

Universidade de Brasília - UnB
Faculdade de Medicina - FM
Pós-Graduação em Ciências Médicas

TESE DE DOUTORADO

Influência da Função Pulmonar e da Força Muscular Periférica na
Capacidade Funcional de Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva
Crônica

Doutorando: Sérgio Leite Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

Tese apresentada no Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas
como parte dos requisitos exigidos para obtenção do grau de Doutor
em Ciências Médicas.

Brasília, 2008

Dedicatória

À minha Família

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas, meu orientador, pela dedicação e incentivo profissional constante, pelo direcionamento no meio acadêmico, que neste ano de 2008 completou uma década. Sinceramente, muito obrigado;

Ao amigo César Augusto Melo e Silva, pela amizade fraternal e apoio incontestável desde o início da minha vida pessoal, profissional e acadêmica em Brasília;

À Dona Leoni, pela acolhida familiar em Brasília e pelas palavras delicadas de incentivo pessoal e profissional. Este é o segundo trabalho que a Senhora, literalmente, me ajuda a concluir. Muito obrigado;

Ao Prof. Dr. Marcelo Palmeira, pelos conselhos acadêmico-financeiros nas rápidas e constantes reuniões no Laboratório de Reabilitação Pulmonar do Hospital Universitário de Brasília;

À Dra. Terezinha Lima, pela ajuda imprescindível na avaliação dos nossos pacientes. Como a Senhora, espero também me tornar um "Especialista em Gente". Muito obrigado;

À Fernanda Almeida Ribeiro, pela amizade e ajuda em grande parte da execução deste projeto;

À Ana Paula Lopes Wanderley, Antônio Côrtes Wanderley e à Miriam Morbeck, pela dedicação dispensadas na realização das provas de função pulmonar e na atenção aos pacientes;

À Ester do Carmo, Maria de Jesus e Tatiana Chaves, pela dedicação dispensada na realização dos exames noturnos dos pacientes.

Ao Sr. Eurípedes, pela convivência no HUB e apoio operacional;

Aos meus pais Antônio Rodrigues da Silva e Norma Leite Rodrigues, pelo apoio e carinho, que mesmo de longe, sei que torceram diariamente por mim;

Aos meus irmãos Flávio e Fernando pelo incentivo contínuo;

À todos os pacientes que participaram do estudo;

À minha esposa Gerlúdia, pela compreensão, amor e carinho desde o início deste projeto;

Aos meus filhos Pedro e Igor, pelo amor que renovou minha energia diariamente nesse período de ausência e sacrifício.

Resumo

Introdução: O Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6), ao longo do tempo, tornou-se um instrumento importante na avaliação e acompanhamento clínico de pacientes com DPOC. A praticidade e reprodutibilidade desse teste impulsionou sua utilização global, com estudos metodologicamente direcionados a desfechos longitudinais, avaliando o impacto terapêutico de diversos recursos clínicos na sobrevida e na qualidade de vida de pacientes com DPOC. É latente a necessidade de uma melhor compreensão dos fatores que potencialmente podem influenciar o desempenho de pacientes com DPOC no TC6.

Objetivo: Determinar qual variável entre o volume expirado forçado no 1º segundo (VEF_1), a pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO_2), a hipoxemia noturna e a força muscular do quadríceps femoral pode prever a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes com DPOC.

Pacientes e Métodos: Um estudo observacional do tipo transversal, envolvendo trinta pacientes, com diagnóstico de DPOC, encaminhados ao Programa de Reabilitação Pulmonar Hospital Universitário de Brasília no período de primeiro de janeiro de 2007 a trinta de janeiro de 2008. A função pulmonar foi avaliada por espirometria, gasometria arterial e oximetria noturna no repouso e em ar ambiente. A força muscular pela contração voluntária máxima do quadríceps femoral, e a avaliação da capacidade funcional pelo TC6.

Resultados: A análise de regressão bivariada mostrou que a força do quadríceps femoral foi a única variável com poder estatisticamente significativo ($p = 0,002$) em prever a distância percorrida no TC6, sendo responsável por 38% da variância do teste. Para essas variáveis a relação estabelecida estatisticamente foi que para cada 01 kg de força do quadríceps femoral, os pacientes caminharam 5,9 metros no TC6. A distância percorrida no TC6 também teve correlação positiva e significativa com a capacidade vital forçada (CVF%) com $p < 0,05$ e $r^2 = 0,15$. A hipoxemia noturna não apresentou correlação com a distância percorrida no TC6 ($p > 0,05$). O grupo de pacientes com PaO_2

< 60 mmHg expressou correlação forte e significativa, entre distância percorrida no TC6, CVF% e força do quadríceps femoral ($p < 0,01$ com $r^2 = 0,67$ e $p < 0,009$ com $r^2 = 0,50$, respectivamente).

Conclusões: Nossos resultados indicam a importância da força muscular do membro inferior em testes de esforço submáximo. Entre as variáveis estudadas, somente a força de membro inferior pôde prever a distância percorrida no TC6 em pacientes com DPOC. O desempenho no TC6 teve correlação positiva e significativa com a CVF%, contudo, não houve impacto negativo da hipoxemia noturna no teste. O grupo de pacientes com hipoxemia expressou correlação mais forte e significativa do que o grupo total de pacientes e do que o grupo com normoxemia, entre distância percorrida no TC6, CVF% e força muscular de membro inferior.

Palavras-chave: teste de caminhada de seis minutos, reabilitação pulmonar, força muscular, hipoxemia, DPOC, sistema musculoesquelético.

Abstract

Introduction: The Test of a six-minute walk Test (6MWT), has become an important tool in assessment and clinical monitoring of patients with COPD over time. The practicality and reproducibility of this test boosted their global use, with the targeted outcomes studies methodologically longitudinal, assessing the impact of various therapeutic clinical resources on the survival and quality of life of patients with COPD. It is important the need for a better understanding of factors that may potentially influence the performance of 6MWT in patients with COPD.

Objective: To determine which variable among forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO_2), nocturnal hypoxemia and muscular strength of femoral quadriceps can predicte the distance in the six-minute walk test (6MWT) in COPD patients.

Patients and Methods: An observational study of a cross-sectional involving thirty patients diagnosed with COPD, referred to the Pulmonary Rehabilitation Program of Universidade de Brasília during 1st of January 2007 to 30th in January 2008. Pulmonary function was assessed by spirometry, arterial blood gases and nocturnal oximetry at steady and in the ambient air. The muscle function was assessed by the maximum voluntary contraction of the quadriceps femoral, and the functional capacity evaluation by 6MWT.

Results: The bivariate regression analysis showed that the strength of the femoral quadriceps was the only variable to be statistically significant ($p = 0.002$) in predicting the distance on 6MWT, accounting for 38% of the variance of the test. To these variables the statistically relationship established was that for every 01 kg of strength of the femoral quadriceps, the patients walked 5.9 meters in 6MWT. The distance walked in 6MWT also had positive and significant correlation with the forced vital capacity (FVC%) with $p < 0.05$ and $r^2 = 0.15$. The nocturnal hypoxemia does not correlate with the distance on 6MWT ($p > 0.05$). The group of patients with $PaO_2 < 60$ mmHg expressed strong and significant correlation, among distance on 6MWT, FVC% and strength of the

femoral quadriceps ($p < 0.01$ with $r^2 = 0.67$ and $p < 0.009$ with $r^2 = 0.50$, respectively).

Conclusions: Our results indicate the importance of muscular strength of lower limb in tests of submaximal effort. Among the variables studied, only the strength of lower limb could predict the distance on 6MWT in patients with COPD. The performance in the 6MWT had positive and significant correlation with FVC%. However, there was no negative impact of nocturnal hypoxemia in the test. The group of patients with hypoxemia expressed stronger and significant correlation, than the whole group and the group of patients with normoxemia among distance on 6MWT, FVC% and muscle strength of lower limb.

Key-words: six-minute walk test, pulmonary rehabilitation, muscle strength, hypoxemia, COPD, musculoskeletal system.

Sumário

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	12
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
3. Pacientes e Métodos.....	14
3.1 Tipo de Estudo.....	15
3.2 Pacientes.....	15
3.3 Avaliação do Paciente.....	16
3.4 Prova espirométrica.....	17
3.5 Gasometria Arterial.....	17
3.6 Teste de Caminhada de Seis Minutos.....	18
3.7 Teste de Força Muscular.....	18
3.8 Oximetria Noturna.....	19
3.9 Análise Estatística.....	20
4. Resultados.....	22
5. Discussão.....	32
6. Conclusões.....	45
7. Bibliografia.....	47

Lista de Tabelas

1 - Características demográficas e funcionais dos pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica estudados, valores apresentados em média e desvio-padrão.....	23
2 - Análise de regressão linear bivariada indicando a influência individual das variáveis incluídas no modelo estatístico em relação a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.....	27
3 - Comparação dos valores médios dos grupos I e II em função das características antropométricas, da função pulmonar e da força muscular, dados apresentados pelo valor médio, desvio-padrão e valor de p.....	28

Lista de Figuras

1 - Análise de regressão linear com a distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos como variável dependente e a Capacidade Vital Forçada como variável determinante.....	24
2 - Análise de regressão linear com a distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos como variável dependente e a Força Muscular do Quadríceps Femoral como variável determinante.....	25
3 - Análise de regressão linear com T90% como variável dependente e a PaO ₂ (mmHg) como variável determinante.....	26
4- Comparação das distribuições dos valores T90% nos grupos I e II da população estudada.....	28
5 - Análise de correlação entre força muscular de membro inferior e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no grupo de pacientes com PaO ₂ < 60 mmHg.....	31
6 - Análise de correlação entre Capacidade vital forçada e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no grupo de pacientes com PaO ₂ < 60 mmHg.....	31

Lista de Abreviaturas

- 1 RM: Uma Repetição Máxima
- ASTQ: Área de Secção Transversa do Quadríceps Femoral
- ATPm: Adenosina Trifosfato Miofibrilar
- ATS: *American Thoracic Society*
- CGC: Conteúdo de Gordura Corporal
- CI: Capacidade Inspiratória
- CIVM: Contração Isométrica Voluntária Máxima
- CMM: Conteúdo de Massa Magra
- CPMi: Cadeia Pesada da Miosina
- CVF: Capacidade Vital Forçada
- DCO: Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
- DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- FC: Frequência Cardíaca
- FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática
- GOLD: *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
- HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar
- HCO₃⁻: íon Bicarbonato
- HUB: Hospital Universitário de Brasília
- IMC: Índice de Massa Corporal
- MI: Membro Inferior
- MRC: *Medical Research Council*
- NREM: *Non-Rapid Eye Movement*
- PaCO₂: Pressão Parcial Arterial do gás de Carbônico
- PaO₂: Pressão Parcial Arterial do Oxigênio
- PAP: Pressão da Arteria Pulmonar

PE_{máx}: Pressão Expiratória Máxima

PFSS: *Pulmonary Functional Status Scale*

pH: Potencial Hidrogeniônico

PI_{máx}: Pressão Inspiratória Máxima

REM: *Rapid Eye Movement*

SaO₂: Saturação arterial da Hemoglobina pelo Oxigênio

SpO₂: Saturação Periférica da Hemoglobina pelo Oxigênio

T90%: Porcentagem do Tempo Total de Sono com Saturação da Hemoglobina pelo Oxigênio abaixo de 90%

TC6: Teste de Caminhada de Seis Minutos

TCPE: Teste Cardiopulmonar de Exercício

VD: Ventrículo Direito

VE: Ventrículo Esquerdo

VEF₁/CVF%: Relação Capacidade vital e Volume Expirado no Primeiro Segundo

VEF₁: Volume Expirado Forçado no Primeiro Segundo

VO₂: Consumo de Oxigênio

VVM: Ventilação Voluntária Máxima

1. Introdução

Durante a década de 1960 a capacidade funcional de indivíduos saudáveis era avaliada, inicialmente, pelo Dr. Cooper, que utilizava a corrida de 12 minutos para essa finalidade¹. Para pacientes com pneumopatia crônica e capacidade física reduzida, esse teste foi modificado e transformado em caminhada de doze minutos². Posteriormente, Butland e cols.³ exploraram com sucesso a utilização dos testes de caminhada com duração de dois, seis e doze minutos na aferição da capacidade física de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Desde então, os testes de caminhada vêm sendo utilizados de forma crescente, para avaliar a efetividade de diferentes modalidades de tratamento nas áreas clínica e cirúrgica⁴.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) atualmente é utilizado em vários cenários de enfermidades: (i) doença pulmonar intersticial⁵, (ii) hipertensão pulmonar⁶, (iii) transplante pulmonar⁷, (iv) pós-operatório de cirurgias cardíacas⁸ e, principalmente, (v) DPOC⁹.

