

**Rodrigo Cerqueira Borges**

**O papel do treinamento físico resistido durante o período de hospitalização na melhora clínica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências**

**Programa de: Ciências da Reabilitação**

**Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana**

**Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho**

**São Paulo**

**2011**

**Rodrigo Cerqueira Borges**

**O papel do treinamento físico resistido durante o período de hospitalização na melhora clínica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências**

**Programa de: Ciências da Reabilitação**

**Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana**

**Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho**

**São Paulo**

**2011**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Rodrigo Cerqueira

O papel do treinamento físico resistido durante o período de hospitalização na melhora clínica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Rodrigo Cerqueira Borges. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Doença pulmonar obstrutiva crônica 2.Hospitalização 3.Força muscular 4.Capacidade funcional 5.Qualidade de vida 6.Inflamação sistêmica

USP/FM/DBD-375/11

## **Agradecimentos**

**Aos meus pais, Adolfo Quintino Borges e Raquel Cerqueira Quintino Borges, por tudo o que vocês me ensinaram e ajudaram nesta vida, sem o apoio de vocês nunca conseguiria ter alcançado mais este sonho. Apesar da distância sei que vocês sempre estiveram comigo.**

**A minha esposa, Mariucha, e ao meu filho, Lucas, pela compreensão e pelo amor que vocês me deram neste período. Mesmo nas horas que vocês quiseram estar comigo, vocês me incentivaram na conquista deste sonho.**

**Ao Prof Dr. Celso Carvalho, pela orientação e dedicação nesta longa jornada. Sempre me lembrarei das observações sensatas, objetivas e acima de tudo, do respeito e valorização das minhas opiniões.**

**Aos fisioterapeutas do Hospital Universitário USP que sempre me ajudaram nesta longa jornada, meus sinceros agradecimentos.**

**Aos técnicos e enfermeiras da Clínica Médica do Hospital Universitário da USP pela paciência, companheirismo e disposição na coleta dos exames.**

**Aos pacientes que participaram deste estudo, motivo maior da pesquisa. Agradeço a colaboração que me foi dada, mesmo em momentos desagradáveis de suas vidas.**

**A FAPESP pelo auxílio à pesquisa concedido, sem este apoio nada disto teria acontecido.**

**E a Deus por dar sentido a vida.**

**Dedico este trabalho  
com todo amor e carinho  
a minha esposa, ao meu filho e  
a toda minha família !!!!!**

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	10
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
3.1. Período de Internação.....	12
3.2. Desenho do Estudo.....	12
3.3. Protocolo de Treinamento Resistido.....	13
3.4. Variáveis Analisadas.....	14
3.4.1. Dados antropométricos.....	15
3.4.2. História clínica prévia e atual.....	15
3.4.3. Questionário fatores relacionados à qualidade de vida.....	15
3.4.4. Parâmetros clínicos.....	16
3.4.4.1. Prova de função pulmonar.....	16
3.4.4.2. Sinais vitais.....	16
3.4.4.3. Sensação subjetiva de esforço.....	17
3.4.5. Parâmetros funcionais.....	17
3.4.5.1. Capacidade de exercício.....	17

3.4.5.2. Força muscular periférica dos membros inferiores e superiores.....	18
3.4.6. Monitoramento da atividade física de vida diária.....	19
3.4.7. Índice de prognóstico BODE.....	20
3.4.8. Parâmetros laboratoriais.....	20
3.4.8.1. Coleta de sangue.....	20
3.5. Critérios de Alta Hospitalar.....	21
3.6. Avaliação Pós-Alta Hospitalar.....	22
3.7. Análise Estatística.....	22
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÕES.....	49
7. ANEXOS.....	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56



## LISTA DE SIGLAS

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FNT- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral – Alfa
PCR	Proteína C Reativa
IMC	Índice de Massa Corpórea
FSRQV	Fatores de Saúde Relacionados à Qualidade de Vida
HU	Hospital Universitário
USP	Universidade de São Paulo
SpO <sub>2</sub>	Saturação de Pulso de Oxigênio
PaO <sub>2</sub>	Pressão Arterial de Oxigênio
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
GC	Grupo Controle
GT	Grupo Treinamento
TC6min	Teste de Caminhada de 6 minutos
AFVD	Atividade Física de Vida Diária
VEF1	Volume Expiratório Forçado no 1 Segundo
CVF	Capacidade Vital Forçada
MMRC	Modificada do Medical Research Council
GOLD	Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
VNI	Ventilação Não Invasiva
MMSS	Membro Superior
MMII	Membro Inferior

## LISTA DE ABREVIATURAS

et al	e outros
pred	Predito
ed	Edição
$\geq$	Maior ou igual que
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
Kg	Kilograma
m	Metro
mg	Miligrama
mcg	Micrograma
dp	Desvio padrão
epm	Erro padrão da média
mmHg	Milímetros de mercúrio
%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 - Fluxograma de inclusão dos pacientes.....</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA 2 – Abdutores de ombro.....</b>	<b>32</b>
<b>FIGURA 3 – Flexores de ombro.....</b>	<b>33</b>
<b>FIGURA 4 – Flexores de cotovelo.....</b>	<b>33</b>
<b>FIGURA 5 – Extensores de joelho.....</b>	<b>34</b>
<b>FIGURA 6 – Flexores de quadril.....</b>	<b>35</b>
<b>FIGURA 7 – Flexores de joelho.....</b>	<b>35</b>
<b>FIGURA 8 – Teste de caminhada de 6 minutos.....</b>	<b>36</b>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características iniciais dos pacientes estudados.....	27
TABELA 2 - Co-morbidades prévias dos pacientes estudados.....	28
TABELA 3 - Variáveis clínicas quantificadas durante a internação.....	29
TABELA 4 - Atividade física de vida diária durante a internação e 1 mês após.....	30
TABELA 5 - Porcentagem de alteração dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida durante a internação e 1 mês após em comparação ao 2º dia.....	31
TABELA 6 - Variação dos níveis séricos de inflamação sistêmica durante a internação e 1 mês após em comparação ao 2º dia.....	37
TABELA 7 - Índice de prognóstico BODE, função pulmonar, escala de dispnéia modificada do MRC e gases sanguíneos durante o estudo....	38

## RESUMO

Borges RC. O papel do treinamento físico resistido durante o período de hospitalização na melhora clínica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

**INTRODUÇÃO:** As exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) afetam profundamente a força muscular periférica e a capacidade funcional destes pacientes, entretanto, intervenções para prevenir estas perdas funcionais e sistêmicas são pobremente compreendidas.

**OBJETIVOS:** Avaliar os efeitos do treinamento resistido sobre a força muscular periférica, capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com DPOC durante a hospitalização. Além disso, avaliar a resposta desta intervenção sobre a inflamação sistêmica e a atividade física de vida diária. **MÉTODOS:** Vinte e nove pacientes hospitalizados na enfermaria de um Hospital Universitário por exacerbação da DPOC foram randomizados em dois grupos: controle (GC) e treinamento (GT). Eles foram avaliados no 2º dia de internação, na alta hospitalar e após 30 dias. Nestas avaliações foram verificadas a força muscular periférica dos membros inferiores e superiores, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), a inflamação sistêmica (TNF- $\alpha$ , PCR, IL1 $\beta$ , IL-12p70, IL-6, IL-8, IL10), a saúde relacionada a qualidade de vida e a atividade física de vida diária. **RESULTADOS:** Nossos resultados demonstram que durante a

hospitalização todos os pacientes, independente do grupo, mantiveram-se a maior parte do tempo (87%) na posição deitada ou sentada. Os pacientes do GC demonstraram uma redução de força muscular dos membros inferiores ( $p < 0,05$ ), mas sem alteração na distância percorrida em 6 minutos ( $p > 0,05$ ) durante a hospitalização. Os pacientes do GT demonstraram uma melhora na força muscular dos membros inferiores e do TC6min ( $p < 0,05$ ) que permaneceram até 30 dias após a alta hospitalar. Diferentemente do GC, os pacientes do GT apresentaram uma melhora do domínio impacto no questionário de qualidade de vida após a alta hospitalar. Não houve diferença entre os grupos nos marcadores inflamatórios sistêmicos analisados durante a hospitalização e após 30 dias. Além disso, diversos pacientes de ambos os grupos permaneceram fisicamente inativos (70%) em casa. **CONCLUSÃO:** Nossos resultados sugerem que o treinamento resistido durante a hospitalização melhora a força muscular periférica e capacidade funcional. Entretanto, sem alterar a inflamação sistêmica e a atividade física de vida diária.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Hospitalização; Força muscular; Capacidade funcional; Qualidade de vida; Inflamação sistêmica.

## SUMMARY

BORGES RC. The role of resistive physical training during the hospitalization in clinical, functional and quality of life improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

**BACKGROUND:** Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) profoundly affects the peripheral muscle strength and functional capacity of patients, however, interventions to prevent these losses and systemic function are poorly understood. **OBJECTIVE:** Evaluate the effects of resistance training on peripheral muscle strength, functional capacity and quality of life in COPD patients during hospitalization. In addition, evaluate the response of this intervention on systemic inflammation and physical activity of daily living. **METHODS:** Twenty-nine patients hospitalized in the ward of a university hospital for exacerbation of COPD were randomized into two groups: control (CG) and training (GT). They were evaluated at day 2 after admission, hospital discharge and after 30 days. These assessments were verified to peripheral muscle strength of upper and lower limbs, the distance walked in 6 minutes, systemic inflammation (TNF- $\alpha$ , CRP, IL1 $\beta$ , IL-12p70, IL-6, IL-8 and IL10), health-related quality of life and physical activity of daily living. **RESULTS:** Our results show that during hospitalization all patients, regardless of group, remained most of the time (87%) in the lying or sitting position. The CG patients showed a reduction in muscle strength of

lower limbs ( $p < 0.05$ ) but no change in distance walked in 6 minutes ( $p > 0.05$ ) during hospitalization. TG patients demonstrated improvement in muscle strength of lower limbs and distance walked in 6 minutes ( $p < 0.05$ ) that remained until 30 days after hospital discharge. Differently from GC, the GT patients showed an improvement in the domain impact on health-related quality of life after discharge. There was no difference between groups in systemic inflammatory markers analyzed during hospitalization and after 30 days. In addition, several patients in both groups remained physically inactive (70%) at home. **CONCLUSION:** Our results suggest that resistance training during hospitalization improves peripheral muscle strength and functional capacity. However, without altering systemic inflammation and physical activity of daily living.

**Descriptors:** Chronic obstructive pulmonary disease; Hospitalization; Muscle strength, Functional capacity; Quality of life; Systemic inflammation.



## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença prevenível e tratável com diversos efeitos extrapulmonares que contribuem para gravidade individual dos pacientes sendo caracterizada por uma limitação crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível após o uso de broncodilatador. Esta limitação é frequentemente progressiva e associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a gases ou partículas tóxicas.<sup>1</sup>

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado na presença de tosse, produção de escarro, dispnéia e/ou história de exposição a fatores de risco para o desenvolvimento da doença como, tabagismo, poluição ambiental e exposição ocupacional a gases ou partículas tóxicas, sendo confirmado após a espirometria.<sup>1</sup>

Os pacientes portadores de DPOC representam considerável impacto no aumento dos atendimentos clínicos assim como nos gastos econômicos com a saúde para proporcionar melhores condições aos portadores da doença. Segundo o *World Health Report*<sup>2</sup>, a DPOC foi à quinta causa de morte no mundo em 2002 perdendo apenas para as doenças cardíacas isquêmicas e cerebrovasculares, as infecções de vias aéreas inferiores e a síndrome da doença imunodeficiência-adquirida. Na Europa, a mortalidade, morbidade e incidência da DPOC vêm crescendo, porém os dados oficiais mostram grande variabilidade entre os países, variando entre 2,3 a 41,4 mortes em 100.000 mortes ano.<sup>3</sup> A DPOC atinge proporções não totalmente conhecidas na população brasileira nos dias atuais, sendo estimado que 6 a

15,8% da população com idade igual ou superior a 40 anos apresentam a doença<sup>4</sup>.

