quadríceps, método não acessível no momento de realização deste trabalho. Por outro lado, em pacientes com DPOC e IMC abaixo do normal, cujo acúmulo adiposo subcutâneo é improvável, a redução da massa muscular pode ser considerada. Logo, a inclusão de pacientes com proporções de massa muscular distintas provavelmente afetou os resultados encontrados. Quando pacientes com evidência de caquexia não são incluídos, os estudos indicam que possíveis diferenças na função muscular atribuíveis a outros fatores que não a atrofia muscular [18],[5],[13].

As alterações estruturais identificadas pela redução da massa muscular devem-se às mudanças de predominância de fibras musculares do tipo I, de metabolismo oxidativo, para o tipo II, anaeróbicas observadas no quadríceps de pacientes com DPOC [25],[21]. Comportamento semelhante pode ser observado em indivíduos extremamente sedentários e descondicionados. Além disso, essas alterações podem ser modificadas pelo exercício físico. Raciocínio semelhante pode ser aplicado às evidências de alteração da atividade de enzimas oxidativas, aumento das citocinas inflamatórias e da produção de lactato, redução de capilares musculares e alteração do sistema fosfocreatina. Todas essas alterações também ocorrem em indivíduos sedentários e/ou muito descondicionados e podem ser modificadas pelo exercício. Assim, o papel crucial da DPOC não seria a sua relação causal com essas mudanças, mas sim, o estabelecimento progressivo do descondicionamento físico ocasionado limite ventilatório [18].

Na seleção da amostra, apenas pacientes sedentários foram incluídos exatamente para minimizar os efeitos do condicionamento físico nos resultados. No entanto, apesar de haver uma correlação fraca entre força e distância caminhada em 6 minutos, os grupos foram nitidamente diferentes no que se refere a esta medida de capacidade funcional de exercício como mostra a figura 5. A DC6 foi consideravelmente menor nos grupos de hipoxemia mais grave. Entre os grupos 2 e 3 a diferença entre as medianas foi de 51 m e

entre os grupos 1 e 2, de 182 m, valores que conferem significado clínico para a capacidade de exercício entre os grupos. No entanto, a análise *pos hoc* indicou diferença apenas entre os grupos 1 e 3. Esses resultados sugerem que os pacientes de fato apresentam diferentes graus de condicionamento físico. Este fato merece duas considerações: primeiro, de que a classificação dos pacientes por um questionário pode não ser suficientemente sensível para identificar diferentes graus de sedentarismo. E segundo, pacientes com níveis de condicionamento físico diferentes, agrupados em um mesmo grupo, apresentariam força de quadríceps suficientemente distintas a pontos de aumentar a variabilidade intra-grupo. Assim, com grupos muito amplos, como de fato ocorreu, as possíveis diferenças podem não ser evidenciadas em amostras pequenas.

A hipoxemia crônica, por sua vez, atua como um potencializador do estresse oxidativo [31], [29]. O treinamento de exercícios em programas de RP sabidamente minimiza estes efeitos [7]. Todavia, por mais modificáveis que sejam, as alterações musculares decorrentes do estresse oxidativo contribuem muito para o pior desempenho funcional desses pacientes. Nos resultados encontrados, soma-se à diferença entre as distâncias caminhadas, a ocorrência de dessaturação da Hb em todos os grupos, inclusive no grupo 3, com  $\text{PaO}_2 > 65$  mmHg. A relação entre o valor anterior e após o teste de caminhada foi, para a grande maioria dos pacientes, maior que 4%. Isso indica que em níveis de atividade física que reflitam as atividades de vida diária, a maioria dos pacientes apresentou hipoxemia e, por fim, estará mais sujeita ao descondicionamento físico. Portanto, o condicionamento físico distinto entre os 3 grupos de pacientes estudado certamente influenciou os resultados obtidos para a força muscular de quadríceps. Obviamente, não era esperado que o condicionamento fosse o mesmo entre os grupos visto que a hipoxemia limita a capacidade de exercício. Entretanto, para o grupo com  $\text{PaO}_2$  acima de 65 mmHg, cuja capacidade de exercício é mais elevada, esperava-se força muscular média mais próxima da descrita na literatura para indivíduos saudáveis.