Segundo Flaherty e cols.⁵, em estudo de coorte com 197 pacientes com fibrose pulmonar intersticial (FPI), o TC6 foi um procedimento utilizado com segurança, além de ter sido importante na avaliação da evolução da FPI. Os autores ressaltaram que a redução da saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO_2), durante o TC6, foi o evento mais importante na predição do risco de mortalidade naquela população. Nesse estudo, a força de marcadores da função pulmonar, comumente utilizados na elaboração de prognóstico na FPI, como distância percorrida no TC6, Capacidade Vital Forçada (CVF) e Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DCO), variou em função da presença ou não de $SpO_2 < 88\%$ durante o TC6.

Para Deboeck e cols.⁶, mesmo sendo considerado um teste de esforço submáximo, o TC6 pode desenvolver níveis de estresse ventilatório compatíveis com testes de esforço máximo obtidos em cicloergômetros de membros inferiores. Os autores compararam o TC6 e o Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) em

pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e observaram que a diferença entre o consumo de O₂ (VO₂ medido em ml x min⁻¹) no TC6 e no TCPE não foi significativa ($p > 0,05$). Outra observação relevante foi a forte correlação entre o trabalho desenvolvido na caminhada (calculado pela distância percorrida x peso [kg]) e o VO₂ obtido no TC6 ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,82$) em comparação ao VO₂ obtido no TCPE ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,53$). Os autores sugeriram que o TC6 foi a forma mais “realista” de estimar a capacidade aeróbia de pacientes com HAP.

Segundo Opasich e cols.⁸, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a distância percorrida no TC6 varia em função da idade, gênero e presença de comorbidades. Nos pacientes do sexo feminino, com idade superior a 61 anos e doença cerebrovascular, diabetes ou DPOC, há uma redução significativa na distância percorrida no TC6. Foram avaliados 2.555 pacientes, e aqueles que apresentaram baixo desempenho no TC6 permaneceram mais tempo em internação hospitalar ($p < 0,05$).

Recentemente, um estudo longitudinal multicêntrico⁹ demonstrou, por cinco anos de acompanhamento, o declínio anual da distância percorrida no TC6 de pacientes com DPOC. *A priori*, os pacientes com doença moderada não sofreram perdas significativas na distância percorrida (2%). Contudo, em pacientes com DPOC grave e muito grave, o declínio ocorreu de forma significativa naqueles que apresentaram Volume Expirado Forçado no 1º Segundo (VEF₁) < 50% do valor previsto. Nesse grupo, a redução foi de 19%, correspondendo a perda de 16 metros por ano ($p < 0,05$). Nos pacientes com VEF₁ < 30% do valor previsto, a redução foi mais acentuada, correspondendo a 26%, com perda de 15 metros por ano ($p < 0,05$). Contudo, os autores observaram também que a idade não influencia de forma significativa o declínio da distância percorrida no TC6 ao longo do tempo. Somado a isso, a proporção de pacientes com declínio clinicamente significativo na distância percorrida no TC6 (≥ 54 metros), ao longo de cinco anos, aumentou de acordo com a gravidade da doença (doença moderada [25%], doença

grave [45%] e doença muito grave [63%]). De forma oposta, em pacientes com DPOC grave, o VEF₁ não apresentou alterações significativas. Os autores sugeriram que níveis graves de obstrução ao fluxo aéreo tornam o VEF₁ invariável e menos sensível para detecção de mudanças clínicas em comparação com o TC6⁹.

Para Solway e cols.¹⁰, baixo custo, simplicidade operacional e reprodutibilidade qualificam o TC6 como prova de esforço de escolha na avaliação da capacidade funcional. Outra propriedade importante é a sua forte associação com o VO₂ despendido nas atividades de vida diária do portador de DPOC^{9,10}. Entretanto, não estão claramente definidos quais são os fatores que predizem o rendimento físico dos portadores de DPOC no TC6.

No que se refere à associação entre TC6 e sobrevida, Bowen e cols.¹¹ observaram que, em quatro anos, a sobrevida de pacientes com DPOC submetidos a programa de reabilitação pulmonar foi de 95% no primeiro, 92% no segundo, 85% no terceiro e 73% no quarto ano pós-reabilitação. A sobrevida foi associada, principalmente, à alta pontuação no *Pulmonary Functional Status Scale (PFSS)*, um questionário utilizado para avaliação da capacidade funcional de pneumopatas, e à maior distância percorrida no TC6 pós-reabilitação ($p < 0,05$ e $\chi^2 = 9,63$). Essa última foi considerada a variável preditora mais forte da sobrevida nessa população, quando comparada ao VEF₁ ou mesmo à necessidade da utilização de oxigênio suplementar de forma parcial ou contínua.

Na avaliação das enfermidades pulmonares crônicas, observamos que somados aos testes estáticos (espirometria)¹², os testes dinâmicos (esforço físico máximo e submáximo) são cada vez mais prevalentes¹³. Essas formas de análise funcional contribuem tanto para compreensão do impacto da doença e seu estadiamento clínico, como na elaboração de prognósticos¹⁴. Portanto, esses testes dinâmicos surgem superando marcadores tradicionais de mortalidade como o VEF₁, e estão associados a indicadores de qualidade de vida na DPOC. Nessa

enfermidade, uma abordagem multidimensional associa desfechos primários às conseqüências sistêmicas como perda ponderal e disfunção musculoesquelética^{7,13}.

Atualmente, a DPOC é a quarta causa de óbitos no mundo e é definida pela *American Thoracic Society* como “doença prevenível e tratável com efeitos extrapulmonares significativos que podem contribuir para a gravidade dos pacientes. Seu componente pulmonar é caracterizado pela obstrução ao fluxo aéreo não completamente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é progressiva e associada à resposta inflamatória anormal e a partículas e gases inalados”. Essa definição, contempla o conceito de enfermidade sistêmica¹². Isso sugere o desenvolvimento de processos fisiopatológicos secundários à obstrução ao fluxo aéreo e à deficiência das trocas gasosas, que contribuem, pelo menos em parte, para limitação física progressiva. Essas alterações permeiam, principalmente, a inflamação sistêmica, as alterações nutricionais, a hipertensão pulmonar e as disfunções musculoesqueléticas¹².

Na DPOC, a capacidade física é considerada importante marcador da evolução da enfermidade, principalmente, por estimar o elo entre o declínio da função pulmonar e o impacto extrapulmonar sobre os sistemas cardiovascular e muscular¹⁵. Neste contexto, a avaliação multissistêmica, associando variáveis pulmonares e não-pulmonares, surge como alternativa na monitoração do tratamento clínico e na elaboração de prognóstico de pacientes com DPOC submetidos ou não a Programas de Reabilitação Pulmonar¹⁵.

Quanto à disfunção musculoesquelética periférica na DPOC, aceita-se que está bem documentada pela literatura pertinente, com sugestão de que a perda da força e da resistência muscular sejam como desfechos clínicos secundários à obstrução do fluxo aéreo¹⁶.

Nesse contexto, os pacientes com DPOC estáveis clinicamente, têm perda da massa muscular proporcionalmente em relação à redução da força. Isso sugere que o mecanismo fisiológico da contração muscular esteja preservado. Além disso, há

maior deterioração da função muscular nos membros inferiores do que nos membros superiores. Por fim, a correlação entre déficit muscular e grau de obstrução das vias aéreas indica o descondicionamento e a atrofia muscular como fatores importantes para explicar, pelo menos parcialmente, a disfunção muscular na DPOC¹⁷.

Segundo Bernard e cols.¹⁷, pacientes com DPOC apresentam redução da força muscular, em comparação com indivíduos saudáveis, em diferentes grupos musculares do corpo, tais como músculo grande dorsal, peitoral maior e o quadríceps femoral. Contudo, foi observado que esse déficit é mais grave nos músculos dos membros inferiores (60% do valor de normalidade) em comparação com a perda nos membros superiores e no tronco (72% e 76% do valor de normalidade, respectivamente). Os autores também encontraram forte correlação entre a área de secção transversa e a força do músculo quadríceps femoral ($p < 0,05$ e $r = 0,73$). Ainda mais, houve correlação significativa e positiva entre a força do quadríceps femoral e o VO_2 ($p < 0,05$ e $r = 0,63$). Esse último, reconhecidamente, um importante indicador de capacidade física.

É fato que a disfunção muscular é causa da perda de peso e das alterações musculares estruturais, funcionais e da deterioração da qualidade de vida de pacientes com DPOC. Marquis e cols.¹⁸ recentemente avaliaram o impacto da disfunção muscular na sobrevivência dessa população por meio da avaliação tomográfica, de provas de função pulmonar e de teste de esforço. Os autores observaram que a Área da Secção Transversal do Quadríceps Femoral (ASTQ) apresentou forte correlação inversa com a mortalidade ($p < 0,05$). Os pacientes que apresentaram $ASTQ < 70 \text{ cm}^2$ tiveram a taxa de mortalidade elevada quatro vezes, em comparação com aqueles que apresentaram $ASTQ > 70 \text{ cm}^2$, independente de qualquer outra variável. Outra correlação significativa observada foi entre mortalidade e VEF_1 ($p < 0,05$), além disso, quando combinadas $VEF_1 < 50\%$ do previsto e $ASTQ < 70 \text{ cm}^2$, essas variáveis determinaram grande impacto na

mortalidade (aumento de 13 vezes)¹⁸. Para corroborar esses últimos resultados, Soler-Cataluña e cols.¹⁹ descrevem resultados semelhantes com a associação entre variáveis musculares e pulmonares e o prognóstico de pacientes com DPOC. Esses autores mostraram que pacientes com $VEF_1 < 50\%$ do valor previsto, associado à depleção muscular, avaliada por meio da circunferência e do conteúdo de massa magra do braço, determinaram pior prognóstico comparado àqueles que não apresentaram esta condição. Isso sugere que a utilização de marcadores como ASTQ, conteúdo de massa magra (CMM) e circunferência do membro superior na monitoração da perda de massa muscular tem relevância na formulação de prognóstico na DPOC grave^{18,19}.

A caquexia é definida pela perda de peso com desproporcional depleção do CMM, sua prevalência é de 20% a 40 % nos pacientes com DPOC, e é considerada fator independente de mortalidade nessa população²⁰. Os limites considerados normais são: $CMM > 17 \text{ Kg} \cdot \text{m}^{-2}$ para homens e $CMM > 14 \cdot \text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$ para mulheres. As causas desse distúrbio são multifatoriais tais como: (i) atrofia muscular, (ii) hipoxemia, (iii) inflamação sistêmica, (iv) insuficiência hormonal, (v) ativação simpática e (vi) gasto energético²⁰.