A DPOC é caracterizada por um intenso processo inflamatório das vias aéreas, parênquima pulmonar e vasculatura pulmonar.<sup>1</sup> A inflamação da via aérea desempenha um papel importante na patogênese da obstrução ao fluxo aéreo e na piora dos sintomas respiratórios.<sup>5,6</sup> Porém, sabe-se, atualmente, que além do comprometimento inflamatório persistente pulmonar, o paciente apresenta uma inflamação sistêmica.<sup>7</sup> Alguns autores têm apontado a inflamação sistêmica como um dos responsáveis pela disfunção muscular esquelética, perda de peso, caquexia<sup>8-9</sup> e doenças cardiovasculares.<sup>10</sup> Dahl et al.<sup>11</sup> relata que os indivíduos com um aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos sofrem um declínio maior da função pulmonar e um risco acentuado de hospitalização. Interessante notar que outros estudos sugerem que este processo inflamatório se intensifica durante a exacerbação da doença.<sup>12-15</sup> Saetta et al.<sup>12</sup> verificou que mesmo pacientes com DPOC leve em processo de exacerbação, apresentam um aumento do número de eosinófilos, neutrófilos, fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interleucinas (IL) em biópsias brônquicas quando comparado com indivíduos portadores de DPOC clinicamente estáveis. Além disso, os mediadores inflamatórios estão relacionados com o estado de saúde dos pacientes no início da internação hospitalar e com as variações clínicas decorrentes da hospitalização. Recentemente, Pereira et al.<sup>14</sup> mostraram que os níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR) se encontram elevados mesmo após o 35º dia da exacerbação do paciente e que 22% dos

pacientes que apresentaram uma re-exacerbação após 50 dias tinham níveis mais elevados da PCR quando comparado com os pacientes que não re-exacerbaram. De maneira similar, Bhowmik et al.<sup>14</sup> concluíram que os indivíduos que vivenciam exacerbações frequentes ( $\geq 3$  exacerbação/ano) apresentaram maiores concentrações de IL-6 e IL-8 no escarro comparado a outros com frequências menores de exacerbações. Gan et al.<sup>15</sup>, numa revisão sistemática, mostraram que os mediadores inflamatórios que apresentam níveis mais elevados na resposta inflamatória são: o FNT- $\alpha$ , a PCR, o fibrinogênio e as IL-6 e IL-8.

As interleucinas fazem parte de uma grande classe de polipeptídeos conhecido como citocinas. Estas moléculas mensageiras transmitem sinais entre várias células do sistema imune e são secretadas por neutrófilos, macrófagos, e linfócitos, ou mesmo pelos tecidos corpóreos em resposta a uma agressão, exercício, processos inflamatórios ou infecções.<sup>16,17</sup> Alguns estudos sugerem que a IL-6 e o FNT- $\alpha$  agem seletivamente na miosina muscular através de vias proteolíticas.<sup>9,18</sup> A IL-6 atuaria degradando a miosina muscular enquanto o FNT- $\alpha$  reduziria a sua síntese. Além disso, estas citocinas podem causar fraqueza muscular comprometendo diretamente a sua função contrátil.<sup>7</sup> Dados da literatura sugerem uma relação direta nos níveis plasmáticos de citocinas e da PCR com os níveis de tolerância física e o estado geral de saúde.<sup>19,20</sup> Spruit et al.<sup>21</sup> avaliaram a correlação entre a força do músculo quadríceps e os níveis plasmáticos IL-6, IL-8, PCR e TNF- $\alpha$  em pacientes DPOC hospitalizados. Os autores mostraram que estes pacientes apresentam uma correlação inversa entre

força de quadríceps e a IL-8, independente do índice de massa corpórea (IMC) do paciente sugerindo que durante a exacerbação da doença a fraqueza muscular parece estar relacionada mais à inflamação sistêmica do que a limitação ao fluxo aéreo.<sup>21</sup>

Vários estudos sugerem que a atividade física regular pode reduzir o grau de inflamação sistêmica em pacientes com doença coronariana<sup>22</sup>, insuficiência cardíaca crônica<sup>23-26</sup> e até mesmo em pessoas saudáveis.<sup>27</sup> Numa revisão recente da literatura, Bruunsgaard<sup>28</sup> sugere que existem evidências de efeitos antiinflamatórios gerados pela atividade física sobre a musculatura esquelética em pessoas saudáveis que parece envolver a IL-6, atenuando a produção do FNT- $\alpha$  e induzindo a liberação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e os receptores antagonistas da IL-1, porém esta resposta tem sido pouco estudada em pacientes DPOC. Rabinovich et al.<sup>29</sup> foram um dos primeiros a estudar a ação da resposta inflamatória durante exercícios de intensidade moderada em DPOC e verificaram um aumento da produção de FNT- $\alpha$  durante a realização de uma única sessão atividade física, mas sem alteração dos níveis de IL-6, como observado em sujeitos saudáveis. Bolton et al.<sup>30</sup> demonstraram que um programa de reabilitação em pacientes DPOC de moderado ou grave não alterava o estado inflamatório sistêmico ao final de 8 semanas de treinamento. Entretanto, ambos os trabalhos não demonstraram a ação específica do treinamento físico resistido sobre a atividade inflamatória já que utilizavam predominantemente durante as sessões o treinamento aeróbio.<sup>29,30</sup> Baseado nestes achados é possível e relevante avaliarmos a inflamação

sistêmica sobre os mecanismos que levam a redução da força muscular periférica em pacientes DPOC hospitalizados e de que maneira a terapêutica proposta (treinamento físico) poderá interferir na inflamação sistêmica destes doentes.

A disfunção da musculatura esquelética periférica é comum nos pacientes portadores de DPOC, mesmo naqueles clinicamente estáveis, e tem um aspecto importante não só na limitação da capacidade funcional durante o exercício<sup>31</sup>, mas também como preditor do risco de mortalidade<sup>32</sup> e do uso de recursos de destinados à saúde.<sup>33</sup> Marquis et al.<sup>32</sup>, utilizando a tomografia computadorizada para verificar o diâmetro transversal dos músculos da coxa, encontrou uma relação inversa significativa entre o diâmetro transversal dos músculos da coxa e mortalidade, principalmente nos pacientes que apresentavam o diâmetro da coxa <70 cm<sup>2</sup>. Além disso, Decramer et al.<sup>33</sup> realizando a análise de regressão múltipla demonstrou uma correlação inversa entre a força muscular de quadríceps e o número de internações hospitalares, dias de internação, uso de corticóide e consultas médicas.

A internação hospitalar do DPOC tem um impacto negativo nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV)<sup>34</sup>, função pulmonar<sup>35</sup>, força muscular<sup>21</sup> e na sobrevivência destes indivíduos.<sup>36</sup> A redução da força muscular durante a hospitalização é provavelmente uma combinação de fatores como o tratamento crônico com corticosteroides<sup>37</sup>, alterações metabólicas e nutricionais decorrente da doença<sup>38</sup>, inflamação sistêmica<sup>21</sup>, inatividade física<sup>39</sup> e a duração da exacerbação<sup>40</sup>. Esta inatividade,

especialmente o repouso no leito, tem efeitos potencialmente prejudiciais que podem levar à atrofia muscular.<sup>41</sup>

Akima et al.<sup>42</sup> demonstraram que 20 dias de inatividade no leito induzem entre 7 e 10% de atrofia muscular dos membros inferiores de pessoas híidas. Nos doentes críticos, o início da atrofia muscular é rápida e severa começando dentro de 4 horas após a hospitalização.<sup>43</sup> Durante as primeiras semanas de inatividade, os músculos extensores (antigravitacionais), dentre eles o quadríceps, evoluem com atrofia muscular maior do que os músculos flexores.<sup>44</sup> Caso este processo se perpetue por períodos prolongados, o desuso pode levar a alterações deletérias da morfologia muscular<sup>45</sup>, como dissolução do sarcômero, degradação endotelial, acúmulo de tecido conjuntivo<sup>46</sup>, redução do número de mitocôndrias<sup>47</sup> e uma diminuição da densidade capilar.<sup>48</sup>

Inúmeros pacientes DPOC são marcados pela ausência ou redução de atividades diárias passando a maior parte do tempo sentado ou deitado.<sup>39</sup> Donaldson et al.<sup>49</sup> encontraram que o tempo gasto em atividades declina rapidamente durante a exacerbação da doença. Num recente estudo, Pitta et al.<sup>40</sup> verificaram que os pacientes com DPOC têm uma redução do esforço físico diário durante a internação e após um mês da alta hospitalar, independente se a exacerbação era ocasionada ou não por um quadro infeccioso. Além disso, a força do músculo quadríceps foi reduzida durante a sua permanência e recuperada somente parcialmente 3 meses após a alta hospitalar.<sup>21</sup>

Os pacientes portadores de DPOC diminuem suas tarefas de vida diária devido à piora progressiva da função pulmonar, que é traduzida por dispnéia e percepção de cansaço ao realizar qualquer forma de esforço. O progressivo descondicionamento físico associado à inatividade e à disfunção da musculatura esquelética dá início a um círculo vicioso, em que a piora da dispnéia associa-se a esforços cada vez menores, com grave comprometimento da sua capacidade física e dos FSRQV. Com o intuito de corrigir ou minimizar as disfunções provocadas pela doença e também para limitar sua progressão devem ser utilizadas várias modalidades de tratamento dentre eles: a interrupção do tabagismo<sup>1</sup>, o tratamento farmacológico<sup>1</sup>, a oxigenoterapia<sup>1,50</sup>, o suporte ventilatório<sup>51</sup> e a reabilitação pulmonar através do treinamento físico.<sup>52,53</sup>

O treinamento físico pode reverter, no mínimo, parte das anormalidades decorrentes da inatividade induzindo adaptações fisiológicas através do aumento do diâmetro transversal das fibras esqueléticas periféricas e da atividade enzimática oxidativa bem como reduzindo a ventilação minuto e aumentando a tolerância ao exercício.<sup>54-56</sup> Há indícios que os benefícios fisiológicos da reabilitação só são obtidos quando realizado 3 vezes por semana por um período de, no mínimo, 6 semanas utilizando-se o treinamento de alta intensidade (> 70% do pico de consumo de oxigênio).<sup>57-58</sup> Entretanto, esta intensidade pode não ser tolerada por muitos pacientes devido à sua limitação ventilatória e a hiperinsuflação dinâmica<sup>51</sup>. Casaburi et al.<sup>53</sup> afirmam que a maioria dos pacientes portadores de DPOC graves não é capaz de sustentar o treinamento de endurance de

alta intensidade por tempo prolongado durante as sessões. Além disso, o treinamento de endurance tem poucos efeitos sobre a fraqueza e a atrofia muscular<sup>59</sup>, dois problemas comuns e que contribuem para a intolerância física e piora dos FSRQV. Outra hipótese sobre a atividade aeróbia intensa, principalmente nos pacientes agudizados, é que ela poderia aumentar demasiadamente a demanda metabólica e pode contribuir para a redução da resposta imune e aumento do processo inflamatório.

Atualmente, o treinamento físico resistido é considerado outra forma de atividade que reverte às disfunções musculares provocadas pela doença. Este treinamento é uma modalidade de exercício na qual um grupo muscular é treinado repetidamente através de cargas pré-estabelecida<sup>60</sup>, podendo o treinamento ser ajustado para ganhos de *endurance* ou força, sendo que este último, está associado a uma hipertrofia de fibras musculares do tipo II<sup>59</sup> e um aumento na tolerância durante o trabalho físico.<sup>61</sup> Esta modalidade de treinamento também tem sido utilizada com sucesso na reabilitação de idosos saudáveis<sup>62</sup> e em pacientes com insuficiência cardíaca crônica<sup>63</sup> melhorando a força muscular periférica, capacidade física e a deambulação destes indivíduos. Bamman et al.<sup>64</sup> conseguiram reduzir a atrofia do músculo vasto lateral decorrente do imobilismo em voluntários sadios. Resultados semelhante foram obtidos por outros investigadores para reduzir a atrofia induzida pelo repouso.<sup>65,66</sup>

Apesar destes benefícios para DPOCs estáveis, cardiopatas e idosos saudáveis, os efeitos de um programa de exercícios resistidos durante a internação são pouco conhecidos. Por um lado, durante as exacerbações, os



pacientes experimentam sintomas excessivos de dispnéia, fraqueza e cansaço até mesmo durante atividades de baixa intensidade<sup>67</sup> e, realizar atividades que aumentam o esforço físico, parece desproposital. Além disto, existem evidências de que uma única sessão de treinamento eleva os níveis de FNT- $\alpha$  em pacientes DPOC estáveis sugerindo um aumento da resposta inflamatória sistêmica.<sup>29</sup> Por outro lado, um estudo muito recente demonstrou que o treinamento de força para membros inferiores em pacientes DPOC hospitalizados parece ser seguro, capaz de aumentar a força do quadríceps e favorecer o balanço anabólico-catabólico muscular, reduzindo assim, o efeito da superregulação da miostatina decorrente da agudização.<sup>68</sup> Por isso, são necessários mais estudos para investigar se o treinamento resistido pode ter efeitos positivos ou deletérios em pacientes DPOC hospitalizados.

Nós especulamos que o treinamento resistido seja capaz de aumentar a força muscular periférica neste período e, conseqüentemente, aumente a capacidade de exercício dos pacientes e que isto possa indiretamente resultar em um aumento da atividade física e dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida durante e após a hospitalização.

## **2. OBJETIVOS**

Avaliar a contribuição de um programa de treinamento resistido durante a hospitalização na capacidade de exercício, força muscular de membros inferiores e membros superiores e na qualidade de vida nos pacientes com DPOC a curto e médio prazo.

Analisar se o treinamento resistido modifica a atividade inflamatória e a atividade física de vida diária durante o período de hospitalização e 1 mês após.