As análises de correlação entre a força de quadríceps e os fatores que podem interferir na força muscular como idade, IMC e  $\text{PaO}_2$ , revelaram-se significativas, apesar de fracas. Isso confirma o caráter multifatorial da disfunção muscular esquelética. Hipoteticamente, cada uma dessas características pode contribuir para a fraqueza muscular. Para identificar a

contribuição de cada fator seria necessária uma análise multivariada. Entretanto, identificar a causa da fraqueza muscular não foi o objetivo deste estudo. O intuito era, exatamente, observar se independente de outros fatores, a força de quadríceps em pacientes com DPOC seria diferente em determinados níveis de hipoxemia.

As diferenças da força muscular entre os grupos 1 e 3 são nítidas e inclusive significativas quando as médias dos grupos são comparadas aos pares pelo teste *t de student* ( $p = 0,046$ , IC 95% -18 a -1,9). A desvantagem dessa divisão arbitrária das faixas de hipoxemia se deu exatamente para o grupo 2. Nesse grupo, certamente foram incluídos pacientes cuja força muscular foi similar ao grupo 3 e outros cuja força se assemelhou muito mais à encontrada no grupo 1. A análise de variância entre os três grupos, por fim, não identifica diferenças.

A refutação das hipóteses deste trabalho podem em última análise ser atribuídas ao baixo poder do teste estatístico utilizado. Para essa amostra de 40 pacientes, o poder para identificar diferenças na força muscular entre os grupos foi de apenas 48%. Para um poder de 80%, dado o pequeno tamanho de efeito encontrado entre os três grupos, seria necessária uma amostra com um total de 75 indivíduos. Essa limitação decorrente da utilização da amostra de conveniência poderia ser minimizada com o recrutamento de um número maior de indivíduos. Porém, o tempo para a realização do estudo seria maior em virtude da dificuldade de recrutar pacientes com hipoxemia grave que ainda não estejam em tratamento com  $O_2$  suplementar. De maneira geral, pode-se afirmar que o controle das co-variáveis deveria ser mais rígido quando da seleção da amostra. Assim, diferenças sutis poderiam ser identificadas em grupos com amostras pequenas. Essa pesquisa, sendo o primeiro a descrever a força muscular em função de faixas de hipoxemia, tem utilidade como estudo-piloto para esse tema.

A divisão dos grupos utilizada, apesar de arbitrária, baseou-se no ponto de corte para a oxigenioterapia prolongada no caso do grupo 1 e no ponto da curva de dissociação da Hb em que o aumento da  $PaO_2$  induz variações pouco significativas da  $SaO_2$ , ou seja, acima de 65 mmHg para o grupo 3. A escolha das faixas de hipoxemia para a separação da amostra em três grupos foi potencialmente problemática para a confirmação da hipótese de que o grupo 2, (hipoxemia moderada), apresentaria função muscular semelhante ao grupo

1, ( $\text{PaO}_2$  indicativa de oxigenioterapia) e diferente do grupo 3, (hipoxemia leve).

Portanto, a dúvida em relação ao papel independente dos diferentes níveis hipoxemia sobre a força muscular de quadríceps em pacientes com DPOC permanece.

## 6 Conclusões

1. A força de quadríceps de pacientes com DPOC, medida em contração voluntária isométrica máxima, foi semelhante entre 3 diferentes níveis de hipoxemia.
2. A força de quadríceps não se correlaciona com a gravidade de obstrução ao fluxo aéreo, medida pelo VEF<sub>1</sub>.
3. Houve correlação fraca entre a força de quadríceps e as variáveis potencialmente associadas à função muscular: idade, distância caminhada em 6 minutos, PaO<sub>2</sub> e IMC.