Nesse contexto, Ischaki e cols.²¹ estudaram a condição nutricional e sua relação com variáveis que expressam a gravidade da DPOC, mostrando que o CMM representado essencialmente por músculos, apresentou melhor correlação com a distância percorrida no TC6 ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,42$) quando comparado ao Índice de Massa Corporal - IMC ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,07$), para todos os estágios de gravidade da DPOC. O CMM também apresentou correlação significativa ($p < 0,05$) com a dispnéia nos estágios 2, 3 e 4 da enfermidade com $r^2 = -0,19$, $r^2 = -0,21$ e $r^2 = -0,24$ respectivamente, avaliada pelo *Medical Research Council - MRC*, e com o VEF_1 ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,17$, $r^2 = 0,14$ e $r^2 = 0,12$, respectivamente). Juntos, TC6 e dispnéia foram responsáveis por 53% da variância do CMM nos pacientes com DPOC. Os autores advertem que, com a evolução da doença, o conteúdo de

gordura corporal (CGC) pode aumentar desproporcionalmente em relação à massa magra. Esse mecanismo conservaria o IMC independentemente da capacidade de exercício ou da gravidade da doença²¹. Por isso, é interessante perceber que mesmo pacientes com DPOC que apresentam IMC dentro dos valores de normalidade ou mesmo sobrepeso, estão sujeitos à depleção muscular e sofrem aumento do risco de óbito. Soler-Cataluña e cols.¹⁹ observaram que dos 50% dos pacientes com sobrepeso, 20% apresentaram depleção muscular. Já 60% dos pacientes com peso normal apresentaram déficit muscular. Essas alterações elevaram o risco de óbito em três vezes nos dois grupos supracitados ($p = 0,003$), em comparação com pacientes sem depleção muscular.

Os músculos periféricos dos pacientes com DPOC sofrem alterações intrínsecas, que são caracterizadas por mudanças estruturais e metabólicas com impacto significativo no estado de saúde dessa população¹⁶.

Segundo Gosker e cols.²², na DPOC, as alterações das fibras musculares periféricas dos membros inferiores ocorrem como uma forma de redistribuição funcional das fibras tipo I (resistentes à fadiga) e IIx (sem resistência à fadiga). Interpretando resultados baseados na análise histoquímica do músculo vasto lateral, os autores observaram que proporcionalmente, há menor atividade da Adenosina Trifosfato Miofibrilar (ATPm) na fibra tipo I, e maior atividade na fibra tipo IIx em pacientes com DPOC, quando comparados aos controles (16% *versus* 43% [$p < 0,05$] e 46% *versus* 27% [$p < 0,05$], respectivamente). Além disso, a proporção de fibras musculares com alta atividade de enzimas oxidativas foi reduzida nos pacientes com DPOC. Os autores sugerem que mudanças no conteúdo intracelular da cadeia pesada da miosina (CPMi) foram responsáveis por essa redistribuição funcional. Por fim, mediante a identificação de distintas isoformas da CPMi por meio da avaliação com técnica imuno-histoquímica, esses mesmos autores concluíram que pacientes com DPOC apresentam grande proporção de fibras híbridas (I/IIa e IIa/IIx), em comparação aos indivíduos saudáveis (5,9%

versus 1,3% e $p < 0,05$) . Sugeriram ainda, que esse fato foi conseqüência da transformação gradual das fibras musculares:

$$I \Rightarrow I/IIa \Rightarrow IIa \Rightarrow IIa/IIx \Rightarrow IIx$$

Por outro lado, o déficit de oxigênio na gênese dos distúrbios sistêmicos na DPOC tem sido estudado em vários contextos envolvendo o sistema musculoesquelético, como uma forma de alteração da homeostase da musculatura esquelética periférica¹⁸; e por meio do estresse oxidativo estimulando a inflamação local, a oxidação de proteínas e inibição da contração muscular^{23, 24}.

Koechlin e cols.²⁴, em estudo com dois grupos (hipoxêmicos e não-hipoxêmicos) de pacientes com DPOC, perceberam que a hipoxemia estimulou o acúmulo de neutrófilos no músculo quadríceps femoral. Outro achado foi a alta concentração muscular de lipofuscina, importante marcador do estresse oxidativo, nos pacientes hipoxêmicos em comparação aos normoxêmicos ($p < 0,05$). Os autores sugerem que a hipoxemia crônica piorou o estresse oxidativo na musculatura periférica, tanto no repouso quanto no exercício, e a alta concentração de neutrófilos potencializou esse efeito. Entretanto, não houve diferença significativa na força e na resistência muscular entre os grupos de pacientes hipoxêmicos e não-hipoxêmicos.

Na DPOC, a inflamação sistêmica também pode inibir o transporte de oxigênio através do citoplasma e na mitocôndria e, claramente, deteriorar o aproveitamento deste gás na célula muscular. Assim, a hipóxia resultante estimula a conversão do metabolismo aeróbio em anaeróbio em baixos níveis de atividade física. Além disso, há acúmulo de lactato e fadiga muscular precoce. Esses mecanismos sugerem que baixa capacidade oxidativa do músculo esquelético exerce efeito negativo na capacidade de exercício^{25,26}.

Por outro lado, a hipoxemia noturna nessa população é prevalente durante os estágios de sono profundo, conseqüente à hipoventilação e, principalmente, ao

distúrbio ventilação - perfusão²⁷. Ambos são agravados pela atonia da musculatura intercostal e dos músculos acessórios da respiração, alterações que ocorrem principalmente no sono REM (*Rapid Movement Eye*). Na DPOC, a atividade elétrica dos músculos acessórios da respiração (escalenos e esternocleidomastóide) é reduzida em 76% durante a fase REM em comparação à fase NREM (*Non - Rapid Movement Eye*). Essa mudança também determina menor excursão torácica e superficialidade do padrão respiratório, que contribuem na deterioração da troca gasosa²⁸.

Em pacientes com DPOC, a hipoxemia diurna grave (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial [PaO₂] < 55 mmHg) está associada à HAP²⁹ e à baixa capacidade de exercício²⁶. Contudo, os estudos Chaouat e cols.³⁰ sugerem que a hipoxemia noturna não está relacionada a gênese da HAP e a hipoxemia diurna leve, PaO₂ de aproximadamente de 63 mmHg, não é capaz de predizer eventos de dessaturação noturna³¹. Em relação a isso, há controvérsias na literatura^{32, 33}.

Segundo Vos e cols.³², pacientes com DPOC e hipoxemia leve ou normoxemia podem apresentar episódios de dessaturação noturna. Os autores observaram que a SpO₂ noturna abaixo de 90% foi associada à PaO₂ diurna abaixo de 82 mmHg e à baixa resposta ventilatória à hipercapnia. A PaO₂, isoladamente, foi responsável por 32% da variância da SpO₂ noturna. Já Thomas e cols.³³ observaram que em pacientes com DPOC de gravidade moderada e hipoxemia leve, houve forte e positiva correlação entre SpO₂ noturna, PaO₂ ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,63$) e SpO₂ diurna ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,90$). Os autores concluíram que a SpO₂ na vigília foi a única variável com poder de predição da dessaturação noturna. Entretanto, ainda não está definida pela literatura a influência direta do ciclo da hipoxemia noturna na capacidade funcional na DPOC.

Hoje o TC6 é considerado o teste de esforço submáximo mais utilizado no mundo para avaliação da capacidade funcional dos pacientes submetidos ao programa de reabilitação pulmonar¹⁰. Esse instrumento também apresenta

correlação com marcadores de prognóstico da DPOC, como o CMM e o IMC. Esses últimos, independentes da função pulmonar^{18,19}. Ainda é sugerido que o TC6 apresenta maior sensibilidade, na monitoração da deterioração clínica de pacientes com DPOC, do que variáveis tradicionalmente utilizadas para este fim, como o VEF_1 ⁹.

Portanto, fica evidente que o TC6, ao longo do tempo, tornou-se um instrumento importante na avaliação e acompanhamento clínico de pacientes com DPOC. A praticidade e reprodutibilidade desse teste impulsionou sua utilização global, com estudos metodologicamente direcionados a desfechos longitudinais, avaliando o impacto terapêutico de diversos recursos clínicos na sobrevida e na qualidade de vida de pacientes com DPOC.

Pelo exposto, é latente a necessidade de uma melhor compreensão dos fatores que potencialmente podem influenciar o desempenho no TC6 de pacientes com DPOC.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Determinar qual indicador fisiológico, pulmonar e/ou muscular, prediz a distância percorrida no TC6 em pacientes com DPOC.

2.2 Objetivos Específicos

(i) Analisar as possíveis correlações entre o TC6 e as variáveis da função pulmonar (CVF, VEF₁ e PaO₂);

(ii) Determinar as relações entre o TC6 e a hipoxemia noturna;

(iii) Analisar as relações entre o TC6 e as variáveis de função pulmonar (CVF, VEF₁, PaO₂ e hipoxemia noturna) e força muscular de membro inferior nos subgrupos de pacientes estratificados pela PaO₂.

3. Pacientes e Métodos

3.1 Tipo de Estudo

O estudo transversal, objeto desta tese, foi realizado em pacientes com DPOC encaminhados ao Programa de Reabilitação Pulmonar do Hospital Universitário de Brasília – HUB, onde foram aferidas as variáveis de função pulmonar, da capacidade funcional, da força muscular periférica, e da oximetria noturna. Estas avaliações foram realizadas entre 01 de janeiro de 2007 e 30 de janeiro de 2008.

3.2 Pacientes

Os pacientes foram selecionados por conveniência da lista de candidatos ao Programa de Reabilitação Pulmonar do HUB, com a condição de não participar ou não terem participado de nenhum programa de atividade física estabelecido. O diagnóstico da DPOC e a classificação de sua gravidade foram estabelecidos de acordo com o *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)*¹².

Todos os pacientes admitidos foram submetidos primeiramente à entrevista realizada por Médico pneumologista do Serviço de Pneumologia do HUB, onde era coletada a história clínica e realizado o exame físico. Em seguida, eram solicitados os exames de espirometria pré e pós-broncodilatador e gasometria arterial em repouso e em ar ambiente, além do agendamento do teste de caminhada de seis minutos, do teste de força muscular e da oximetria noturna.

Para analisar as relações entre o TC6 e as variáveis de função pulmonar (CVF, VEF₁, PaO₂ e hipoxemia noturna) e força muscular de membro inferior nos subgrupos de pacientes estratificados pela PaO₂ dividiu-se a amostra em dois grupos estratificados pela PaO₂: o primeiro (grupo I) composto de pacientes com PaO₂ ≥ 60 mmHg e o grupo II composto de pacientes que apresentaram PaO₂ < 60 mmHg.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com DPOC cuja obstrução ao fluxo aéreo fosse de intensidade leve a muito grave, condição clínica estável, sem sinal de doença cardíaca (angina e insuficiência cardíaca crônica) e sem história de infecção respiratória por pelo menos seis semanas antes de ser admitido no estudo.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com incapacidade para andar, incapazes de realizar o teste de caminhada de seis minutos, presença de comorbidades como doenças neuromusculares, de insuficiência hepática ou de doenças renais que necessitassem de diálise, pacientes submetidos a transplante pulmonar e em uso corticosteróide oral, por pelo menos seis semanas antes do estudo.

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o registro 145/2007. Todos os pacientes foram convidados a participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

3.3 Avaliação do Paciente

Todos os pacientes selecionados foram submetidos primeiramente à coleta da história clínica e exame físico completo, realizado por médico pneumologista do HUB sempre às segundas-feiras pela manhã ou tarde. Neste momento era preenchida uma ficha contendo os dados de identificação, queixa principal, hábitos de vida, antecedentes patológicos e familiares, tipo de medicação em uso e acerca da sua condição física, se sedentário ou não. Após a confirmação médica da estabilidade clínica, era solicitada e realizada a espirometria pré e pós-broncodilatador e gasometria em repouso e ar ambiente.