O objetivo secundário deste estudo foi avaliar se o treinamento resistido reduz o período de internação.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico controlado e aleatorizado de pacientes portadores de DPOC que foram internados consecutivamente na enfermaria do Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo (USP) com diagnóstico clínico de exacerbação da doença entre abril de 2009 e outubro de 2010. Todos os pacientes receberam tratamento farmacológico otimizado, de acordo com as recomendações da *Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica* (do inglês, GOLD)<sup>1</sup> e oxigênio suplementar, caso não mantivessem saturação de pulso de oxigênio ( $SpO_2$ ) > 88% respirando em ar ambiente. Os critérios de inclusão do estudo foram: pacientes com diagnóstico clínico de DPOC e exacerbação da doença caracterizada por aumento e/ou mudança do aspecto da secreção pulmonar, tosse e piora da dispnéia; não ter hospitalização prévia nos últimos 30 dias; não ter diagnóstico de doença neurológica, ortopédica ou cardiovascular que impossibilitasse a realização de exercícios; não participar de programas de reabilitação ou ter outras doenças pulmonares. Foram excluídos os pacientes que: (i) apresentassem alteração do estado mental (confusão, letargia ou coma); (ii) persistência ou piora da hipoxemia ( $PaO_2 < 40$  mmHg) e/ou piora da acidose respiratória ( $pH < 7,25$ ) apesar da suplementação de oxigênio e da utilização de ventilação não invasiva; (iii) instabilidade hemodinâmica com a necessidade de drogas vasoativas; (iv) encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por piora do quadro clínico ou período de internação menor do que 5 dias; e, (vi) caso não

realizassem algumas das avaliações do protocolo. Os pacientes foram previamente informados do objetivo do estudo e assinaram o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital, protocolo 727/07.

### **3.1. Período de Internação**

O período de internação correspondeu ao momento da entrada do paciente na enfermaria da clínica médica do HU-USP até o dia da alta hospitalar (de acordo com os critérios descritos abaixo – ver item 3.5). Não foram computados como período de internação os dias em que os pacientes permaneceram no Pronto Atendimento do HU-USP.

### **3.2. Desenho do Estudo**

Os pacientes foram aleatorizados (por sorteio) imediatamente após assinarem o termo de consentimento e divididos em 2 grupos: controle (GC) e treinamento (GT). Todos os pacientes foram avaliados em 3 momentos: no 2º dia de internação, na alta hospitalar e após um mês. Nas 3 avaliações foram avaliados: a distância percorrida no teste de caminhada em 6 minutos (TC6min), a força muscular periférica do membro inferior e superior, os níveis de mediadores inflamatórios sistêmicos, a gasometria arterial, a função pulmonar, os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e a sensação da dispnéia. As atividades físicas de vida diária (AFVD) intra-hospitalar foram avaliadas em 2 momentos: no 3º e 4º dia de internação e após 1 mês da alta hospitalar no domicílio do paciente. Durante a

hospitalização, foram quantificados também o número de dias de internação, medicação administrada e o número de horas em ventilação não invasiva.

### **3.3. Protocolo de Treinamento Resistido**

Além da terapia medicamentosa, os pacientes do GC receberam os cuidados de fisioterapia respiratória usual que visava à remoção de secreção brônquica, ventilação não invasiva e orientações para não ficarem restritos ao leito. Os pacientes do GT receberam atendimento semelhante ao GC e um programa de treinamento resistido pelo período da tarde que consistiu de exercícios dinâmicos para os membros superiores e inferiores através do levantamento de pesos que foram feitos com halteres e caneleiras. Os exercícios eram realizados em 2 séries com 8 repetições<sup>69</sup>, de maneira intercalada (um lado de cada vez), com um período de repouso de 4 a 5 minutos entre cada série. A carga de treinamento foi de 80% da carga máxima no teste de 1 repetição máxima.<sup>70</sup> Como a maioria dos pesos não permite precisão decimal no ajuste da carga, os valores foram aproximados para os membros superiores e inferiores para o valor de 0,5kg e 1kg a mais ou a menos, respectivamente, sendo tolerável pelo paciente.

No início de cada sessão, foi feita a familiarização com os exercícios a serem realizados (repetição do movimento sem pesos). Para os membros superiores, foram realizados exercícios dinâmicos de flexão de ombro, flexão de cotovelo e abdução de ombro estando o paciente sentado, tronco ereto e apoiado no encosto da cadeira, quadris e joelhos a 90° e com os pés apoiados sobre o chão. Após realizarem os exercícios de membros

superiores, os pacientes permaneceram nesta posição e foram feitos os seguintes exercícios dinâmicos para os membros inferiores: extensão de joelho e flexão de quadril. Por último, foram feitos os exercícios de flexão de joelho com o paciente em pé, tronco ereto, mãos apoiadas sobre uma cadeira localizada a sua frente para garantir um maior equilíbrio.

Durante o exercício, foram monitoradas as sensações subjetivas de dispnéia e de esforço para os membros (escala de Borg modificada)<sup>71</sup>, a SpO<sub>2</sub> e quantificadas as freqüências cardíaca e respiratória. A sessão era interrompida caso o paciente apresentasse valor superior a 7 na escala de Borg ou algum sinal clínico ou sintoma de intolerância tais como: síncope, vertigem, taquicardia importante (100% da freqüência cardíaca máxima) ou cianose. Caso o paciente conseguisse realizar a atividade sem o uso de movimentos compensatórios, sem sinais e/ou sintomas de intolerância, a carga era reajustada diariamente em 0,5kg a mais para os membros superiores e/ou 1 kg para os membros inferiores.

#### **3.4. Variáveis Analisadas**

Foram feitas avaliações e coleta de dados antropométricos, história clínica prévia e atual, parâmetros clínicos, funcionais e laboratoriais. As avaliações antropométricas, clínicas e funcionais foram realizadas por um único fisioterapeuta e as avaliações laboratoriais pelo Serviço de Laboratório Clínico do HU-USP.

### 3.4.1. Dados antropométricos

Foram coletados os seguintes dados: idade, gênero, peso, altura e o índice de massa corpórea (IMC). A avaliação do IMC foi determinada pela razão entre peso corpóreo e o quadrado da altura:

$$\text{IMC} = \text{Peso(Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)} \quad (1)$$

### 3.4.2. História clínica prévia e atual

Os dados coletados da história clínica prévia foram referentes à história tabágica, uso de corticosteróide diário e o número de internações prévias no último ano.

Durante a internação, todos os pacientes receberam terapia com corticosteróides por 7 a 10 dias, de acordo com as recomendações da literatura.<sup>1</sup> Entretanto, o prolongamento ou adequação da dose padronizada durante a hospitalização dependia do estado de saúde do paciente frente à resposta terapêutica aplicada, uso de corticosteróide crônico e do manejo clínico do médico responsável pelo paciente. Em todos os sujeitos, foi computada a dose de corticosteróides utilizada na internação para avaliarmos a influência desta terapêutica sobre as alterações na força muscular. Além disso, foi computado o número de dias internados.

### 3.4.3. Questionário de fatores relacionados à qualidade de vida

Os FSRQV foram avaliados pelo questionário específico para portadores de DPOC do Hospital Saint-George (do inglês, SGRQ) validado para a língua portuguesa.<sup>72</sup> O questionário possui três domínios: “sintomas” -

que avalia o desconforto por sintomas respiratórios; “impacto” - que avalia o impacto global nas atividades de vida diária e no bem-estar do paciente; e “atividades” - que avalia alterações da atividade física. Além disso, foi quantificado o escore “total”. Os resultados foram expressos de 0 a 100% sendo que um escore maior significa pior qualidade de vida para cada domínio.

#### **3.4.4. Parâmetros clínicos**

##### **3.4.4.1. Prova de função pulmonar**

A espirometria (Microquark – Cosmed – USA) foi realizada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*.<sup>73</sup> Foram medidos os valores da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a relação entre  $VEF_1$  e a CVF. Os valores obtidos foram calculados em valores relativos previstos para o sexo, idade, e a altura considerando os valores descritos por Pereira et al<sup>74</sup> Foi realizada uma prova pós broncodilatador realizada com 15 minutos após a administração de 400 microgramas de salbutamol e foi considerado como responsivo ao broncodilatador o paciente que apresentar uma melhora de 200 ml no  $VEF_1$ , se comparado com o valor obtido pré-broncodilatador.

##### **3.4.4.2. Sinais vitais**

A  $SpO_2$  e a frequência cardíaca de repouso e após o esforço foram obtidas com o oxímetro (Dixtal 2515, Brasil). A frequência respiratória foi



quantificada pela contagem dos movimentos abdominais e torácicos durante um minuto.

#### 3.4.4.3. Sensação subjetiva de esforço

A avaliação subjetiva de esforço para os membros inferiores e dispnéia foi mensurada através da escala de percepção de esforço de Borg modificada.<sup>71</sup> Esta escala é visual e gradativa (0 a 10) na qual cada número determina uma intensidade de dispnéia e esforço que vai desde “nenhuma” (0) até “máxima” (10) (Anexo A). Quanto maior a pontuação final, pior a severidade da dispnéia e do esforço. Foi utilizada durante as avaliações e em cada sessão de tratamento.

### 3.4.5. Parâmetros funcionais

#### 3.4.5.1. Capacidade de exercício

Foi realizado um teste de caminhada de 6 minutos seguindo as técnicas propostas pelas diretrizes da *American Thoracic Society*.<sup>75</sup> Resumidamente, o teste foi feito num corredor de 30 metros, com pouco tráfego e a cada minuto foram ditas frases de incentivo padronizadas. Antes do teste, os pacientes foram orientados a caminhar o mais rápido possível durante o teste e foi permitida a interrupção caso eles apresentassem dispnéia limitante ou qualquer outro desconforto que os impossibilitasse de continuar caminhando. As frequências cardíaca e respiratória, a SpO<sub>2</sub> e a sensação subjetiva de esforço foram monitoradas antes e após o teste.

Todos os pacientes receberam oxigenioterapia durante o teste para manter a  $SpO_2 > 88\%$ .

#### 3.4.5.2. Força muscular periférica dos membros inferiores e superiores

O instrumento de medida utilizado para estimar a força de contração isométrica voluntária máxima dos membros foi uma célula de carga (Anexo B), um dinamômetro que mede tração e/ ou compressão estática ou dinâmica. Os sinais captados pela célula de carga (EMG, Brasil) com capacidade para até 100 Kilogramas-força (Kgf) foram transmitidos por um cabo de sinal de saída de 2mV/V e captados por um módulo condicionador de sinais digitais (EMG-Brasil) (Anexo C). Para aquisição e armazenamento dos dados dos sinais do indicador digital foi utilizado o software (EMG100, Brasil).

Os grupos musculares do membro inferior avaliados foram os extensores de joelho, flexores de joelho e os flexores de quadril. Já para o membro superior foram os flexores de cotovelo, abdutores de ombro e flexores de ombro. A força isométrica do grupo muscular específico foi realizada pelo paciente após comando verbal durante 5 segundos, num total de 5 repetições, sendo considerado o melhor valor das três maiores tentativas com diferença de no máximo 10% e não foram permitidos movimentos posturais compensatórios. Para efeito de aprendizado, o paciente realizou uma tentativa anterior ao início do teste de cada grupamento muscular e foi respeitado um intervalo de pelo menos um minuto entre cada tentativa. Durante a avaliação isométrica da musculatura

extensora de joelho, flexora de quadril e flexora de joelho, os sujeitos permaneceram sentados em uma cadeira, na qual os quadris e os joelhos ficavam fletidos a 90°. <sup>76</sup> A célula de carga foi alocada em um suporte abaixo da cadeira, não permitindo movimentos oscilatórios. Uma presilha conectada a uma caneleira ligava a porção distal da tíbia dominante à célula de carga. Os pacientes realizavam os respectivos movimentos após comando verbal. Durante a avaliação isométrica dos grupos musculares dos membros superiores, os sujeitos permaneceram sentados na cadeira, com joelhos e quadris fletidos a 90°, com a célula de carga permanecendo fixa abaixo da cadeira, e um puxador ligava a mão dominante à célula de carga. Os pacientes realizavam os respectivos movimentos após comando verbal.

#### **3.4.6. Monitoramento da atividade física de vida diária**

A atividade física de vida diária foi monitorada através do Dynaport Minimod (McRoberts, Holanda), equipamento capaz de distinguir atividades como caminhada, mudanças na posição corpórea tais como sentar, deitar ou ficar em pé por longos períodos de análise. O equipamento foi desenvolvido com o intuito de avaliar a atividade física de vida diária e atualmente está validado para os pacientes portadores de DPOC. <sup>77</sup> O equipamento consiste de um dispositivo pequeno e leve de aproximadamente 54x84x8,5mm, com 45g, e contém um sensor triaxial de alta resolução (100Hz). O Minimod fica inserido em uma cinta elástica posicionada na parte inferior das costas, na altura da segunda vértebra lombar (Anexo D). Os sinais captados são armazenados em um cartão de memória de 512 Mb e enviados via internet

ao fabricante que realiza toda a análise ao longo do tempo deitado, sentado, em pé, caminhando e o número de passos. Além disso, o equipamento é capaz de fornecer uma estimativa do gasto energético realizado pelo paciente. A mensuração através deste equipamento foi feita por 12 horas/dia, durante dois dias consecutivos, iniciando as 08:00 da manhã. No domicílio as avaliações foram feitas em dias consecutivos da semana, evitando-se os finais de semana, já para a mensuração durante o período de internação foi utilizado o 3º e 4º dia de internação. Vale destacar ainda, que a média das duas mensurações foi utilizada para análise estatística.