## Referências

- [1] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, and Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - gold executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 176:532–555, 2007.
- [2] Wasserman K. *Principles of exercise testing and interpretation*. Lippincott Williams and Wilkins, 1st edition, 2004.
- [3] Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, and Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 21:347–360, 2003.
- [4] Dourado V, Tanni S, Vale S, Faganello M, Sanchez F, and Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*, 32:161–171, 2006.
- [5] American Thoracic Society / European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. a statement of the american thoracic society and european respiratory society. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:S1–S40, 1999.
- [6] Stucki A, Stoll T, Cieza A, Weigl M, Giardini A, and Wever D et al. Icf core sets for obstructive pulmonary diseases. *J Rehabil Med Suppl*, 44:114–120, 2004.
- [7] Ries A, Bauldoff G, Carlin B, Casaburi R, Emery C, and Mahler D et al. Pulmonary rehabilitation: Joint accp/aacvpr evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 131:4–42, 2007.
- [8] Serres I, Hayot M, Prefaut C, and Mercier J. Skeletal muscle abnormalities in patients with copd: contribution to exercise intolerance. *Med Sci Sports Exerc*, 30:1019–1027, 1998.
- [9] Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, and Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in copd patients. *Eur Respir J*, 10:417–423, 1997.
- [10] Swallow E, Reyes D, Hopkinson N, Man W, Porcher R, and Cetti E et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62:115–120, 2007.

- [11] Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, and Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*, 146:935–940, 1992.
- [12] Hamilton AL, Killian KJ, and Summers E et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*, 152:2021–2031, 1995.
- [13] Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, and Jobin J et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:629–634, 1998.
- [14] Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramirez-Sarmiento A, Gáldiz J, and Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with copd. *Eur Respir J*, 24:129–134, 2004.
- [15] Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, and Kwakkel G. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 29:267–274, 2004.
- [16] Janaudis-Ferreira T, Wadell K, Sundelin G, and Lindström B. Thigh muscle strength and endurance in patients with copd compared with healthy controls. *Respir Med*, 100:1451–1457, 2006.
- [17] Wouters E, Creutzberg E, and Schols A. Systemic effects in copd. *Chest*, 121:127S–130S, 2002.
- [18] Wagner PD. Skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning, or myopathy. *Respirology*, 11:681–686, 2006.
- [19] Gosker H, Wouters E, Vusse G, and Schols A. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr*, 71:1033–1047, 2000.
- [20] Supinski G and Callahan L. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunctions in inflammatory conditions. *J Appl Physiol*, 102:2056–2063, 2007.

- [21] Pereira M, Isayama R, Seabra J, Campos G, and Paschoal I. Distribution and morphometry of skeletal muscle fibers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia. *Muscle Nerve*, 30:796–798, 2004.
- [22] Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, and Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve*, 18:495–502, 1995.
- [23] Remels A, Gosker H, Velden J, Langen R, and Schols A. Systemic inflammation and skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: State of the art and novel insights in regulation of muscle plasticity. *Clin Chest Med*, 28:537–552, 2007.
- [24] Crul T, Spruit MA, Gayan-Ramirez G, Quarck R, and Gosselink R et al. Markers of inflammation and disuse in vastus lateralis of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest*, 37:897–904, 2007.
- [25] Gosker H, Zeegers M, Wouters E, and Schols A. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with copd is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 62:944–949, 2007.
- [26] Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, and Borge G et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. findings from the copenhagen city heart study. *Am J Respir Crit Care Med*, 173:79–83, 2006.
- [27] Degens H, Sanchez-Horneros J, Heijidra Y, Dekhuijzen P, and Hopman M. Skeletal muscle contractility is preserved in copd patients with normal fat-free mass. *Acta Physiol Scand*, 184:235–242, 2005.
- [28] Powers S, Kavazis A, and McClung J. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Appl Physiol*, 102:2389–2397, 2007.
- [29] Koechlin C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, and Bellet H et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*, 169:1022–1027, 2004.

- [30] Mercken E, hageman G, Schols A, Akkermans M, Bast A, and Wouters E. Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:994–1001, 2005.
- [31] Faucher M, Steinberg JG, Barbier D, Hug F, and Jammes Y. Influence of chronic hypoxemia on peripehral muscle function and oxidative stress in humans. *Clin Physiol Funct Imaging*, 24:75–84, 2004.
- [32] Rodrigues SL, Mendes HF, and Viegas CAC. Teste de caminhada de seis minutos: estudo do efeito do aprendizado em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*, 30:24–28, 2004.
- [33] Voorrips LE, Ravelli ACJ, Dongelmans PCA, Deurenberg P, and Van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*, 23:974–979, 1991.
- [34] American Thoracic Society. Ats statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:111–117, 2002.
- [35] Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, and Burrows B. Changes in the normal expiration flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*, 127:725–734, 1983.
- [36] Couillard A and Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in copd: potential contribution to oxidative stress. *Eur Respir J*, 26:703–719, 2005.