Após esses procedimentos iniciais, os pacientes eram orientados a retornar ao HUB na semana seguinte para realização dos testes de força muscular periférica, teste de caminhada de seis minutos e oximetria noturna. Esses realizados nas segundas e quartas-feiras pela manhã e nas quintas-feiras à noite.

3.4 Prova Espirométrica

A espirometria pré e pós-broncodilatador foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar do HUB com o indivíduo na posição sentada. As curvas expiratórias forçadas foram obtidas com os critérios de mensuração, de aceitabilidade e de reprodutibilidade de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society (ATS)*³⁴. Foram coletados os valores absolutos da capacidade vital forçada (CVF), do volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF₁) e do índice VEF₁/CVF%, mensurados, e os valores percentuais relativos aos previstos, calculados pelas equações de referência de Knudson e cols.³⁵ Para aferição dessas variáveis foi utilizado o espirômetro *Vmax 22 series (Sensor Medics, Yorba Linda, Califórnia, EUA)*, calibrado manualmente todas as manhãs antes do início dos exames segundo as normas estabelecidas pelo fabricante.

3.5 Gasometria Arterial

A gasometria arterial foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar do HUB, estando o indivíduo na posição sentada. O paciente permanecia em repouso por 20 minutos antes da coleta, quando então se fazia um botão anestésico com solução de lidocaína a 2% administrada por seringa de 1 ml e agulha 13/4 mm. Em seguida era realizada a punção, com agulha introduzida com inclinação de 45° em relação ao antebraço, na artéria radial preferencialmente do membro superior não dominante. O sangue arterial era coletado em volume de pelo menos 2 ml, utilizando-se seringa de vidro de 3 ml, heparinizadas. Neste procedimento foi utilizada heparina diluída 1:1000 em volume suficiente para banhar o interior e ocupar a espaço morto da seringa, além de preencher a agulha. Após a coleta, o sangue era imediatamente processado em um analisador de gases computadorizado e automatizado para medir os valores de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) e saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue

arterial (SaO₂), expressos em mmHg e percentual de saturação, respectivamente. O equipamento utilizado para analisar as amostras foi o *AVL Compact / EUA* calibrado automaticamente todas as manhãs, antes do início dos exames.

3.6 Teste de Caminhada de Seis Minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado no corredor do 1º andar do anexo II do HUB para aferição da capacidade funcional, segundo as recomendações da ATS³⁶. Os pacientes, após repouso de 30 minutos, foram instruídos a andar no passo mais rápido possível, sem correr, em um corredor plano de vinte e cinco metros de comprimento. Cada paciente realizou dois testes, o primeiro com propósito de adaptar o paciente ao procedimento e eliminar o efeito do aprendizado na distância caminhada e o segundo, após 48 horas, para aferir os valores utilizados no estudo. Foram coletados os valores absolutos da distância caminhada em metros, e os valores relativos, calculados pelas equações de referência de Enright e Sherrill³⁷. O teste é sintoma-limitado, assim, foi permitido que os pacientes parassem de caminhar se qualquer sinal ou sintoma de desconforto fosse percebido (dispnéia grave ou dor musculoesquelética). Contudo, o tempo do TC6 era marcado continuamente independente das interrupções por fadiga muscular ou dispnéia. Os pacientes foram instruídos também para voltar a caminhar quando o desconforto não fosse mais percebido. A distância percorrida foi mensurada em metros, e, no início e ao final do TC6 a sensação de dispnéia foi avaliada por meio da escala modificada de percepção de esforço de Borg (0 a 10)³⁸. A oximetria não - invasiva (oxímetro modelo 920M, *Healthdyne technologies*, Marietta, Ga, EUA) foi utilizada na aferição da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e da frequência cardíaca (FC) durante todo o teste.

3.7 Teste de Força Muscular

A força do músculo quadríceps femoral foi avaliada no Laboratório de

Reabilitação Pulmonar do HUB por meio de contração isométrica voluntária máxima (CIVM)³⁹. Para esta avaliação do quadríceps, os pacientes após repouso de 30 minutos foram sentados em uma cadeira, posicionados de forma que os joelhos e o quadril ficassem em flexão de 90⁰, coluna ereta, braços flexionados em forma de "X" na porção anterior do tórax e pés pendentes. No tornozelo do membro inferior dominante foi colocada uma braçadeira de couro, 2 cm acima do maléolo medial, que estava conectada, por meio de um cabo de aço, a uma célula de carga (Kratos, São Paulo, São Paulo) fixada na parede. Os pacientes foram instruídos e estimulados verbalmente para realizarem a extensão do joelho por meio da CIVM do quadríceps durante 6 segundos. A força muscular do quadríceps femoral foi aferida em kilogramas força (Kgf), sendo realizadas três CIVMs com intervalos de 4 minutos de descanso entre elas. Se a variabilidade da força medida não excedesse 5% entre as medidas, a contração muscular de maior valor era então computada.

O sinal proveniente da célula de carga foi condicionado (amplificado 300 vezes, filtrado - filtro passa baixa de 50 Hz, a rejeição do modo comum maior que 100 dB, a impedância do sistema era de 10⁹ ohms e a taxa de ruído do sinal menor que 3 µV RMS) em um condicionador de sinais para transdutores de força (EMG 800-C, EMG system do Brasil, São José dos Campos, São Paulo), calibrados manualmente todas as manhãs antes do início dos exames segundo as normas estabelecidas pelo fabricante, e digitalizado por uma placa analógico-digital de 12 bits (EMG System do Brasil, São José dos Campos, São Paulo) com frequência de amostragem de 1024 Hz. Para aquisição dos sinais coletados, utilizamos o *software Windaq/lite (Dataq Instruments, Akron, Ohio, EUA)* e para sua análise, o *software Windaq Playback (Dataq Instruments, Akron, Ohio, EUA)*.

3.8 Oximetria Noturna

A avaliação do parâmetro noturno foi realizada no Laboratório de Sono do HUB por meio da oximetria de noite inteira para quantificação da hipoxemia.

Aferimos a porcentagem do tempo de sono que os pacientes permaneceram com SpO₂ abaixo de 90% (T90%) por meio do oxímetro de pulso Healthdyne 930 *Pulse Oximeter* Marietta, Georgia, EUA e para análise em função do tempo, o *software Alice 3[®] Computadorized Polyssonographic System*, Marietta, Georgia, EUA.

3.9 Análise Estatística

Na análise estatística utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição dos dados de cada variável. As variáveis foram expressas por seus valores médios \pm desvio padrão, quando se apresentaram com distribuição normal. Para análise de correlação, utilizou-se o teste de Pearson.

Para definir quais das variáveis poderiam prever a distância caminhada no TC6, utilizou-se os métodos de regressão linear múltipla passo a passo (1^o) e a regressão linear múltipla não passo a passo (2^o):

- No 1^o método para definir qual(is) da(s) variável(is) pode(m) prever a distância caminhada no TC6, utilizou-se o método de regressão linear múltipla passo a passo incluindo as variáveis idade, PaO₂, T90%, força muscular do quadríceps femoral, VEF₁ e a CVF (expressos em porcentagem do valor previsto). Para entrada no modelo de regressão, utilizou-se a razão F maior ou igual a 3,84, o que corresponde a uma probabilidade p associada menor ou igual a 0,05. Como critério de remoção da variável no modelo, utilizou-se uma razão F menor ou igual a 2,71, o que corresponde a uma probabilidade p maior ou igual a 0,10;
- No 2^o método analisou-se o conjunto de todas as variáveis em relação à distância percorrida no TC6 para comparação relativa com o modelo de análise individual.

Utilizou-se o teste t Student para amostras independentes na comparação dos valores médios dos grupos I e II, com nível de significância de 0,05. Para ambos, analisou-se as possíveis influências da PaO₂ nas correlações entre a distância percorrida no TC6, o VEF₁, a CVF, a PaO₂, o T90% e a força muscular do quadríceps femoral.

O nível de significância estabelecido foi de 5% e o programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 13.0 para *Windows* e para *MAC*.

Para as referências bibliográficas foi utilizado o sistema numérico de citações no texto e para elaboração de sua lista o Estilo de Vancouver.

4. Resultados

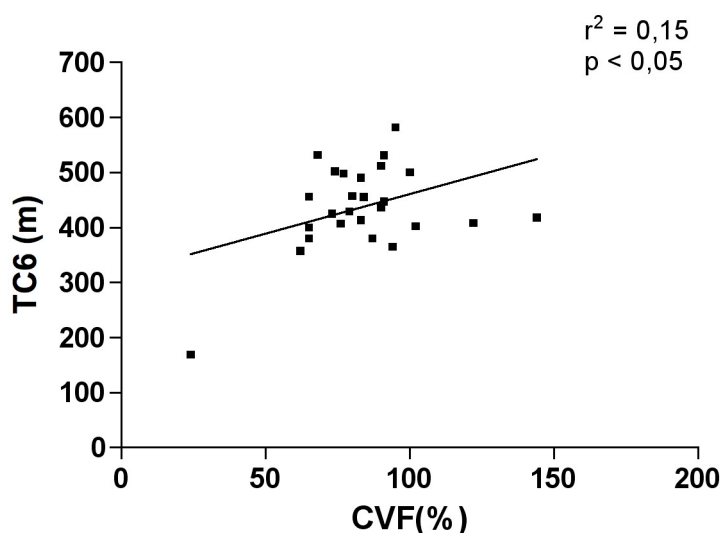
Foram avaliados 30 pacientes, dos quais 21 eram do sexo masculino e 09 eram do sexo feminino. Destes, quatro pacientes desistiram do estudo recusando-se a realizar a oximetria noturna. A idade apresentou valor médio de 68 ± 10 anos com valor máximo de 84 e mínimo de 45 anos. O índice de massa corporal foi de $24 \pm 04 \text{ kg/m}^2$ com valor máximo de 32 e mínimo de 15 kg/m^2 (Tabela 01)

Tabela 01 – Características demográficas e funcionais dos pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica estudados, valores apresentados em média e desvio-padrão

Variáveis	Características
Gênero	21 homens
	05 mulheres
Idade	68 ± 10 anos
IMC	$24 \pm 04 \text{ kg/m}^2$
Espirometria	CVF = $83 \pm 22\%$
	VEF ₁ = $50 \pm 17\%$
	VEF ₁ /CVF% = 44 ± 12
Gasometria	pH = $7,40 \pm 03$
	PaCO ₂ = $36 \pm 05 \text{ mmHg}$
	PaO ₂ = $61 \pm 06 \text{ mmHg}$
	HCO ₃ ⁻ = $22 \pm 02 \text{ mmol/l}$
	SaO ₂ = $92 \pm 02\%$
Força Muscular do Quadríceps	$27 \pm 08 \text{ kgf}$
T90% [#]	$31 \pm 34\%$
TC6*	$436 \pm 79 \text{ metros}$

[#] = tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%; * = teste de caminhada de seis minutos; IMC = Índice de massa corporal; CVF = Capacidade vital forçada; VEF₁ = Volume expirado no 1º segundo; pH = Potencial hidrogênionico; PaCO₂ = pressão parcial arterial do gás de carbônico; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; HCO₃⁻ = íon bicarbonato; SaO₂ = saturação arterial do oxigênio pela hemoglobina

Em relação à classificação da gravidade da DPOC, 01 paciente possuía DPOC leve, 11 pacientes (42%) apresentavam DPOC moderada, 11 pacientes (42%) possuíam doença grave e 03 pacientes (11%) apresentavam DPOC muito grave, o valor médio do VEF_1 foi $50 \pm 17\%$ variando de 28% a 106%. No que se refere a CVF, o valor médio foi de $83 \pm 22\%$, já a relação $VEF_1/CVF\%$ foi $44 \pm 12\%$ com valor máximo de 67% e mínimo de 28%. Observamos correlação fraca e significativa entre CVF (%) e TC6 (metros) com $p < 0,05$ e $r^2 = 0,15$ (Figura 01).