#### **3.4.7. Índice de prognóstico BODE**

O índice BODE foi descrito por Celli et al<sup>78</sup> com o intuito de estimar a severidade da doença e servir como um preditor do risco de mortalidade. Este índice se mostrou superior como prognóstico de mortalidade na DPOC quando comparado ao VEF<sub>1</sub> isoladamente. Ele é composto por 4 variáveis: IMC, VEF<sub>1</sub>, escala de dispnéia modificada do *Medical Research Council*<sup>79</sup> (do inglês, MMRC) e a capacidade física dada pelo TC6min.

As avaliações do IMC, prova de função pulmonar e TC6min foram obtidas conforme descrito anteriormente. Com o objetivo de avaliar o grau de dispnéia durante a sua vida cotidiana cada paciente respondeu a escala de dispnéia do MMRC. Esta escala consiste de 5 pontos (0 – 4) e se baseia em diferentes atividades que levam a falta de ar, variando entre 0 (o paciente não é incomodado com a falta de ar a não ser quando submetido a exercício vigoroso) a 4 (o paciente apresenta muita falta de ar quando sai de casa ou

até mesmo quando troca de roupa), sendo que os indivíduos devem selecionar o número da escala que se relaciona melhor a sua falta de ar (Anexo E).<sup>79</sup> Após serem feitas as 4 variáveis do índice BODE cada paciente recebeu pontos que variam de 0 até 3 nos itens TC6min, VEF<sub>1</sub> e escala de dispnéia MMRC e para o IMC os valores dos pontos variavam de 0 a 1 (Anexo F). Os pontos de cada item foram somados variando o índice BODE de zero (baixo risco de mortalidade) a 10 (alto risco).

### **3.4.8. Parâmetros laboratoriais**

#### **3.4.8.1. Coleta de sangue**

Amostras de sangue venoso (mediadores inflamatórios) e arterial (gasometria) foram coletadas pelo período da manhã, antes de qualquer exercício. O sangue venoso foi centrifugado a 1000rpm e uma parte do sobrenadante foi armazenado a -70°C para testes laboratoriais posteriores das citocinas sistêmicas (IL-6, IL-8, IL-10, IL12p-70, IL1-β e FNT-α) e a outra parte para análise da proteína C reativa. A dosagem sérica de PCR foi feita por método de nefelometria e para citocinas sistêmicas foi empregada à técnica de quantificação com kits de imunoensaio enzimático (Ray Bio Human, USA). O limite mínimo de detecção para as citocinas foi de 1 pg/ml e para PCR foi de 5 pg/ml.

### **3.5. Critérios de Alta Hospitalar**

Os critérios de alta hospitalar utilizados pela equipe médica foram aqueles definidos pelas recomendações do GOLD<sup>1</sup>: necessidade de

inalação com B<sub>2</sub>-agonista de 4/4 horas ou mais espaçada; capacidade de andar, comer ou dormir sem dispnéia significativa; pacientes estáveis clinicamente por no mínimo 12 a 24 horas; gasometria arterial ou oximetria de pulso estável por 12 a 24 horas; capacidade em compreender e utilizar corretamente a medicação prescrita; suporte social ou familiar adequado e oxigenoterapia domiciliar caso haja indicação.

### **3.6. Avaliação Pós-Alta Hospitalar**

A todos os pacientes foi solicitado um retorno ao ambulatório do HU-USP depois de completado um mês da alta hospitalar, para avaliação clínica e otimização da terapêutica aplicada por parte da equipe médica. Durante este retorno, foram coletados novamente os dados referentes ao questionário do SGRQ, mediadores inflamatórios (citocinas e PCR), força muscular de membros superiores e inferiores e o TC6min, conforme descrito anteriormente.

### **3.7. Análise Estatística**

As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas como número total de pacientes. A distribuição paramétrica dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Os grupos no início do estudo foram comparados utilizando o test t não pareado e pelo teste Mann Whitney U (dados não paramétricos) e a comparação das variáveis contínuas inter e intra-grupos foi utilizado à análise de variância de dois fatores (ANOVA-two way). As variáveis

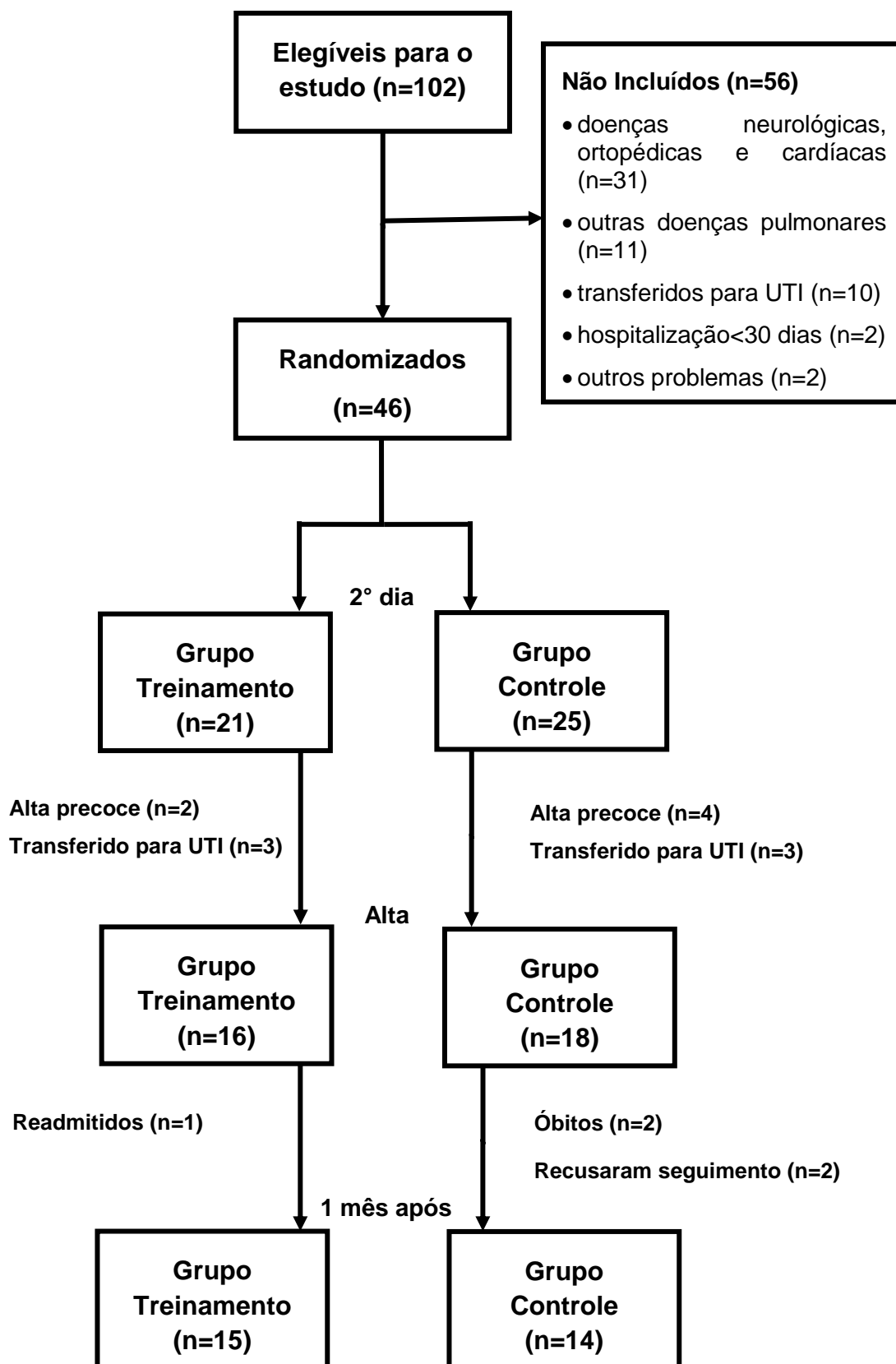
categóricas foram comparadas utilizando o teste Qui-quadrado. O nível de significância foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05$ ) e a análise estatística foi calculada pelo programa estatístico SPSS 17.0.

#### 4. RESULTADOS

Durante a realização do estudo, foram admitidos na enfermaria da Clínica Médica do HU-USP um total de 102 pacientes elegíveis para o estudo com diagnóstico clínico de DPOC que apresentavam exacerbação da doença caracterizada por aumento e/ou mudança do aspecto da secreção pulmonar, tosse e piora da dispnéia. Destes, 56 pacientes não foram incluídos no estudo pelos seguintes motivos: doenças ortopédicas, neurológicas ou cardíacas prévias ou atuais que impossibilitavam as avaliações físicas (n=31), apresentavam outras doenças pulmonares associadas (n=11), foram transferidos para UTI antes da primeira avaliação (n=10) ou apresentavam outras condições que impediam sua inclusão (n=4) (Figura 1). Os 46 pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram aleatorizados para os grupos controle (GC; n=25) e treinamento físico resistido (GT; n=21). Dos pacientes incluídos, 6 pacientes tiveram alta hospitalar com tempo inferior a 5 dias de internação (GT=2 e GC=4) e 6 pacientes foram transferidos para UTI por descompensação clínica após a primeira avaliação. Ao final, 29 pacientes realizaram as 3 avaliações (GT=15 e GC=14) e foram submetidos a análise estatística (Figura 1).



Figura 1 – Fluxograma de inclusão dos pacientes



As características iniciais dos 29 pacientes estudados (GC=14 e GT=15) estão descritas na Tabela 1. Ao todo, 18 pacientes (62%) eram do sexo masculino (GC=71% e GT= 53%;  $p>0,05$ ). Foi observado que o GC apresentou idade média superior ao do GT respectivamente,  $67,8 \pm 9,0$  vs.  $64,1 \pm 12,5$  anos de idade, sem diferença significativa. Também não foi observada diferença entre os grupos nos gases sanguíneos, índice BODE, nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e na força de quadríceps ( $p>0,05$ ) no 2º dia de internação. Porém, o GT apresentou uma tendência maior de fumantes atuais ( $p=0,09$ ) e internações no último ano ( $p=0,09$ ).

Foram realizadas em média  $5,6 \pm 2,0$  sessões de treinamento no GT e a taxa de aderência foi de, aproximadamente, 95% das sessões. Os principais motivos para recusa das sessões de treinamento foram dores musculares, dispnéia e cansaço. Em 35% das sessões o treinamento foi realizado com suporte ventilatório não invasivo devido à dispnéia. Não houve nenhuma alteração clínica significativa durante as sessões exceto a queda da  $SpO_2$  e piora da dispnéia que foi prontamente revertida com aumento do aporte de oxigênio e repouso entre cada série de exercício. O tempo de aplicação diária do protocolo foi, em média, de 90 minutos.

**Tabela 1 – Características iniciais dos pacientes estudados**

<b>Variáveis</b>	<b>GC (n=14)</b>	<b>GT (n=15)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	<b>67,8 ± 9,0</b>	<b>64,1 ± 12,5</b>	<b>0,37</b>
<b>Sexo (F/M)</b>	<b>4/10</b>	<b>7/8</b>	<b>0,31</b>
<b>Fumantes atuais</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>0,09</b>
<b>Tabagismo (anos-maço)</b>	<b>50,8 ± 20,4</b>	<b>48,7 ± 19,3</b>	<b>0,77</b>
<b>Hospitalizações prévias</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>0,09</b>
<b>Usavam O<sub>2</sub> domiciliar</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,31</b>
<b>Gases Sanguíneos</b>			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	51,5 ± 10,6	45,8 ± 10,6	0,16
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	51,7 ± 17,2	49,8 ± 17,9	0,77
<b>Índice BODE (0-10)</b>	<b>6,1 ± 2,2</b>	<b>6,9 ± 1,7</b>	<b>0,30</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,4 ± 4,6	22,3 ± 5,1	0,52
VEF1 (% predito)	39,1 ± 15,5	41,7 ± 13,6	0,64
TC6min (% predito)	46,6 ± 19,7	37,4 ± 15,8	0,17
MMRC (0-4)	3,5 ± 0,7	3,8 ± 0,5	0,23
<b>SGRQ (0-100)</b>			
Sintoma	69,2 ± 20,9	71,0 ± 16,5	0,80
Atividade	83,3 ± 18,5	89,6 ± 15,2	0,32
Impacto	50,7 ± 21,0	60,0 ± 18,3	0,21
Total	63,5 ± 18,6	71,6 ± 15,3	0,27
<b>Força quadríceps (Kg)</b>	<b>29,8 ± 11,7</b>	<b>26,3 ± 9,5</b>	<b>0,38</b>

**Legenda:** Valores estão apresentados como média ± desvio padrão, exceto para o sexo, fumantes atuais, pacientes que foram hospitalizados no último ano e aqueles que usavam O<sub>2</sub> domiciliar que estão apresentados como número de pacientes; GC=grupo controle; GT=grupo treinamento; M= masculino; F= feminino; PaCO<sub>2</sub> = pressão arterial de gás carbônico; PaO<sub>2</sub> = pressão arterial de oxigênio; VEF1= volume expiratório forçado no 1 segundo; TC6min= teste de caminhada de 6 minutos; MMRC= escala de dispnéia modificada do Medical Research Council; SRGQ= questionário de qualidade de vida do Saint George Respiratory Questionnaire.