CVF(%) = capacidade vital forçada com valores expressos em porcentagem do previsto; TC6 = teste de caminhada de seis minutos

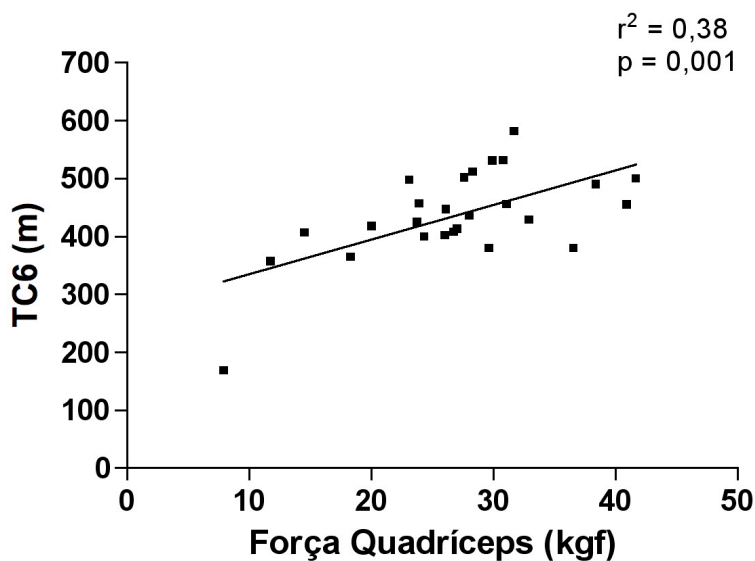
Figura 01 – Análise de regressão linear com a distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos como variável dependente e a Capacidade Vital Forçada como variável determinante.

Com referência às variáveis gasométricas, encontramos um valor médio de PaO_2 de 61 ± 06 mmHg com valor máximo de 82 mmHg e mínimo de 55 mmHg onde 13 pacientes (50%) possuíam PaO_2 abaixo de 60 mmHg acordados e em repouso. O valor médio da $PaCO_2$ foi 36 ± 05 mmHg com apenas 02 pacientes (08%) com

hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$). O pH obteve valor médio de $7,40 \pm 0,03$. Já a SpO_2 obteve valor médio de $92 \pm 0,2\%$ com valor máximo de 95% e mínimo de 88%.

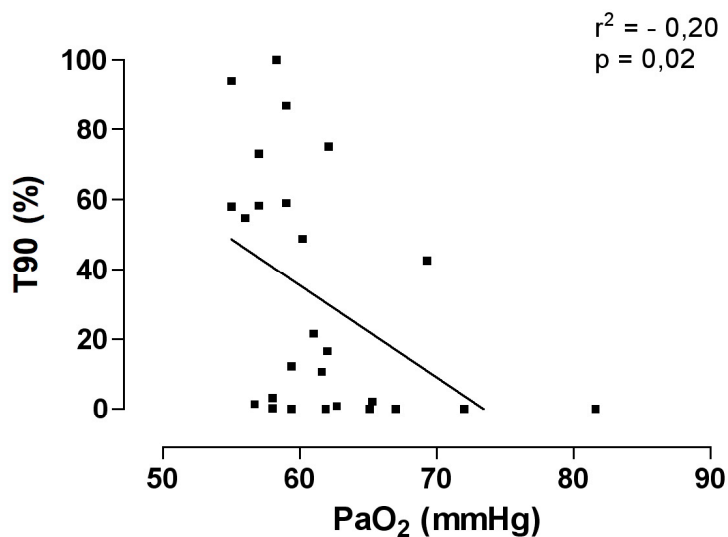
Com relação aos testes funcionais, o valor médio da força muscular do quadríceps femoral foi de $27 \pm 0,8 \text{ kgf}$ com valor máximo de 42 kgf e mínimo de 08 kgf. O valor médio da distância percorrida no TC6 foi $436 \pm 79 \text{ metros}$, correspondendo a $84 \pm 16 \%$ do valor previsto. Além disso, observamos correlação significativa entre força muscular do quadríceps femoral e TC6 com $p < 0,001$ e $r^2 = 0,38$ (Figura 02).

Em relação à oximetria noturna, observamos que o T90% apresentou valor médio de $31 \pm 3,4\%$ com valor máximo de 100% e mínimo de 0%. Encontramos também uma correlação inversa e significativa entre PaO_2 e T90% com $p = 0,02$ e $r^2 = -0,20$ (Figura 03).



TC6 = teste de caminhada de seis minutos

Figura 02 – Análise de regressão linear com a distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos como variável dependente e a Força Muscular do Quadríceps Femoral como variável determinante.



PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio, expresso em mmHg; T90% = porcentagem do tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%

Figura 03 – Análise de regressão linear com T90% como variável dependente e a PaO₂ (mmHg) como variável determinante.

Não foi observado correlação significativa entre distância percorrida no TC6, idade ($p = 0,2$) e IMC ($p = 0,4$).

Quanto à análise de regressão linear múltipla, o modelo do conjunto das variáveis determinantes mostrou significância estatística ($p = 0,034$). Contudo, na análise de regressão bivariada, a força do quadríceps femoral foi a única variável que se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,002$) em prever a distância percorrida, sendo responsável por 38% da variância do TC6 (Tabela 02). Para essas variáveis a relação estabelecida estatisticamente foi que para cada 01 kgf do quadríceps femoral foram caminhados 5,9 metros na distância percorrida no TC6.

Tabela 02 – Análise de regressão linear bivariada indicando a influência individual das variáveis incluídas no modelo estatístico em relação a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

Variáveis determinantes	Coefficientes	Valor de p
Idade (anos)	-0,590	0,714
CVF (%)	-0,470	0,189
VEF ₁ (%)	-0,525	0,540
PaO ₂ (mmHg)	0,315	0,900
T90%	0,490	0,330
Força do Quadríceps (kgf)*	6,370	0,002

T90% = tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%; CVF = Capacidade vital forçada; VEF₁ = Volume expirado no 1º segundo; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; * = r² de 0,38

Grupos estratificados pela PaO₂

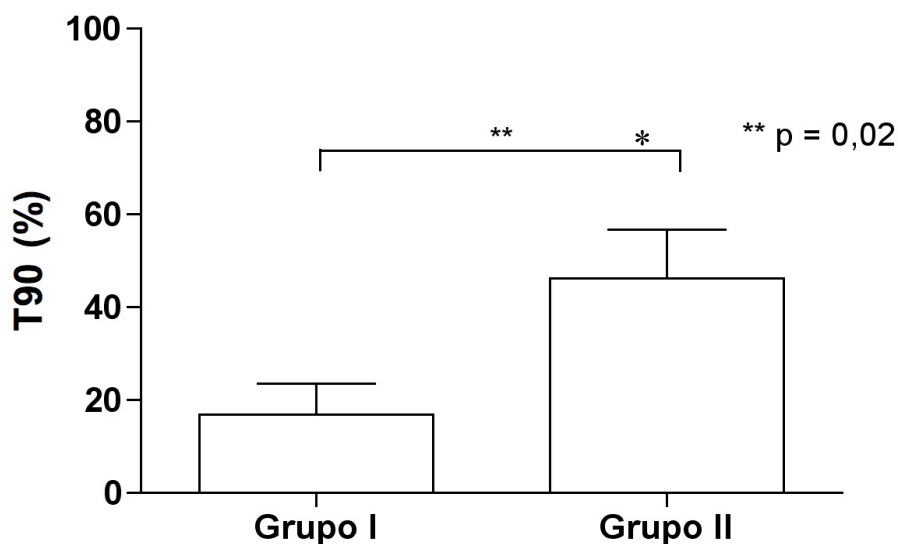
De acordo com a estratificação do pacientes pela PaO₂, foram formados dois grupos de 13 pacientes com PaO₂ acima de 60 mmHg (grupo I) e abaixo de 60 mmHg (grupo II).

A tabela 3 mostra a comparação entre os dois grupos com os respectivos valores médios das variáveis. Observamos que a única variável com diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi o T90% (p = 0,02). A figura 4 mostra a comparação entre os dois grupos com a distribuição da referida variável.

Tabela 03 – Comparação dos valores médios dos grupos I e II em função das características antropométricas, da função pulmonar e da força muscular, dados apresentados pelo valor médio, desvio-padrão e valor de p.

Variáveis	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Idade (anos)	70 ± 07	65 ± 12	0,10
IMC (Kg/m ²)	23 ± 04	24 ± 04	0,27
CVF (%)	86 ± 24	75 ± 20	0,49
VEF ₁ (%)	52 ± 21	49 ± 10	0,10
TC6 (metros)	429 ± 48	443 ± 102	0,09
Força muscular(Kgf)	29 ± 08	25 ± 08	0,83
T90(%)	16 ± 24	46 ± 38	0,02

T90% = tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%; IMC = Índice de massa corporal; CVF = Capacidade vital forçada; VEF₁ = Volume expirado no 1º segundo; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; TC6 = teste de caminhada de seis minutos



T90% = Porcentagem do tempo total de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%; * p = 0,02 na comparação entre grupo I e grupo II

Figura 04 – Comparação das distribuições dos valores T90% nos grupos I e II da população estudada

Em relação aos pacientes do grupo I, dez eram do sexo masculino e 03 eram do sexo feminino, a idade apresentou valor médio de 70 ± 07 anos e o IMC de 23 ± 04 kg/m². Uma paciente desse grupo apresentou IMC de 15 Kg/m². Em relação à classificação da gravidade da DPOC, 01 paciente possuía DPOC leve, 06 pacientes apresentavam DPOC moderada, 04 pacientes possuíam doença grave e 02 pacientes tinham DPOC muito grave, o valor médio do VEF₁ para este grupo foi 52 ± 21 % variando de 28% a 106%. Já a relação VEF₁/CVF% foi 47 ± 14 % com valor máximo de 67% e mínimo de 28%.

Com referência às variáveis gasométricas, encontramos um valor médio de PaO₂ de 65 ± 06 mmHg com valor máximo de 82 mmHg e mínimo de 60,2 mmHg. Em relação a SaO₂ observamos valor médio de 92 ± 04 % com valor máximo de 95% e mínimo de 90,5%. Já o T90% apresentou um valor médio de 16 ± 24 % com valor máximo de 75% e mínimo de 0%.

Com relação ao teste de força, o valor médio da força muscular do quadríceps femoral foi de 29 ± 08 Kgf com valor máximo de 42 Kgf e mínimo de 12 Kgf. O valor médio da distância percorrida no TC6 foi 430 ± 48 metros, correspondendo a 86 ± 08 % do valor previsto.

No grupo de pacientes com PaO₂ > 60 mmHg, observamos uma tendência na correlação entre força muscular de membro inferior e distância percorrida no TC6 ($p = 0,06$ e $r^2 = 0,27$). Contudo, a análise de correlação entre TC6 e PaO₂, idade e IMC não foi significativa com $p = 0,25$, $p = 0,75$ e $p = 0,46$, respectivamente.