A co-morbidade prévia mais prevalente nos pacientes foi à hipertensão arterial sistêmica afetando 62% dos indivíduos, seguida de diabetes mellitus (34%) e de insuficiência cardíaca crônica que acometia 21% dos pacientes e não foi observada diferença entre os grupos (Tabela 2).

**Tabela 2 – Co-morbidades prévias dos pacientes estudados**

Co-morbidades prévias	GC (n=14)	GT (n=15)	p
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>5 (36)</b>	<b>5 (33)</b>	<b>0,89</b>
<b>Hipertensão Arterial</b>	<b>9 (64)</b>	<b>9 (60)</b>	<b>0,81</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>1 (7)</b>	<b>4 (27)</b>	<b>0,16</b>
<b>Insuficiência Cardíaca Crônica</b>	<b>3 (21)</b>	<b>3 (20)</b>	<b>0,92</b>
<b>Insuficiência Renal Crônica</b>	<b>2 (14)</b>	<b>2 (13)</b>	<b>0,94</b>

**Legenda:** Os dados estão apresentados em número de pacientes (porcentagem); GC=grupo controle; GT= grupo treinamento.

Foi quantificado o período de internação, uso de medicação e de ventilação não invasiva utilizada pelos pacientes durante a internação (Tabela 3) e verificou-se que não houve diferença entre os grupos, com exceção da dose total de tiotrópio que foi mais consumida pelo grupo controle quando comparado com o grupo treinado ( $p < 0,05$ ) e do tempo de ventilação não invasiva utilizada no GT ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 3 – Variáveis clínicas quantificadas durante a internação**

Variáveis	GC (n=14)	GT (n=15)	p
Dias de Internação	10 ± 3	8 ± 2	0,08
Hidrocortisona (mg)	1288 ± 1093	1127 ± 1094	0,74
Prednisona (mg)	338 ± 157	293 ± 90	0,40
Fenoterol (mcg)	488 ± 150	486 ± 179	0,97
Brometo de Ipatrópio (mcg)	2165 ± 739	2144 ± 672	0,93
Formoterol (mcg)	211 ± 121	152 ± 96	0,50
Tiotrópio (mcg)	121 ± 22	54 ± 25	0,05*
Budesonida (mcg)	4960 ± 3811	5066 ± 3233	0,96
Tempo de VNI (horas)	6 ± 6	14 ± 7	0,05*

**Legenda:** Os valores estão descritos em média ± desvio padrão. GC=grupo controle; GT=grupo treinamento; mg=milígrama; mcg=microgramas; VNI= ventilação não invasiva; \*p<0,05 comparação entre os dois grupos.

Não foi verificada diferença nas atividades físicas de vida diária entre os 2 grupos durante o período de internação e no domicílio (Tabela 4). Observou-se que o tempo de inatividade (deitado + sentado) durante o período de internação atingiu, aproximadamente, 87% do tempo total nos dois grupos e o período gasto deambulando foi de, aproximadamente, 1% do tempo total avaliado, ou seja, em torno de 7,2 minutos/dia. Em contrapartida, durante o domicílio, o tempo deitado foi reduzido pela metade nos dois grupos com aumento do tempo em pé e deambulando (p<0,05) passando a deambular quase 6 vezes mais no GC e 4,3 vezes no GT, quando comparado com o período observado durante a internação.

**Tabela 4 – Atividade física de vida diária durante a internação e 1 mês após**

Atividade (%)	Grupo Controle		Grupo Treinamento	
	Internação	1 mês após	Internação	1 mês após
Deitar	53.9 ± 22.9	28.2 ± 19.4*	56.4 ± 22.6	31.1 ± 18.2*
Sentar	33.5 ± 17.8	41.5 ± 14.8	30.8 ± 19.2	39.9 ± 16.9
<b>Tempo inativo</b>	<b>87.4 ± 40.7</b>	<b>69.7 ± 34.2*</b>	<b>87.2 ± 41.8</b>	<b>71.0 ± 35.1*</b>
Em pé	10.8 ± 7.1	21.2 ± 13.0*	11.1 ± 8.0	23.4 ± 14.5*
Deambular	1.0 ± 1.2	6.9 ± 4.9*	0.9 ± 1.1	4.2 ± 2.9*
Outros	0.8 ± 1.2	2.2 ± 1.7*	0.8 ± 1.6	1.4 ± 0.7*
<b>Tempo ativo</b>	<b>12.6 ± 9.5</b>	<b>30.3 ± 19.6*</b>	<b>12.8 ± 10.7</b>	<b>29.0 ± 18.1*</b>

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. Os dados referem-se à porcentagem do tempo (das 8:00 da manhã até as 20:00) em cada atividade durante a internação e 1 mês após. Tempo inativo= deitado + sentado; tempo ativo= em pé + deambular + outros. \*p≤ 0.05 comparação intra-grupo (internação vs 1 mês após).

Os FSRQV estão descritos na Tabela 5. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum domínio durante o estudo ( $p > 0,05$ ). Os pacientes do GT e do GC não apresentam melhora no domínio sintoma no questionário do SGRQ durante a internação e 1 mês após ( $p > 0,05$ ). Entretanto, houve uma melhora do domínio atividade durante a internação (GT;  $p < 0,05$ ) e 1 mês após (GT e GC;  $p < 0,05$ ) quando comparado ao 2º dia. Além disso, houve uma melhora do domínio impacto e total no GT ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 5 - Porcentagem de alteração dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida durante a internação e 1 mês após em comparação ao 2º dia**

Domínio (%)	Grupo Controle		Grupo Treinamento	
	Alta hospitalar	1 mês após	Alta hospitalar	1 mês após
<b>Sintoma</b>	4,8 ± 5,9	-4,1 ± 14,7	1,1 ± 15,7	-3,3 ± 22,2
<b>Atividade</b>	-10,1 ± 19,4	-29,1 ± 23,6 <sup>#</sup>	-14,3 ± 13,7 <sup>*</sup>	-28,7 ± 26,6 <sup>#</sup>
<b>Impacto</b>	-3,1 ± 37,4	-14,6 ± 46,6	-13,3 ± 18,9 <sup>*</sup>	-30,6 ± 25,7 <sup>#</sup>
<b>Total</b>	-2.4 ± 19.6	-18.8 ± 28.1 <sup>#</sup>	-10.7 ± 11.8 <sup>*</sup>	-24.3 ± 21.5 <sup>#</sup>

**Legenda:** Os valores estão apresentados como porcentagem de alteração dos valores obtidos no 2º dia de internação em média ± desvio padrão.

\* p<0,05 comparação intra-grupo (2º dia vs alta hospitalar).

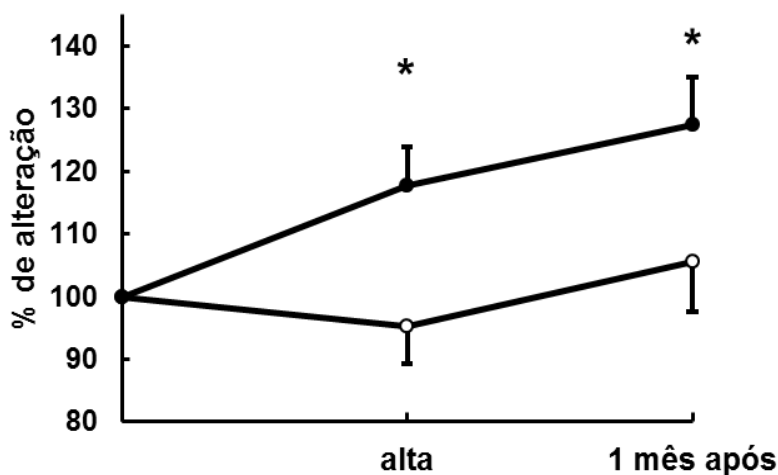
# p<0,05 comparação intra-grupo (alta hospitalar vs 1 mês após).

Todos os pacientes conseguiram realizar as avaliações referentes à força muscular dos membros superiores e inferiores e o teste de caminhada de 6 minutos no 2º dia de internação, exceto, 7 pacientes que realizaram as avaliações do TC6min e da força muscular no dia seguinte (GT=4 e GC=3) devido à descompensação clínica apresentada pelos pacientes. Já o reteste do TC6min só foi conseguido em 69% dos pacientes (GC=73% e GT=64%) devido as queixas de cansaço e dispnéia, sendo o resultado do único teste utilizado para análise dos dados.

A variação da força muscular dos grupamentos musculares do membro superior (MMSS) durante o estudo está demonstrada nas figuras abaixo (Figura 2, Figura 3 e Figura 4). Não houve diferença da força muscular do MMSS entre os GC e GT na avaliação inicial (p<0,05) e, verificou-se ainda,

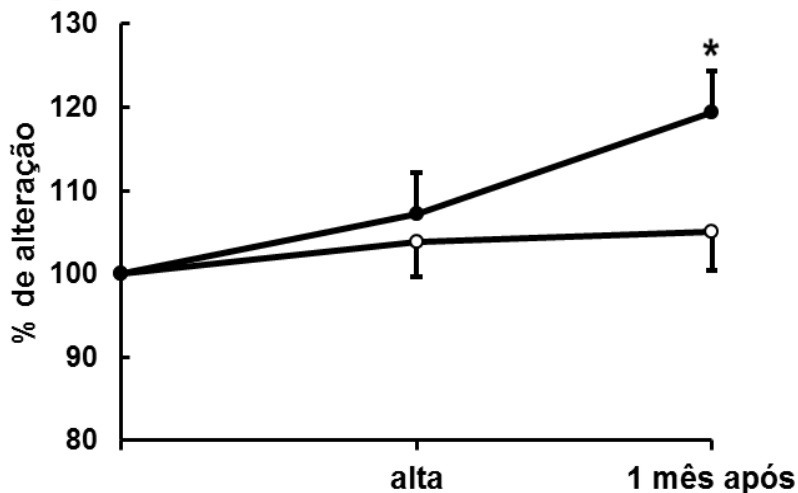
que a força muscular do MMSS do GC ao longo do estudo não teve diferença significativa ( $p>0,05$ ). Por outro lado, O GT apresentou um aumento da força muscular dos abdutores de ombro e dos flexores de cotovelo (respectivamente, em média de 17% e 15%) comparado ao 2º dia e ao GC ( $p<0,05$ ; Figura 2 e Figura 4).

**Figura 2 - Abdutores de ombro**

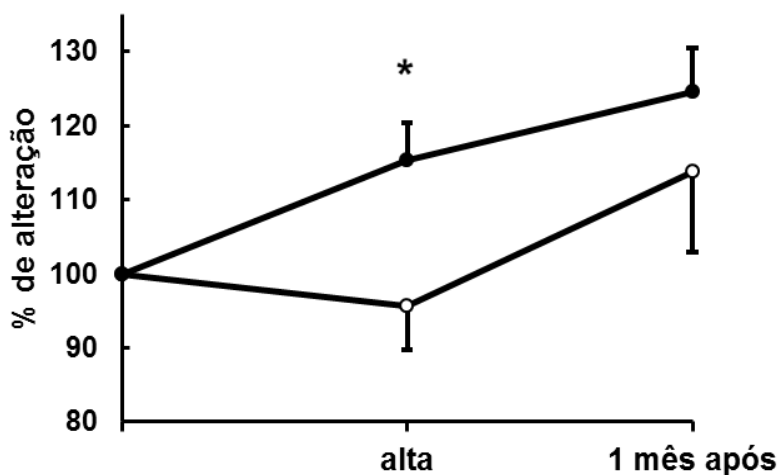


**Figura 2:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da força muscular obtida nos abdutores de ombro no 2º dia. \* $p<0,05$  indica uma diferença entre os grupos treinamento e controle e também do GT em relação ao seu 2º dia.



**Figura 3 - Flexores de ombro**

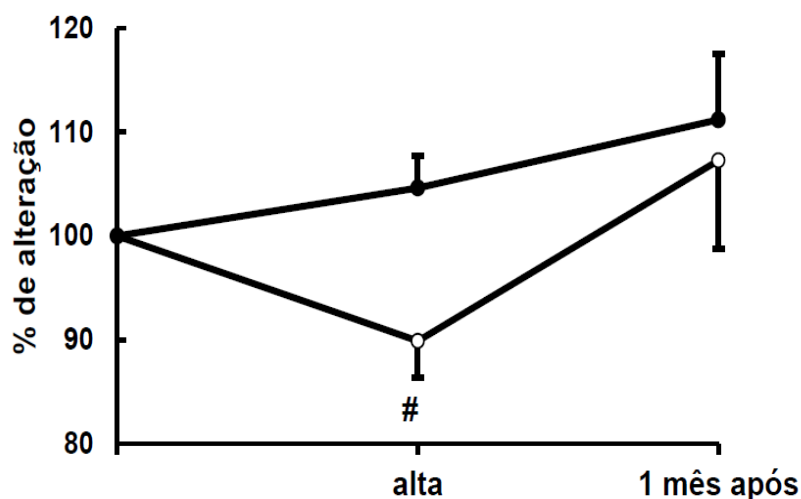
**Figura 3:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da força muscular obtida nos flexores de ombro no 2º dia. \* $p < 0,05$  indica uma diferença entre os grupos treinamento e controle e também do GT em relação ao seu 2º dia.

**Figura 4 - Flexores de cotovelo**

**Figura 4:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da força muscular obtida nos flexores de cotovelo no 2º dia. \* $p < 0,05$  indica uma diferença entre os grupos treinamento e controle e também do GT em relação ao seu 2º dia.

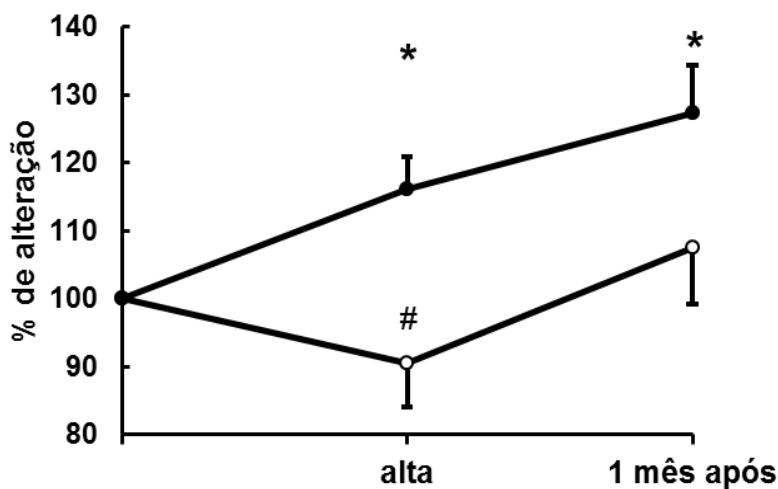
No membro inferior, o GC apresentou uma diminuição significativa da força dos extensores de joelho (Figura 5) e dos flexores do quadril (Figura 6) ao longo da internação ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, o GT não apresentou alteração da força dos extensores de joelho após a intervenção ( $p > 0,05$ ), mas apresentou um aumento da força dos flexores de quadril e de joelho comparado ao 2º dia e ao GC ( $p < 0,05$ ; Figura 6 e Figura 7).

Figura 5 - Extensores de joelho



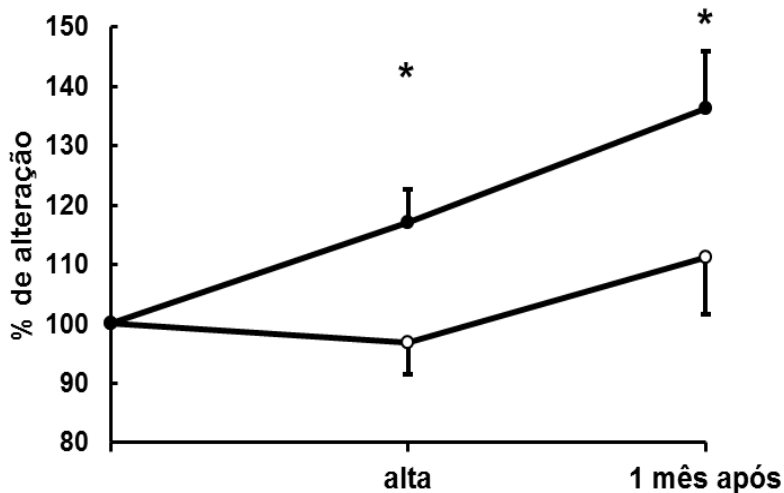
**Figura 5:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da força muscular obtida nos extensores de joelho no 2º dia. # $p < 0,05$  indica uma diferença no grupo controle em relação ao 2º dia.

**Figura 6 - Flexores de quadril**



**Figura 6:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da força muscular obtida nos flexores de quadril no 2º dia. \* $p < 0,05$  indica uma diferença entre os grupos treinamento e controle; # $p < 0,05$  indica uma diferença no grupo controle em relação ao 2º dia.

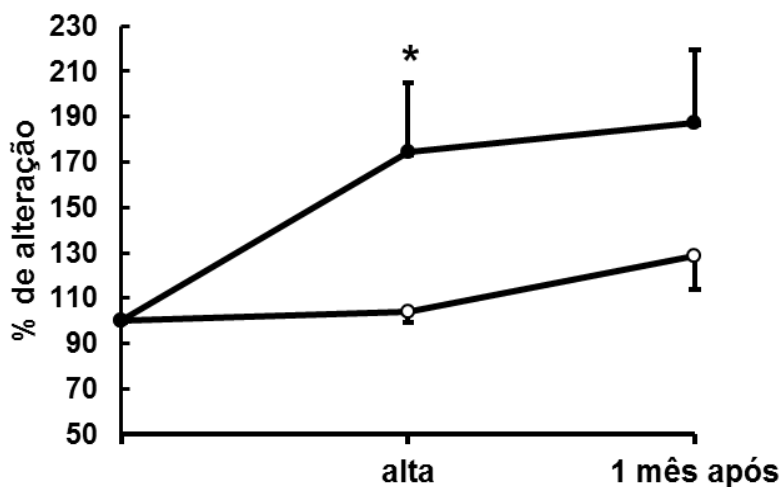
**Figura 7 - Flexores de joelho**



**Figura 7:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da força muscular obtida nos flexores de joelho no 2º dia. \* $p < 0,05$  indica uma diferença entre os grupos treinamento e controle.

Na alta hospitalar, o GT apresentou um aumento na distância percorrida no teste de 6 minutos em relação ao GC ( $74,2 \pm 30,7\%$  vs.  $4,1 \pm 5,1\%$ ;  $p < 0,05$ ), mas não foi observada diferença quando os pacientes foram reavaliados após 1 mês da internação ( $p > 0,05$ ; Figura 8).

**Figura 8 - Teste de caminhada de 6 minutos**



**Figura 8:** Os valores estão apresentados com média  $\pm$  erro padrão da média nos grupos treinamento (círculos sólidos) e controle (círculos abertos). % de alteração está expressa como porcentagem de variação da distância percorrida em 6 minutos no 2º dia. \* $p < 0,05$  indica uma diferença entre os grupos treinamento e controle.

Os marcadores inflamatórios sistêmicos analisados durante o estudo não apresentavam diferenças significativas iniciais entre os grupos. Entretanto, houve uma redução da PCR e do FNT- $\alpha$  durante a internação no GT ( $p < 0,05$ ). Após 1 mês da alta hospitalar houve uma redução da PCR e da IL6 (GC e GT;  $p < 0,05$ ) em comparação ao 2º dia. Além disso, a variação do TNF- $\alpha$ , IL6 e IL-8 foi maior no GT, apresentando um declínio mais acentuado 1 mês após quando comparado com alta hospitalar (Tabela 6).

**Tabela 6 - Variação dos níveis séricos de inflamação sistêmica durante a internação e 1 mês após em comparação ao 2º dia**

Variáveis (pg/ml)	Grupo Controle		Grupo Treinamento	
	Alta hospitalar	1 mês após	Alta hospitalar	1 mês após
PCR	-14,2 ± 24,1	-23,5 ± 33,6 <sup>#</sup>	-42,0 ± 49,1 <sup>#</sup>	-44,9 ± 53,0 <sup>#</sup>
IL12p-70	-0,2 ± 1,8	-0,2 ± 1,6	-0,7 ± 0,8	-0,6 ± 1,0
FNT-α	-0,9 ± 4,8	-1,0 ± 4,4	-2,6 ± 4,5 <sup>#</sup>	-3,8 ± 5,4 <sup>*</sup>
IL10	1,2 ± 4,1	-1,0 ± 2,6	0,7 ± 4,7	0,9 ± 5,4
IL6	-1,3 ± 3,0	-1,8 ± 3,4	-1,8 ± 6,0	-3,6 ± 6,5 <sup>*#</sup>
IL1- β	-0,5 ± 3,54	-0,5 ± 3,3	-1,3 ± 1,7	-2,8 ± 5,3
IL8	-6,6 ± 11,6	-8,6 ± 14,3	-7,1 ± 5,1	-9,7 ± 7,9 <sup>*</sup>

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão da diferença entre a alta hospitalar e o 2º dia (alta hospitalar) e da diferença entre 1 mês após e o 2º dia (1 mês após).

<sup>#</sup>p<0,05 comparação intra-grupo (vs 2º dia).

<sup>\*</sup>p<0.05 comparação intra-grupo (alta hospitalar vs 1 mês após).

O índice de prognóstico BODE, função pulmonar, dispnéia e os gases sanguíneos estão descritos na tabela 7. Não foi possível obter a função pulmonar em 8 pacientes (GT=5 e GC=3) durante o 2º dia devido ao excesso de tosse apresentado pelos pacientes neste período. Por isto, os valores da alta hospitalar destes pacientes foram considerados iguais aos do 2º dia, o que permitiu quantificar o índice BODE nas 3 avaliações. Não foi observada diferença entre os grupos nestas variáveis analisadas na tabela abaixo. O índice BODE reduziu em ambos os grupos durante a internação, assim como, a escala de dispnéia MMRC (p<0,05), melhora esta que

continuou mesmo após 1 mês da alta hospitalar nos dois grupos. A pressão arterial de oxigênio também melhorou nos dois grupos durante o estudo ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 7 – Índice de prognóstico BODE, função pulmonar, escala de dispnéia modificada do MRC e gases sanguíneos durante o estudo**

Variáveis	Avaliação	GC (n=14)	GT (n=15)
<b>BODE (0-10)</b>	2° dia	6,1 ± 2,2	6,9 ± 1,7
	Alta	4,9 ± 2,8*	4,6 ± 2,2*
	1 mês	3,9 ± 3,3*	4,2 ± 2,0*
<b>VEF1(% predito)</b>	2° dia	39,1 ± 15,5	41,7 ± 13,6
	Alta	42,3 ± 14,4	44,6 ± 14,1
	1 mês	45,1 ± 15,9	44,0 ± 15,5
<b>MMRC (0-4)</b>	2° dia	3,5 ± 0,7	3,8 ± 0,5
	Alta	2,5 ± 1,2*	2,3 ± 1,2*
	1 mês	1,7 ± 1,6*	2,2 ± 1,2*
<b>Gases sanguíneos</b>			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	2° dia	51,5 ± 10,6	45,8 ± 10,6
	Alta	63,0 ± 15,4*	57,9 ± 10,4*
	1 mês	64,1 ± 8,1*	60,0 ± 10,1*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	2° dia	51,7 ± 17,2	49,8 ± 17,9
	Alta	47,0 ± 14,9	48,4 ± 10,2
	1 mês	47,3 ± 12,5	50,5 ± 11,9

**Legenda:** Os valores estão descritos em média ± desvio padrão. GC=grupo controle; GT=grupo treinamento; VEF1= volume expiratório forçado no 1 segundo; MMRC= escala de dispnéia modificada do Medical Research Council. \* $p < 0,05$  comparação intra-grupo (vs 2° dia).

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que o treinamento resistido durante o período da internação em pacientes com DPOC exacerbada resultam em um aumento da força muscular dos membros superiores e inferiores, uma melhora da capacidade de exercício e também dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida. Entretanto, o treinamento físico não modificou as atividades de vida diária a curto e médio prazo nestes pacientes. Verificou-se ainda, que o treinamento resistido não provocou um aumento da resposta inflamatória sistêmica durante a exacerbação da doença.

Os efeitos deletérios de uma hospitalização para os pacientes DPOC agudizados já foram descritos anteriormente.<sup>21,34,40</sup> No entanto, de nosso conhecimento, este é o segundo estudo demonstrando que estes efeitos deletérios podem ser evitados ou amenizados com o treinamento físico resistido dos membros superiores e inferiores, independente do grau de imobilismo apresentado pelos pacientes durante a internação.

O declínio da força muscular dos membros inferiores observada no grupo controle ocorreu durante um curto período de tempo, em média 9 dias. Estas perdas são equiparáveis àquelas descritas previamente em pacientes DPOC exacerbados. Spruit et al.<sup>21</sup> demonstraram um declínio de 5% do previsto para força muscular de quadríceps durante 5 dias de internação. Posteriormente, em um segundo estudo, demonstrou um declínio de aproximadamente 7% no mesmo período.<sup>40</sup> Em nosso estudo, estes valores

foram superiores, chegando a uma perda de quase 10% da força de quadríceps. Esta diferença de valores entre os estudos ocorreu provavelmente porque os pacientes foram avaliados em períodos diferentes da internação e tiveram tempos diferentes de permanência hospitalar. Os nossos resultados encontram subsídio em um estudo prévio do nosso grupo que sugerem que mesmo indivíduos sem limitação ao leito apresentam uma perda da capacidade funcional de 1,5 a 2% ao dia<sup>80</sup>. Ainda não existem dados disponíveis sobre a diferença clinicamente importante para este declínio muscular, mas nós acreditamos que uma redução de 10% em um curto período de tempo parece ser clinicamente relevante, especialmente em pacientes sujeitos a fraqueza muscular. Um dos motivos para cremos que esta redução seja clinicamente relevante é que, pacientes DPOC estáveis, em um programa de reabilitação pulmonar de 6 meses, apresentam uma melhora em torno de 20% da força de quadríceps<sup>81</sup>. Portanto, uma perda de 10% em apenas 9 dias parece ser relevante.