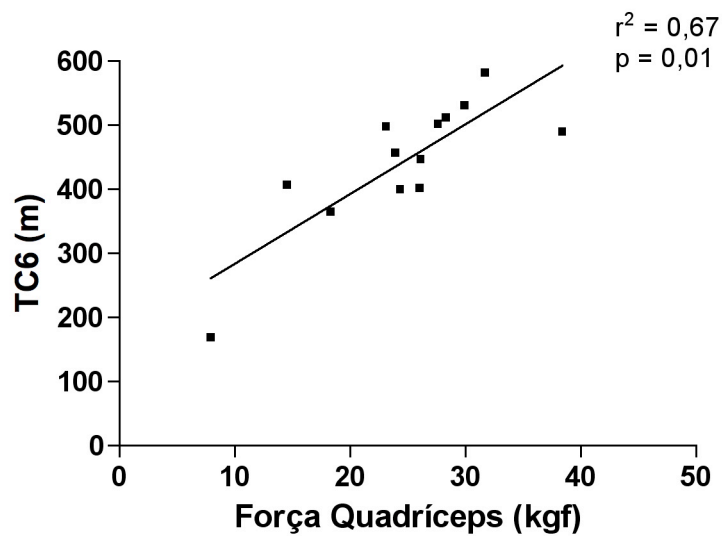
Já os pacientes do grupo II (PaO₂ < 60 mmHg), onze eram do sexo masculino e 02 eram do sexo feminino. A idade apresentou valor médio de 65 ± 12 anos com valor máximo de 84 e mínimo de 45 anos. O índice de massa corporal foi de 25 ± 04 kg/m² com valor máximo de 32 e mínimo de 15 kg/m².

Em relação à classificação da gravidade da DPOC, 06 pacientes apresentavam DPOC moderada, 06 pacientes possuíam doença grave e 01 paciente apresentou DPOC muito grave, o valor médio do VEF₁ foi $49 \pm 11\%$ variando de 29% a 63%. Já a relação VEF₁/CVF% foi $42 \pm 09\%$ com valor máximo de 56% e mínimo de 30%.

Com referência às variáveis gasométricas, encontramos um valor médio de PaO₂ de 57 ± 01 mmHg com valor máximo de 59 mmHg e mínimo de 55 mmHg. Em relação a SaO₂ encontramos um valor médio de $90 \pm 01\%$ com valor mínimo de 88% e máximo de 94%. Já o valor médio do T90% foi $46 \pm 38\%$, com valor máximo de 100% e mínimo de 0%.

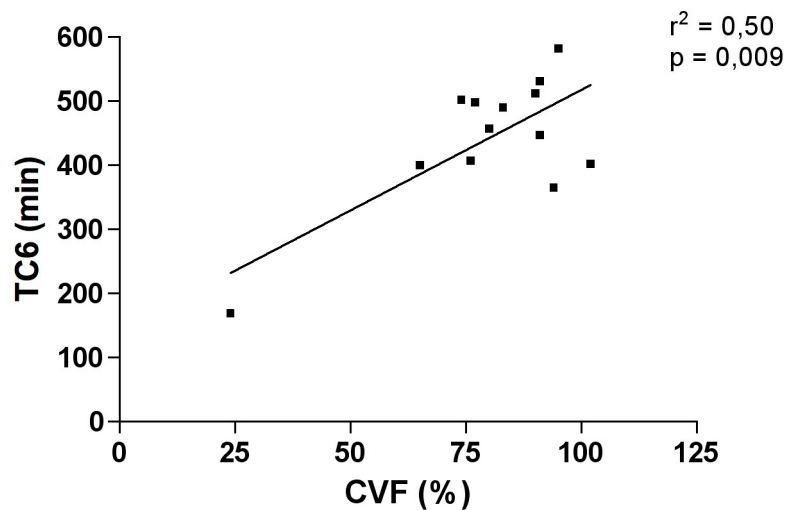
Com relação ao TC6, observamos um valor médio de 443 ± 103 metros correspondendo a $83 \pm 22\%$ do valor previsto. Já o valor médio da força muscular do quadríceps femoral foi de 25 ± 08 Kgf com valor máximo de 38 Kgf e mínimo de 08 Kgf.

Observamos forte e significativa correlação entre força muscular de membro inferior e CVF% com a distância percorrida no TC6 ($p = 0,01$ com $r^2 = 0,67$ e $p = 0,009$ com $r^2 = 0,51$, respectivamente), como podemos observa nas Figuras 5 e 6. Constatamos também uma tendência na associação entre PaO₂ e distância percorrida no TC6 com $p = 0,08$ e $r^2 = 0,25$. Não encontramos valores significativos na correlação da distância percorrida no TC6, IMC e idade ($p > 0,05$) nesse grupo.



TC6 = teste de caminhada de seis minuto

Figura 05 – Análise de correlação entre força muscular de membro inferior e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no grupo de pacientes com PaO₂ < 60 mmHg



CVF(%) = capacidade vital forçada com valores expressos em porcentagem do previsto; TC6 = teste de caminhada de seis minutos

Figura 06 – Análise de correlação entre Capacidade vital forçada e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no grupo de pacientes com PaO₂ < 60 mmHg

5. Discussão

O presente trabalho mostrou que a distância percorrida no TC6 pôde ser predita pela força muscular do membro inferior (MI), e essa última foi, isoladamente, responsável por 38% da variância do teste. A distância caminhada no TC6 está cada vez mais valorizada na literatura pertinente devido às suas correlações com testes de função pulmonar, como as pressões respiratórias, pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}), o VEF₁ e a PaO₂^{40,41}.

Em estudo prévio, Rodrigues e cols.⁴¹ observaram que pacientes com DPOC grave (45 pacientes com VEF₁ < 50% do valor previsto) apresentaram correlações significativas ($p < 0,05$) entre o TC6 e variáveis expressivas da função pulmonar: (i) VEF₁, (ii) SpO₂ e (iii) PaO₂. Entretanto, essas correlações foram fracas com r^2 de 0,10, 0,22 e 0,21 respectivamente, embora significativas. Além disso, foi observado também um valor médio da distância percorrida no TC6 de 530 metros. No presente estudo, 42% dos pacientes foram classificados como tendo DPOC grave, mas encontramos resultados distintos com correlação entre distância percorrida no TC6, CVF% ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,15$) e força muscular do quadríceps femoral ($p < 0,001$ e $r^2 = 0,38$). Já o valor médio da distância alcançada no TC6 foi de 436 metros. Possivelmente, as diferenças apresentadas nos resultados se devam às diferenças entre as populações do ponto de vista gasométrico (PaO₂ de 71 ± 12 mmHg²¹ *versus* PaO₂ de 61 ± 06 mmHg) e espirométrico. De tal modo que, no presente estudo, os pacientes apresentaram menor PaO₂ e 45% da população apresentou DPOC com leve e moderada gravidade. Isso sugere que nesta população o VEF₁ $\geq 50\%$ do previsto não gerou limitação ventilatória significativa para prejudicar a capacidade funcional, fato este corroborado em outro estudo⁴².

Para Marin e cols.⁴² na DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF}_{1<} < 50\%$ do previsto pós-broncodilatador) o exercício aumenta significativamente o aprisionamento aéreo, conseqüentemente deteriora a capacidade inspiratória. Esse fator leva à

progressiva redução na complacência pulmonar dinâmica, que juntamente com a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) são responsáveis por 51% da variância da distância percorrida no TC6. Os autores ressaltam também a inexpressiva influência do VEF₁ quando acrescentado ao modelo de regressão linear, sendo esse responsável por apenas 0,5% da variância do TC6⁴². Esses resultados corroboram nossos achados em relação ao VEF₁, onde não observamos correlação desta variável com a distância percorrida no TC6. Contudo, é possível que em nossa população, a preservação da função pulmonar tenha resultado em impacto ainda menor do VEF₁ em relação ao TC6.

Por outro lado, observamos influência da CVF% na distância percorrida no TC6 ($p < 0,05$ e $r^2 = 0,15$). Além disso, os pacientes do grupo II ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) apresentaram correlação mais forte e significativa que a encontrada em todo o grupo de pacientes estudados, entre as variáveis CVF% e TC6 ($p < 0,009$ e $r^2 = 0,50$). Isso sugere que, de forma mais expressiva que o VEF₁, o aprisionamento aéreo causado pela redução da CVF com possível deterioração da capacidade inspiratória foi relacionado à maior limitação na capacidade funcional. Para Nakamura e cols.⁴³, em trabalho com tratamento estatístico semelhante ao presente estudo, variáveis que expressam a capacidade de exercício, como o VO₂ e o TC6, possuem correlação forte e significativa com a resistência muscular, a força muscular de membro superior e a PImáx na DPOC. Contudo, a CVF%, a PImáx e um bom desempenho no *Half-squat test* (teste de resistência física, onde o tempo [segundos] em que o paciente permanece em certa postura determina seu desempenho na prova) foram as três variáveis com melhor poder de predição para distância percorrida no TC6. Juntas, essas variáveis foram responsáveis por 59% ($p < 0,05$) da variância no teste⁴³. Esse mesmos autores também observaram que o VEF₁ e a PImáx tiveram poder de predição em relação ao VO₂, sendo responsáveis por 56% de sua variância.

De forma a corroborar os achados supracitados e com objetivo de compreender os fatores preditores do desempenho do TC6 na sarcoidose, Baughman e cols.⁴⁴ delinearum um estudo longitudinal com 142 pacientes. Os autores observaram que a SpO₂ e a CVF% foram fatores independentes na predição da distância percorrida no TC6⁴⁴. É interessante ressaltar que o valor mediano da CVF% encontrado foi 82% (17% - 151%), semelhante ao valor encontrado neste estudo (83% ± 22%).

Juntamente ao presente estudo, esses trabalhos^{43,44} sugerem que, mesmo ocorrendo por vias fisiopatológicas distintas, na doença pulmonar obstrutiva e na doença pulmonar intersticial, a redução da CVF tem impacto negativo no desempenho do TC6.

No presente estudo, dentre as variáveis analisadas a força muscular do MI foi a única com poder para prever a distância percorrida no TC6, sendo responsável por 38% da variância do teste. Clinicamente, isso significa que para cada 1Kgf gerado pelo quadríceps femoral, os pacientes caminham 5,9 metros. Em estudo semelhante, Gosselink e cols.⁴⁵, observaram que a força do quadríceps femoral está correlacionada não só ao desempenho no TC6 ($p < 0,05$ e $r = 0,63$), como também ao VO₂ ($p < 0,05$ e $r = 0,55$). Os mesmos autores afirmam que dentre (i) capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO), (ii) força de preensão palmar, (iii) PImáx e (iv) força do quadríceps femoral, essas duas últimas foram as únicas com poder de predição da distância percorrida no TC6. Outra observação interessante foi que, juntamente com a DCO e VEF₁, a força do quadríceps femoral também pôde prever o VO₂ em pacientes com DPOC grave. Esses achados sugerem que a deterioração da força muscular tem importância fundamental na perda da capacidade funcional de pacientes com DPOC. De forma oposta, em uma revisão sistemática, O`Shea e cols.⁴⁶ avaliaram os efeitos do treinamento de força na capacidade aeróbia, no desempenho em testes de caminhada (TC6, teste de caminhada de 12 minutos e no *shuttle walk test*), na

função pulmonar, no estado psicológico e no aumento da força muscular de pacientes com DPOC. Mesmo com resultados positivos, em relação ao ganho de força e aumento da área de secção transversa do músculo, os seguimentos foram inconsistentes para todos os outros desfechos.

Diferentemente, em estudo com delineamento transversal, quando analisada simultaneamente com outras variáveis, a força muscular do MI não foi observada como variável preditora da distância percorrida no TC6⁴⁰. Esse dado, todavia, deve ser observado com cautela em função da provável existência de multicolinearidade, o que significa dizer que uma variável perde força à medida que compartilha presença no modelo estatístico de regressão linear com outras que traduzem fenômenos muito parecidos. De fato, nesse mesmo estudo⁴⁰, quando na análise se tomou de forma isolada a força muscular do MI, se observou relação de predição significativa para extensão do quadril ($r^2 = 0,38$ e $p < 0,05$) e para extensão de joelho ($r^2 = 0,48$ e $p < 0,05$). Portanto, é possível que variáveis como PImáx, IMC e força de membros superiores, presentes no modelo, obscureçam a importância da força muscular do MI.