Entretanto, os nossos resultados adicionam dados a literatura e sugerem que durante a internação a perda de força muscular parece acontecer de maneira mais seletiva nos membros inferiores do que nos membros superiores. Este fato pode ter decorrido porque os grupos musculares dos membros superiores não são músculos antigravitacionais, por isso, estariam menos propensos aos efeitos do imobilismo. Além disso, acreditamos que haja um aumento do uso dos braços durante a permanência no leito em comparação a dos membros inferiores para realização das atividades de vida diária, conduzindo a uma maior ativação



destes grupos musculares. Isto foi demonstrado em voluntários sadios que permaneceram por 5 semanas de repouso no leito, na qual, não foi observada alterações da espessura do bíceps braquial, muito diferente do que aconteceu com os músculos antigravitacionais como vasto lateral e o gastrocnêmio, que apresentaram diminuição significativa durante este período.<sup>82</sup> Podemos supor ainda, que isto seja causado pelo habitual recrutamento dos músculos dos membros superiores em suportar a ventilação levando a uma atividade submáxima contínua desta musculatura. Sanchez et al.<sup>83</sup> demonstraram uma diferença da atividade enzimática oxidativa dos músculos intercostais em pacientes com DPOC comparados a sujeitos sadios e hipotetizaram que os pacientes DPOC tem um treinamento de endurance efetivo dos músculos respiratórios. Desta forma, contrabalanceando os estímulos que levam a atrofia muscular por desuso.

Vários fatores podem estar relacionados com esta diminuição da força muscular durante a internação como, por exemplo, alterações nutricionais, doses elevadas de corticóide, inflamação sistêmica e o imobilismo em pacientes com DPOC.<sup>40,84-88</sup> Apesar disso, observamos que o treinamento resistido causou um aumento significativo da força muscular na maioria dos grupos musculares treinados e reverteu a perda muscular influenciada por estes diversos fatores, independente do tempo que os pacientes passavam inativos no leito. Estes resultados são similares a estudos prévios<sup>89,90</sup>, que compararam o treinamento resistido em pacientes com DPOC a um grupo controle (sem intervenção) durante a fase estável da doença. Clark et al.<sup>89</sup> encontraram um aumento da força muscular isotônica em 4 dos 5 exercícios

propostos para os membros inferiores e 1 dos 3 grupos musculares dos membros superiores, sem alteração significativa no grupo controle durante o estudo.

Em teoria, o treinamento resistido conduz a uma série de adaptações morfológicas e neurológicas. As adaptações morfológicas primárias ocorrem a partir do exercício crônico e envolvem um aumento do tamanho do músculo e da fibra muscular, na qual é devido a um aumento do número e do tamanho das miofibrilas. Outro fator, decorrente deste tipo de treinamento, é a ativação das células satélites com proliferação e posterior fusão com outras fibras. Outros mecanismos de adaptação morfológica incluem hiperplasia, alterações no tipo de fibra, densidade dos miofilamentos e da estrutura do tecido conjuntivo e dos tendões.<sup>91</sup> Já as adaptações neurais ocorrem no início do treinamento e conduzem a um maior recrutamento e sincronização das fibras dos músculos envolvidos.<sup>91</sup> Pode-se especular então, que o aumento da função muscular pode ser devido a uma melhora do acoplamento neuromuscular após o treinamento, devido ao pequeno número de dias treinado ( $5,6 \pm 2,09$  sessões). Este aumento na força muscular é, sem dúvida, em parte devido a estas adaptações neurológicas<sup>91</sup>, entretanto, Troosters et al.<sup>68</sup> demonstraram recentemente que o treinamento resistido durante a fase hospitalar em pacientes DPOC agudizados podem gerar estímulos anabólicos a musculatura esquelética dos membros inferiores e ainda diminuir fatores catabólicos. Eles encontraram, através de biópsia muscular do vasto lateral, uma quantidade maior dos fatores anabólicos myogenina e myoD no grupo treinado

associado a um aumento da força muscular de quadríceps e um aumento dos fatores catabólicos como a myostatina no grupo controle. Os próprios autores sugeriram através do índice anabólico-catabólico que os pacientes que ganharam força muscular de quadríceps de forma substancial, certamente, apresentaram uma resposta predominantemente anabólica. Em contrapartida, os pacientes que perderam quantidades substanciais de força muscular tinham um sistema catabólico mais predominante. Isto é consistente com um estudo de Costa et al.<sup>92</sup> demonstrando um aumento da myogenina no 3º dia de um programa de treinamento físico em indivíduos saudáveis e uma diminuição da miostatina após algumas séries de exercício, resultado similar ao acontecido em idosas saudáveis.<sup>93</sup>

Embora seja difícil quantificar o papel de cada fator sobre o declínio da força muscular, a inatividade física parece desempenhar um papel importante como demonstrado por Pitta et al.<sup>40</sup>, onde o tempo ativo (tempo em pé + deambulando) chegou próximo de 9 minutos/dia na internação, valores bem abaixo de DPOC estáveis ou da população idosa saudável. Vale acrescentar ainda, que estes mesmos autores, demonstraram uma correlação significativa do tempo ativo na internação com a força muscular de quadríceps. Além disso, estes indivíduos não caracterizados somente pelo sedentarismo, mas também pela baixa velocidade durante uma caminhada.<sup>94</sup>

No presente estudo, nossos resultados confirmam os achados anteriores<sup>40</sup> sobre o tempo ativo na hospitalização (11 minutos/dia), demonstrando que a inatividade pode sim ser um fator para o declínio

muscular. Entretanto, o treinamento físico resistido não foi capaz de influenciar a inatividade física durante a internação e no domicílio, apesar dos ganhos obtidos na musculatura esquelética. Achados semelhantes aos obtidos em um programa de reabilitação pulmonar de 3 meses em pacientes DPOC estáveis.<sup>95</sup> Parece que as modificações no estilo de vida sedentário destes indivíduos são obtidas somente em programas de treinamento mais prolongados (6 meses).<sup>95</sup> Bem diferente, foram os resultados obtidos em nosso estudo sobre a AFVD 1 mês a alta hospitalar, quando comparados a DPOC europeu pós exacerbação. O tempo ativo descrito nestes indivíduos em domicílio<sup>40</sup> foi de 19%, valores bem abaixo dos nossos que ficaram em torno de 30% nos dois grupos. Nossos resultados refletem os obtidos em pacientes DPOC sem história de exacerbação no período.<sup>39</sup> Esta diferença pode ser justificada em parte pelas piores condições socioeconômicas dos pacientes DPOC brasileiros que tem acesso a um transporte privado (por exemplo, automóvel) e, por isso teriam que deambular mais durante as atividades do dia a dia. Outras hipóteses seriam o fator climático e a diferença de tamanho entre as cidades que poderia influenciar diretamente o tempo gasto em atividade como deambular. Esta diferença da AFVD entre pacientes DPOC de diferentes continentes já foi demonstrado previamente, sendo os pacientes DPOC brasileiros mais ativos que os austríacos.<sup>96</sup> E isto poderia ter influenciado na recuperação da força muscular dos membros inferiores dos pacientes do grupo controle. Podemos levantar esta hipótese, porque o paciente DPOC europeu após uma exacerbação não apresentaram

melhora da força muscular 1 mês após alta hospitalar caso não tivessem recebido treinamento físico durante a hospitalização.<sup>68</sup>

De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo mostrando uma melhora da capacidade de exercício e dos FSRQV durante a internação e uma perpetuação destes resultados 1 mês após. Estudos anteriores têm demonstrado uma correlação significativa da força muscular periférica com a capacidade de exercício<sup>97,98</sup> e a utilização de recursos de saúde<sup>33</sup> em pacientes DPOC, por isso, acreditamos que uma melhora significativa da capacidade de exercício e dos FSRQV possa ser clinicamente mais relevante para estes pacientes, visto que, uma baixa capacidade de exercício tem sido apontado com preditor para o risco de exacerbação na DPOC e uma forte correlação com os FSRQV.<sup>99</sup> É tentador especular que os pacientes que tiveram alta hospitalar com melhora da força muscular e capacidade de exercício estarão mais confiantes no seu dia a dia e, por isso, apresentaram melhora dos FSRQV. Isto necessita é claro, de mais investigações. O aumento da força muscular e da capacidade funcional nos dois grupos (1 mês após) é provavelmente devido à reversibilidade dos efeitos sistêmicos sobre o estado nutricional e metabólico, redução do stress oxidativo, diminuição da dose de corticóide e da inflamação sistêmica em conjunto com o aumento da atividade física de vida diária.

É provável que a dose de corticosteróides e as alterações do peso corpóreo tenha um papel no desenvolvimento da fraqueza muscular, no entanto, estes pacientes receberam dose similares de corticóide e não

tiveram perdas ponderais durante o estudo, o que ratifica os benefícios conseguidos pelo exercício.

Recentemente, alguns pesquisadores<sup>22-27</sup> têm relatado que programas de exercício físico podem reduzir a inflamação em pacientes com doença coronariana, claudicações, insuficiência cardíaca crônica e indivíduos saudáveis. No entanto, estes resultados ainda não foram demonstrados em pacientes DPOC. Em nosso estudo nós conseguimos demonstrar que o exercício físico não causa uma alteração da atividade inflamatória e ainda, que não é capaz de provocar uma piora clínica, visto que, não houve aumento do tempo de internação. Esta preocupação é oriunda de alguns trabalhos que relataram após uma simples série de exercícios tem se correlacionado com uma elevação abrupta dos valores de IL6<sup>100</sup>. Rabinovich et al.<sup>29</sup>, encontraram uma elevação do TNF-alfa após atividade moderada de endurance. Esta idéia também foi refutada parcialmente com o treinamento resistido diário do músculo quadríceps durante a hospitalização, na qual, não houve elevação dos marcadores inflamatórios nem piora clínica em pacientes DPOC agudizados<sup>68</sup>.

Estes pacientes freqüentemente evoluem com fraqueza muscular periférica com o progredir da doença, na qual, podem afetar a sua capacidade física, principalmente durante atividades de endurance de alta intensidade, levando a uma interrupção precoce do exercício. O presente estudo demonstrou que o treinamento resistido pode ser uma alternativa válida em alcançar uma intensidade alta de carga de treinamento. Além disso, o treinamento resistido pode ser usado para treinar músculos seletivos

adaptados a necessidade individual dos pacientes, visto que, estes indivíduos têm graus diferentes de fraqueza muscular nos diversos grupos musculares.<sup>101</sup> Optamos por utilizar o treinamento resistido visto que ele tem demonstrado causar menor stress cardiopulmonar e sintomas de dispnéia, quando comparados ao treinamento de endurance.<sup>102</sup> Assim, poderíamos atenuar em partes a sensação de dispnéia e a hiperinsuflação pulmonar e, desta forma, aumentar a adesão ao tratamento. Simpson et al.<sup>103</sup> relataram que o exercício resistido induz a um menor grau de dispnéia do que o exercício feito na bicicleta e como resultado puderam ser mais tolerados pelos pacientes.

Em nosso estudo, nós tivemos até o momento, uma taxa de absenteísmo de somente 5% das sessões provocadas por dores musculares secundárias ao treinamento, broncoespasmo grave anterior ao início da atividade, entre outros. Em um artigo recente de 2009, Burtin et al<sup>104</sup>, utilizando um cicloergômetro em pacientes críticos a partir do 5º dia de internação na UTI não encontraram nenhum efeito adverso grave, como por exemplo, alterações da frequência cardíaca, pressão sistólica e da frequência respiratória, somente, quedas da saturação de oxigênio durante o exercício em mais de 400 sessões de treinamento. Resultados semelhantes ao nosso, na qual, não houve nenhum efeito adverso grave durante a atividade, somente, períodos de dessaturações o que foi prontamente corrigido com uma oferta maior de oxigênio. Outro estudo que confirma estes achados foi descrito por Baylei et al.<sup>105</sup>, em pacientes internados na UTI por insuficiência respiratória, que demonstrou ser seguro e possível

realizar atividade física, mesmo em pacientes necessitando de suporte ventilatório invasivo. Vale lembrar, que em 35% das sessões, foi necessário utilizar a ventilação não invasiva durante o treinamento físico como auxílio para diminuir a sensação de dispnéia e melhorar a tolerância ao exercício, o que nos permitiu terminar as sessões e aumentar a aderência ao tratamento. Estratégia esta, utilizada por vários programas de reabilitação pulmonar ambulatoriais.<sup>51,107</sup>

Este estudo tem limitações claras. Primeiramente, os testes aplicados para mensurar a força muscular no presente estudo são dependentes de motivação do paciente. Por isso, tentamos minimizar este efeito utilizando os três testes de maior valor com diferença de no máximo 10% entre eles e determinamos a força muscular periférica baseada no teste de maior valor. Segundo, o desenho do estudo não permite estabelecer a contribuição individual dos diversos fatores presentes na internação sobre o declínio muscular. Terceiro, determinar a dose mínima diária de exercício para combatermos os efeitos deletérios da internação. Quarto, a incapacidade de realizar o reteste de caminhada no início da internação devido a dispnéia e ao cansaço apresentado pelos pacientes. Quinto: as avaliações e os resultados obtidos pelo treinamento físico só foram possíveis em pacientes DPOC exacerbados internados em uma enfermaria, acreditamos que pacientes mais graves internados em uma UTI dificilmente conseguiriam realizar estas avaliações no início do estudo ou realizar o treinamento nesta intensidade.