Contudo, os mesmos autores⁴⁰ observaram também que a PImáx, o peso corporal, o IMC e a força do membro superior foram responsáveis por 59% da variância do TC6. Isso reflete a complexidade do desfecho analisado, tendo em vista a semelhança entre os valores médios do VEF₁ e da força muscular do nosso estudo ($50 \pm 17\%$ e $27 \pm 08\text{kgf}$, respectivamente) e os valores encontrados no estudo de Dourado e colaboradores (VEF₁ = $57 \pm 22\%$ e força de quadríceps = $32 \pm 11\text{kgf}$)⁴⁰. Outro fator que pode ter influenciado os resultados divergentes entre os estudos foi a diferença metodológica para aferição da força muscular. No presente estudo, a contração máxima voluntária foi realizada isometricamente, já no outro⁴⁰, os autores utilizaram uma repetição com carga máxima (1 RM) na aferição. Essa última realizada de forma isotônica.

Quanto à hipoxemia diurna, sabe-se que está intimamente ligada ao nível de

estresse oxidativo muscular na DPOC. O processo fisiopatológico envolvido sugere intenso recrutamento de células inflamatórias, como neutrófilos e o fator de necrose tumoral para o músculo¹⁶. Entretanto, Koechlin e cols. sugerem que mesmo em pacientes hipoxêmicos, com evidência de deterioração oxidativa na célula muscular, a função muscular periférica pode estar preservada. Isso é possível quando o dano oxidativo está associado à discreta hipoxemia, incapaz de alterar a força e a resistência muscular²⁴. De forma semelhante ao estudo de Dourado e cols.⁴⁰, no presente estudo, mesmo em pacientes com DPOC grave a muito grave (53% da amostra), não observamos associação entre PaO₂ e o TC6. Em nossa população estudada a PaO₂ (61 ± 06 mmHg) não teve impacto significativo na capacidade funcional, resultado este semelhante aos obtidos em outros estudos^{40,24}. Isso sugere que níveis de PaO₂ diurna acima de 60 mmHg possam minimizar os efeitos do estresse oxidativo e manter a função muscular preservada.

Contudo, é importante ressaltar que, no presente estudo, nos pacientes do grupo II (PaO₂ < 60 mmHg) podemos observar uma tendência na correlação entre distância percorrida no TC6 e PaO₂ (p = 0,08 e r² = 0,25). Possivelmente, o aumento no desequilíbrio entre a demanda e oferta de oxigênio muscular determine déficit do metabolismo aeróbio local, fator esse que pode ter influenciado o desempenho no TC6. Segundo Romer e cols.⁴⁷, quando estudaram os efeitos da hipoxemia e normoxemia em indivíduos saudáveis, sugeriram que a ação deletéria da hipoxemia na *performance* física, mesmo que intermitente, reduziu em até 70% o tempo de fadiga principalmente por diminuir a contratilidade da musculatura locomotora. Isso expõe a dependência da capacidade funcional em relação ao metabolismo muscular oxidativo e a cronicidade da limitação física, principalmente em relação a pacientes com DPOC inseridos claramente no ciclo de inatividade⁴⁸ e déficit muscular de oxigênio. Outro estudo corrobora esse conceito quando sugere que a ação do metabolismo aeróbio, mantida pelo oxigênio disponível para a

musculatura esquelética, reduz os efeitos deletérios do desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio durante o TC6⁴¹. Além disso, para o presente estudo, ressaltamos que o número reduzido de pacientes pode ter enfraquecido o poder estatístico das correlações sugeridas entre as variáveis no grupo II.

Por outro lado, sabe-se que a hipoxemia noturna depende de fatores como a PaO₂ diurna, a PaCO₂ e da resposta ventilatória à hipercapnia⁴⁹. Entretanto, no presente trabalho observou-se que mesmo tendo correlação com a PaO₂ diurna, o T90% (valor médio de 31% do tempo de sono) não exerceu influência no desempenho do TC6. Isso sugere que mesmo sob a influência da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, a hipoxemia noturna não gerou deterioração da capacidade funcional. Para corroborar esses resultados, observamos que Mulloy e cols.⁴⁹ assumiram a hipótese que a redução da SpO₂ durante atividade física tivesse poder de predição em relação à dessaturação noturna. Contudo, os autores não observaram associação entre a queda da SpO₂ durante o exercício e a hipoxemia noturna na DPOC. Afirmaram também que em pacientes graves a dessaturação noturna é mais severa que a diurna, mesmo que o indivíduo esteja em atividade física com esforço máximo. Para outro autor²⁷, a menor resposta a estímulos químicos e mecânicos e a maior desproporção da relação ventilação-perfusão, durante o sono, determinam o agravamento da hipoxemia noturna em relação à vigília em pacientes com DPOC.

Outro foco de investigação, é acerca do impacto da hipoxemia noturna em relação à função cardíaca. Reconhecidamente, o déficit de oxigênio tem demonstrado sua influência no aumento do ventrículo direito (VD), assim como na deterioração de sua função. Essas alterações, resultam principalmente do aumento da pressão da artéria pulmonar, conseqüente à vasoconstrição hipóxica do leito capilar pulmonar. Essa última, ocorre em resposta a baixa pressão de oxigênio no alvéolo e pode gerar sobrecarga hemodinâmica crônica para o VD, determinando sua hipertrofia e conseqüente falência. Essas alterações podem determinar déficit

na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e comprometer a capacidade física^{50,51}. Entretanto, Vonk-Noordegraaf e cols.⁵² observaram que pacientes com DPOC, com $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg em repouso, não apresentam alterações significativas na fração de ejeção dos VD e VE, quando comparados à indivíduos saudáveis. Contudo, foi observada hipertrofia da parede do VD no grupo de pacientes com DPOC em relação aos controles ($P < 0,05$). Os autores observaram também redução significativa do volume diastólico final do VE e VD. Ainda mais, 20% dos pacientes apresentaram disfunção ventricular direita (fração de ejeção $< 45\%$) e, utilizando o mesmo critério, 16% dos pacientes com DPOC apresentaram disfunção ventricular esquerda⁵². Possivelmente, os aumentos da pressão na artéria pulmonar (PAP) durante atividade física ou, principalmente, no decurso do sono, possam determinar o início da sobrecarga cardíaca nessa população. Ainda sobre esse tema, Chaouat e cols.³¹ estudaram o impacto da hipoxemia diurna na dessaturação noturna e na hemodinâmica pulmonar de pacientes com DPOC. Nesse estudo³¹, indivíduos com hipoxemia diurna moderada ($\text{PaO}_2 = 62 \pm 04$ mmHg) não apresentaram correlação entre variáveis gasométricas (PaO_2 e PaCO_2) e PAP. Esses autores observaram relação/predição entre hipercapnia diurna e dessaturação noturna, sugerindo que aqueles pacientes que hipoventilaram na vigília, agravaram essa condição durante o sono. Recentemente, Mueller e cols.⁵³ estudaram os efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com DPOC. Os pacientes estudados foram divididos em dois grupos: os dessaturadores e os não-dessaturadores. Aqueles que apresentaram episódios de dessaturação noturna possuíam, em valores médios: (i) $\text{PaO}_2 = 73 \pm 07$ mmHg e (ii) $\text{T90}\% = 12 \pm 03\%$. De forma semelhante aos achados no presente estudo, os referidos autores⁵³ não observaram correlação entre hipoxemia noturna e marcadores de capacidade física. No caso, potência máxima no teste cardiopulmonar. É interessante perceber, que no presente estudo os pacientes mais graves (grupo II), sob a ótica da troca gasosa, apresentaram (em valores médios) $\text{PaO}_2 = 57 \pm 01$ mmHg e $\text{T90}\% = 46 \pm$

38%. Estes resultados mostram que mesmo com T90% quatro vezes superior ao apresentado em outro estudo⁵³, não observou-se correlação entre esta variável e o desempenho no TC6. Pelo exposto é lícito sugerir que, para pacientes com DPOC, a hipoxemia noturna não está associada ao impacto negativo no desempenho funcional, avaliado por teste submáximo ou máximo de esforço⁵³. Todavia, no presente estudo encontrou-se correlação fraca, porém significativa entre PaO₂ diurna e T90%.

Por fim, no presente estudo, os pacientes do grupo II (PaO₂ < 60 mmHg) apresentaram forte e positiva correlação entre força muscular do MI e a distância percorrida no TC6 ($p < 0,001$ e $r^2 = 0,67$). Contudo, a correlação dessas variáveis não foi significativa para pacientes do grupo I (PaO₂ > 60 mmHg). Mesmo assim, parece evidente a tendência positiva desse desfecho ($p = 0,06$ e $r^2 = 0,27$). Isso significa dizer que a hipoxemia leve pode gerar perturbações funcionais relevantes na variável força muscular e, conseqüentemente, na capacidade funcional. Esses resultados estão em desacordo com outro estudo⁵⁴, onde os autores especulam que a aferição da força muscular isoladamente não reflete a complexidade da disfunção muscular na DPOC. Esses mesmos autores aferiram a força muscular por meio da técnica da CIVM e não observaram associação entre força muscular do quadríceps femoral, tempo de fadiga do mesmo ou com variável da função pulmonar (VEF₁). De forma análoga, os pacientes avaliados no estudo supracitado⁵⁴ apresentaram valor médio da PaO₂ = 64 ± 11 mmHg.

Recentemente, estudos utilizando espectrometria com raios infravermelho têm acrescentado informações relevantes acerca do metabolismo muscular do oxigênio^{55,56}. Chiappa e cols.⁵⁶ mostraram que pacientes com DPOC apresentam resposta lenta da micro-circulação muscular em relação ao consumo local de oxigênio. Esses achados sugerem mecanismo metabólico paradoxal, onde há aceleração na extração do oxigênio no músculo e lentidão no incremento do VO₂ em resposta ao exercício intenso. Para os pacientes do grupo II, percebe-se que

esse déficit, na resposta cardiovascular central e periférica ao exercício⁵⁵, esteja exacerbado devido à hipoxemia apresentada no repouso.

Sabe-se que o processo de envelhecimento resulta em progressivo declínio da função pulmonar. Essa perda compreende redução da CVF e do VEF₁, por diminuição do recuo elástico pulmonar, ao declínio do VO₂, atribuído parcialmente à redução do débito cardíaco. Neste estudo, a idade não influenciou significativamente no modelo de regressão para predição da distância no TC6 ($p = 0,714$). Alguns resultados da literatura concordam com os nossos achados^{9,40}. Contudo, quando associada a co-morbidades, tais como diabetes ou doença cerebrovascular, a idade parece influenciar, de forma significativa, o desempenho do TC6⁸.

De forma distinta de outros estudos^{19,20}, não observamos correlação do IMC com o desempenho no TC6. Esse índice é reconhecidamente um indicador de prognóstico na DPOC, mas é possível que sua manutenção no patamar de normalidade seja independente da capacidade funcional. Infelizmente, no presente estudo, não explorou-se o CMM da população, tido como marcador mais sensível da depleção muscular que o IMC e correlacionado com a gravidade da DPOC²⁰, estabelecida, exclusivamente, pelo VEF₁. Neste estudo, observou-se valor médio do IMC = $24 \pm 04 \text{ Kg/m}^2$, que representa o limite superior da normalidade⁵⁷. Utilizando a classificação da composição corporal pelo IMC, neste estudo, dois pacientes apresentaram desnutrição (IMC < $18,5 \text{ Kg/m}^2$); um era do grupo I e outro do II. Apenas uma paciente do grupo II apresentou obesidade grau I (IMC = 32 Kg/m^2). Todavia, o desempenho desses três pacientes supracitados foi semelhante ao observado nos pacientes com IMC considerado normal. Outros autores⁵⁸ sugerem que a altura abdominal (mensurada em centímetros, a partir da posição supina), em pacientes com IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$, representa a gordura abdominal que tem correlação negativa com a função pulmonar. Possivelmente, aqueles pacientes que apresentam limitações ao fluxo aéreo grave a muito grave, e que ao mesmo tempo,

tenham aumento do componente abdominal, possuam CVF e VEF₁ piores de que aqueles que tenham altura abdominal normal. Isso, conseqüentemente, poderia determinar impacto negativo no desempenho do TC6.