## **6. CONCLUSÃO**

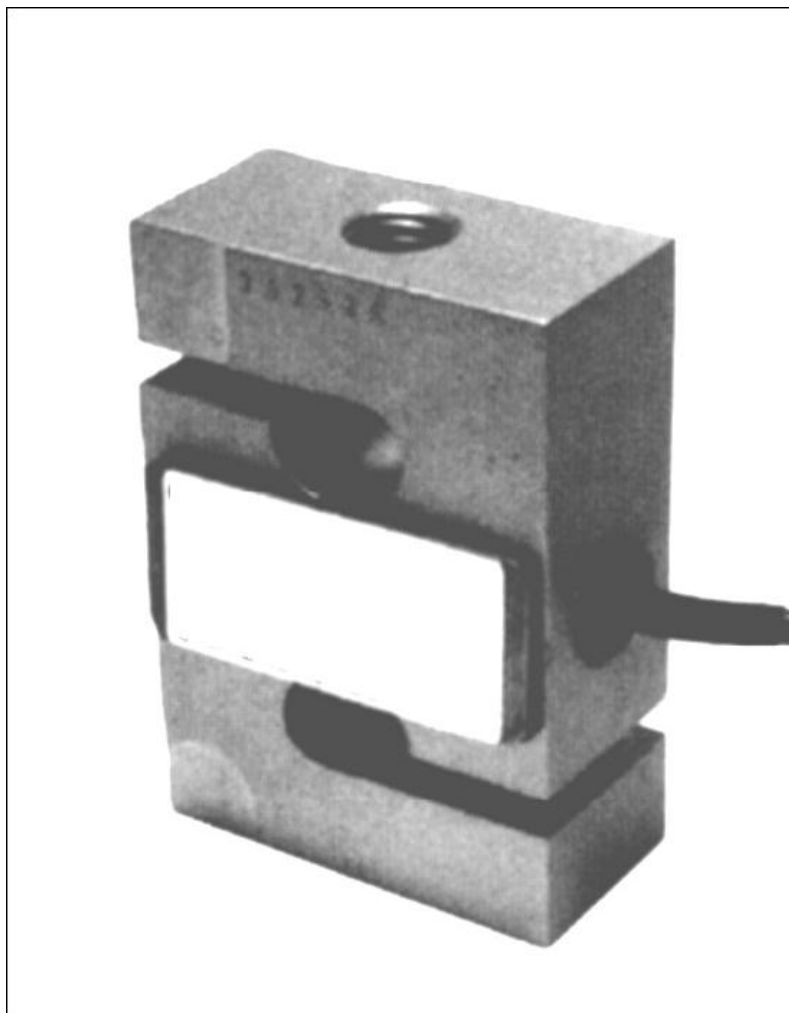
Os nossos resultados sugerem que o treinamento resistido durante o período de internação hospitalar é algo viável e factível capaz de melhorar a força muscular periférica dos pacientes e a capacidade funcional e que isto parece melhorar os fatores relacionados à qualidade de vida em pacientes com DPOC.

## **7. ANEXOS**

### **7.1 Anexo A - Escala de BORG Modificada**

- 0 NENHUMA**
- 1 MUITO LEVE**
- 2 LEVE**
- 3 MODERADA**
- 4 POUCO INTENSA**
- 5 INTENSA**
- 6**
- 7 MUITO INTENSA**
- 8**
- 9 MUITO, MUITO INTENSA**
- 10 MÁXIMA**

## 7.2. Anexo B - Célula de Carga



### 7.3. Anexo C – Condicionador de Sinais



#### 7.4. Anexo D - Monitor de atividade física de vida diária



**Legenda-** O Dynaport Minimod sendo colocado na cinta elástica na parte inferior das costas na altura da 2<sup>a</sup> vértebra lombar.

### 7.5. Anexo E - Escala de Dispneia Modificada do Medical Research Council

<b>Classificação</b>	<b>Característica</b>
<b>Grau 0 ( )</b>	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar ou praticar esporte).
<b>Grau 1 ( )</b>	A falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando sobe uma rampa.
<b>Grau 2 ( )</b>	Anda mais devagar do que as pessoas da mesma idade devido à falta de ar, ou quando caminha no seu ritmo em locais plano tem que parar para respirar.
<b>Grau 3 ( )</b>	Após andar alguns metros ou alguns minutos no plano, tem que parar para respirar.
<b>Grau 4 ( )</b>	Você tem falta de ar ao sair de casa ou quando se veste.

## 7.6. Anexo F – Escore de prognóstico BODE

Variáveis	Pontuação do Índice BODE			
	0	1	2	3
VEF <sub>1</sub> (% do pred)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
TC6min (m)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149
MMRC	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

Legenda: VEF<sub>1</sub> = Volume expirado forçado no 1 segundo (% do predito); TC6min= Teste de caminhada em 6 minutos; MMRC= Escala de dispnéia modifica do Medical Research Council; IMC=Índice de Massa Corpórea

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532–555.
2. World Health Organization. The World Health Report 2004: Changing History. [www.who.int/whr/2004/en/](http://www.who.int/whr/2004/en/).
3. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assesment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398 – 1420.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol* 2004; S5: S1 – S42.
5. Di Stefano AD, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Fabbri LM, et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 629–632.
6. Thompson A, Daughton D, Robbins G, Ghafouri MA, Oehlerking M, Rennard SI. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis: characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1527–1537.
7. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation



and muscle dysfunction in COPD in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61: 10 – 16.

8. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004; 117: 399–412.
9. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 479–84.
10. Engström G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation – sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555 – 60.
11. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P and Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increase risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1008 – 11.
12. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646 – 1652.
13. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114 – 120.
14. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527–534.

15. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between COPD and systemic inflammation: a systematic review and a meta – analysis. *Thorax* 2004; 59:574 – 80.
16. Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B and Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000; 529: 237 – 242.
17. Chamberlain JS. Cachexia in cancer--zeroing in on myosin. *N Engl J Med* 2004; 351: 2124–5.
18. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Suppl): S1–S40.
19. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharma R, et al. High tumour necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001; 15: 80–6.
20. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17 – 22.
21. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF – I. *Thorax* 2003; 58: 752 – 756.

22. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100: 93–99.
23. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 791–797.
24. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Antiinflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42, 861–868.
25. Larsen AI, Aukrust P, Aarland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 805–808.
26. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/ resistance training reduces plasma TNF- $\alpha$  receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1854–1860.
27. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000; 21: 21–24.
28. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 819 – 35.

29. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbó N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor- $\alpha$  plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 21: 789–794.
30. Bolton CE, Broekhuizen R, Ionescu AA, Nixon LS, Wouters EF, Shale DJ, et al. Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. *Thorax* 2007; 62: 109 - 114.
31. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288 – 293.
32. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Midthigh muscle cross – sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809 – 16.
33. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997; 10: 417 – 23.
34. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418 – 1422.
35. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847 – 852.

36. O'Brien JA, Ward AJ, Jones MK, McMillan C, Lordan N. Utilization of health care services by patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97; S53 – S58.
37. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 11 – 16.
38. Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, Wild PJ, Pfeifer M. Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive – pressure ventilation. *Respir Care* 2006; 51: 126 – 132.
39. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972 – 977.
40. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129: 536 – 539.
41. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999; 354: 1229 – 1233.
42. Akima H, Kuno S, Suzuki Y, Gunji A, Fukunaga T. Effects of 20 days of bed rest on physiological cross – sectional area of human thigh and leg muscles evaluated by magnetic resonance imaging. *J Gravit Physiol* 1997; 4: S15 – 21.
43. Kasper CE, Talbot LA, Gaines JM. Skeletal muscle damage and recovery. *AACN Clin Issues* 2002; 13: 237 – 247.

44. Fittz RH, Riley DR, Widrick JJ. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to micorgravity. *J Exp Biol* 2001; 204: 3201 – 08.
45. Blommfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 197 – 206.
46. Oki S, Desaki J, Matsuda Y, Okumura H, Shibata T. Capillaries with fenestrae in the rat soleus muscle after experimental limb immobilization. *J Electron Micros* 1995; 44: 307 – 310.
47. Mujika I, Padilla S. Muscular characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1297 – 1303.
48. Hudson NJ, Franklin CE. Preservation of three – dimensional capillary structure in frog muscle during aestivation. *J Anat* 2003; 202: 471 – 474.
49. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 446–452.
50. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training nonhypoxemic COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 163: 1034 – 1042.
51. Reuveny R, Ben-Dov I, Gaides M, Reichert N. Ventilatory Support during training improves training benefit in severe COPD. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 151 – 155.
52. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861 – 864.

53. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1541 – 1551.
54. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288 – 293.
55. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 154: 442 – 447.
56. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakos G, Simoes DC, Georgiadou O, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005; 128: 3838 – 3845.
57. Butcher SJ, Jones RL. The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with COPD. *Sports Med* 2006; 36: 307 – 25.
58. Hoo GW. Nonpharmacologic adjuncts to training during pulmonary rehabilitation: The role of supplemental oxygen and noninvasive ventilation. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40 (5 Suppl 2): 81-97.
59. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sánchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 669 – 674.

60. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19: 1072 – 78.
61. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Bérubé C. Aerobic and strength training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 896 – 901.
62. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men; skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1038 – 44.
63. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the miopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2341 – 50.
64. Bamman MM, Clarke MS, Feeback DL, Talmadge RJ, Stevens BR, Lieberman SA, et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *J Appl Physiol* 1998; 84: 157 – 163.
65. Price TB, Kennan RP, Gore JC. Isometric and dynamic exercise studied with echo planar MRI. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1374 – 80.
66. Trappe S, Trappe T, Gallagher P, Harber M, Alkner B, Tesch P. Human single muscle fibre function with 84 day bed rest and resistance exercise. *J Physiol* 2004; 557.2: 501 – 513.



67. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011; 38: 702–712.
68. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance Training Prevents Deterioration in Quadriceps Muscle Function During Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1072–1077.
69. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine. Position Stand: Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 364-80.
70. Shimano T, Kraemer WJ, Spiering BA, Volek JS, Hatfield DL, Silvestre R, et al. Relationship between repetitions and selected percentages of one repetition maximum: a comparison between untrained and trained males and females. *J Strength Cond Res* 2006; 20: 819-23.
71. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377 – 381.
72. Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do Hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol* 2000; 26: 119-25.
73. American Thoracic Society Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77 – S120.

74. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW; Gerstler JG, Nakatani J, et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira. *J Pneumol* 1992; 18: 10-22.
75. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
76. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Muscles: testing and function*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
77. Langer D, Gosselink R, Sena R, Burtin C, Decramer M, Troosters T. Validation of two activity monitors in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64 : 641-2.
78. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body – Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005 – 1012.
79. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54; 581 – 86.
80. Suesada MM, Martins MA, Carvalho CR. Effect of Short-Term Hospitalization on Functional Capacity in Patients Not Restricted to Bed. *Am J Phys Med. Rehabil.* 2007; 86; 455 – 462.
81. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109:207–212.

82. Boer MD, Seynnes OR, Pinot R, Mekjavić IB, Biolo G, Narici MV. Effect of 5 weeks horizontal bed rest on human muscle thickness and architecture of weight bearing and non-weight bearing muscles. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104: 401–407.
83. Sanchez J, Brunet A, Medrano G, Debesse B, Derenne J. Metabolic enzyme activities in the intercostal and serratus muscles and in the latissimus dorsi of middle-aged normal men and patients with moderate obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1: 376 - 383.
84. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56:721–726.
85. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1239–45.
86. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan JR, Wathen CG, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998;92: 664–7.
87. Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997;10: 2264–9.
88. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84:210–5.
89. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 2000; 15: 92–97.
  90. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70–75.
  91. Gabriel DA, Kamen G, Frost G. Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices. *Sports Med* 2006; 36: 133–149.
  92. Costa A, Dalloul H, Hegyesi H, Apor P, Csende Z, Racz L, et al. Impact of repeated bouts of eccentric exercise on myogenic gene expression. *Eur J Appl Physiol* 2007;101: 427–436.
  93. Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18–30 yr) and old (80–89 yr) women. *J Appl Physiol* 2006; 101: 53–59.
  94. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study, *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1005-11.
  95. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Langer D, Decramer M, Gosselink R. Are Patients With COPD More Active After Pulmonary Rehabilitation? *CHEST* 2008; 134: 273-280.

96. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJP, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 421-426.
97. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976–980.
98. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2021–2031.
99. Emtner MI, Arnardottir HR, Hallin R, Lindberg E, Janson C. Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2007; 101, 1037–1040.
100. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002; 16: 1335–1347.
101. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20: 353–360.
102. Probst VS, Troosters T, Pitta F, Decramer M, Gosselink R. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *Eur Respir J* 200 ; 27: 1110-8.

103. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47:70–75.
104. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37: 2499 – 2505.
105. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 139 -145.
106. Hul AV, Kwakkel G, Gosselink R. The Acute Effects of Noninvasive Ventilatory Support During Exercise on Exercise Endurance and Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease – a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 290-297.