O treinamento físico é considerado o principal componente do programa de reabilitação pulmonar e seus benefícios envolvem a ruptura do ciclo vicioso na DPOC onde níveis de dispnéia ocorrem em atividades cada vez mais brandas⁵⁹. Recentemente, alguns autores têm utilizado as características morfológicas do músculo esquelético, tais como a área de secção transversa, o conteúdo muscular do antebraço e o CMM, como marcadores de prognóstico na DPOC. Esses mesmos autores sugerem que a reversão da disfunção muscular tem papel importante tanto na melhoria da qualidade de vida como no aumento da sobrevida desses pacientes^{11,18,19}. O presente estudo indica que o ganho de força muscular no MI potencializa a capacidade funcional traduzido por um melhor desempenho no TC6. Para Bernard e cols.¹⁷, esse efeito é compreendido pelo fato de que pacientes com DPOC, em comparação aos indivíduos saudáveis, têm perda de massa muscular principalmente dos músculos da deambulação e, conseqüentemente, a força muscular dos membros inferiores se deteriora.

Nos pacientes com DPOC, com redução da capacidade funcional, o treinamento que estimula as fibras musculares do tipo II tem efeito positivo nos testes submáximos de esforço. Possivelmente, o treinamento físico para ganho de força e aumento da massa muscular seja a melhor estratégia para pacientes com DPOC grave e muito grave. Outros trabalhos corroboram esta hipótese assegurando que a força muscular é um forte marcador da função muscular nas enfermidades pulmonares crônicas⁶⁰, influenciando a capacidade funcional e o consumo de oxigênio, particularmente, no exercício submáximo⁶¹. Para Spruit e cols.⁶², o impacto positivo do aumento da força muscular periférica pode ser demonstrado por melhoria na qualidade de vida e, principalmente, pelo aumento na distância percorrida no TC6.

Por isso, é lícito afirmar que o treinamento físico, com foco no aumento da força muscular de MI, otimiza o TC6. Este por sua vez, tem forte associação com o prognóstico da DPOC^{11,14}, sugerindo que a condição da musculatura periférica tem papel importante no processo mórbido da enfermidade. O significado dos desfechos clínicos do presente estudo nos leva a compreender melhor o impacto funcional da condição muscular periférica na DPOC.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas; (i) o número reduzido de pacientes pode ter influenciado a força do modelo estatístico utilizado; (ii) o delineamento transversal não nos permitiu determinar relações causais entre força de MI e TC6; (iii) a espirometria não contemplou os volumes pulmonares, a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) e a ventilação voluntária máxima (VVM), importantes variáveis relacionadas ao desempenho físico na DPOC^{42,63}. Segundo Pitta e cols.⁶³, a VVM apresenta melhor correlação com a distância percorrida no TC6 que variáveis como o VEF₁ e a capacidade inspiratória (IC), possivelmente, porque a primeira representa a reserva ventilatória necessária para atender eventuais aumentos da demanda fisiológica nas atividades da vida diária. Carter e cols.⁶⁴, encontraram correlação significativa da DCO com a capacidade funcional de pacientes com DPOC, essa última analisada por meio do TC6; (iv) não aferimos o conteúdo de massa magra (CMM) dos pacientes estudados. De forma semelhante ao IMC⁶⁵, e, por vezes mais sensível²¹, o CMM demonstrou ser um importante marcador da função muscular esquelética na DPOC; (v) por fim, a aferição da força muscular pelo método da contração isométrica voluntária máxima pode não ter o refinamento necessário para avaliação dos desfechos analisados.

Em suma, os resultados deste estudo indicam a importância da força muscular do MI em teste de esforço submáximo em pacientes com DPOC de leve a muito grave. Para a população estudada, entre as variáveis CVF, VEF₁, PaO₂, hipoxemia noturna e força muscular de MI, essa última é a que prediz a distância

percorrida no TC6 em portadores de DPOC. Por outro lado, a hipoxemia noturna não apresentou correlação com a capacidade funcional dessa população. Por fim, a PaO_2 abaixo de 60 mmHg reforça associações importantes entre variáveis ventilatórias (CVF%), da função muscular (força de MI) e da capacidade funcional (TC6).

6. Conclusões

Para o grupo de pacientes estudados concluímos que:

- 1) a força do quadríceps femoral foi a única variável que se mostrou estatisticamente significativa em prever a distância percorrida, sendo responsável por 38% da variância do TC6;
- 2) a distância percorrida no TC6 tem correlação positiva e significativa com a capacidade vital forçada (expressa em porcentagem do valor previsto);
- 3) A hipoxemia noturna não apresentou correlação com a distância percorrida no TC6;
- 4) o grupo de pacientes com $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg expressou correlação mais forte e significativa, que o grupo total de pacientes e o grupo com $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg, entre distância percorrida no TC6, capacidade vital e força muscular de membro inferior.

7. Bibliografia

- 1) Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake - Correlation between field and treadmill testing. JAMA 1968; 203(3):201 - 4.
- 2) McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. Br Med J 1976; 1(2):822 - 3.
- 3) Butland RJ, Pang J, Cross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-six, and 12-minute walking test in respiratory disease. BMJ 1982; 284(5):1607 - 8.
- 4) Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. Thorax 1988; 43(5):388 - 92.
- 5) Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(7):803 - 9.
- 6) Deboeck G, Niset G, Vachiere JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26(4):667 - 72.
- 7) Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation - A 7 year comparison to functional outcome. Chest 2005; 128(3):1371 - 8.
- 8) Opasich C, De Feo S, Pinna GD, Furgi G, Pedretti R, Scrutinio D, et al. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery - toward an efficient use in the individual patient. Chest 2004; 126(6):1796 - 801.
- 9) Casanova C, Cote CG, Marin JM, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. Eur Respir J 2007; 29(3):535 - 40.
- 10) Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest 2001; 119(1):256 - 70.
- 11) Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary

- rehabilitation. *Chest* 2000; 118(3):697-703.
- 12) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6):532 – 55.
 - 13) Ziegler B, Rovedder PME, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PTR. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol* 2007; 33(3):263 – 9.
 - 14) 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(4):1005 – 12.
 - 15) Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(4):630 – 6.
 - 16) Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2006; 32(2):161 – 71.
 - 17) Bernard S, Leblanc P, Whittom F, Jobin J, Belleau R, Bérubé C, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2):629 – 34.
 - 18) Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc , Jean Jobin P, Carrier G, et al. Midhigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):809 – 13.
 - 19) Soler-Cataluña JJ, Sánchez LS, García MAM, Sánchez PR Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005; 128(4):2108 – 15.
 - 20) Wagner P. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in

- COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(2):492–501.
- 21) Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD. *Chest* 2007; 132(1):164 – 9.
- 22) Gosker HR, Van Mameren R, Van Dijk PJ, Engelen MPKJ, Van der Vassel GJ, Wouters EFM, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19(4):617–25.
- 23) Clanton TL. Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 102(6):2379 – 88.
- 24) Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 2005; 60(10):834 – 41.
- 25) MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2006; 51(8):840 – 8.
- 26) Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whitton F, Killian KJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J. Appl. Physiol* 1998; 84(5):1573 – 80.
- 27) Krieger, AC. Perturbação respiratória durante o sono em doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2005; 31(2):162 – 72.
- 28) Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1984; 57(2):1011 – 7.
- 29) Doi M, Nakano K, Hiramoto T, Kohno N. Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respiratory Medicine* 2003; 97(8):915 – 20.
- 30) Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001; 17(5):848 –

55.

- 31) Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Ehrhart R, Charpentier C, Levi-Valensi P, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10(8):1730 – 5.
- 32) Vos PJE, Folgering HTM, Van Herwaarden CLA. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ <90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J* 1995; 8(1):74 – 7.
- 33) Thomas VD, Vinod Kumar S, Gitanjale B. Predictors of nocturnal desaturation in chronic pulmonary obstructive disease in a south Indian population. *J Postgrad Med* 2002; 48(2):101 – 4.
- 34) American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(5):1202 – 18.
- 35) Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal expiration flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(6):725 – 34.
- 36) American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111 – 7.
- 37) Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5):1384 – 7.
- 38) Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for measurement of dyspnea during exercise. *Clin Sci* 1989; 76(3):277 – 82.
- 39) 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(1):11 – 6.
- 40) Dourado VZ, Antunes LCO, Tanni SE, Paiva SAR, Padovani CR, Godoy I.

- Relationship of Upper-Limb and Thoracic Muscle Strength to 6-min Walk Distance in COPD Patients. *Chest* 2006; 129(3):551 – 7.
- 41) Rodrigues SL, Viegas CAA. Estudo de correlação entre provas funcionais respiratórias e o teste de caminhada de seis minutos em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol* 2002; 28(6):324 – 8.
- 42) Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego BA, Celli BR. Inspiratory Capacity, Dynamic Hyperinflation, Breathlessness, and Exercise Performance during the 6-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1395 – 9.
- 43) Nakamura Y, Tanaka K, Shigematsu R, Homma T, Sekizawa K. Determinants of cardiorespiratory fitness in patients with chronic obstructive pulmonary disease, focusing on activities parallel to daily living. *Respirology* 2004; 9(3):326 – 30.
- 44) Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-Minute Walk Test and Health Status Assessment in Sarcoidosis. *Chest* 2007; 132(1):207 – 13.
- 45) Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):976 – 80.
- 46) O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD - A systematic review. *Chest* 2004; 126(3):903 – 14.
- 47) Romer ML, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1):598 – 606.
- 48) Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of Physical Activities in Daily Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9):972 – 7.

- 49) Mulloy E, Fitzpatrick M, Bourke S, O'Regan A, McNicholas WT. Oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 1995; 89(3):193 – 8.
- 50) Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):314 – 22.
- 51) Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2):670 – 5.
- 52) Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest* 2005; 127(4):1898 – 1903.
- 53) Mueller PTG, Gomes MD, Viegas CAA, Neder JA. Efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(8):567 – 74.
- 54) Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 24(1):129 – 36.
- 55) Yamada E, Kusaka T, Arima N, Isobe K, Yamamoto T, Itoh S. Relationship between muscle oxygenation and electromyography activity during sustained isometric contraction. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28(4):216 – 21.
- 56) Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* 2008; 104(5):1341 – 50.
- 57) McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1 –

- Epidemiology. Thorax 2008; 63(7):649 – 54.
- 58) Ochs-Balcom HM, Grant BJB, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. Chest 2006; 129(4):853 – 62.
- 59) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007; 131(5):4S – 42S.
- 60) Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. Chest 2004; 125(6):2036 – 45.
- 61) 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(1):92 – 7.
- 62) 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(6):1072 – 8.
- 63) Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant'Anna TJP, Fontana AD, Kovelis D, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. Respiratory Medicine 2008; 102(8):1203 – 07.
- 64) Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tjep B. 6-Minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patients With COPD. Chest 2003; 123(5):1408 – 15.
- 65) Rabinovich RA, Bastos R, Ardite E, Llina L, Orozco-Levi M, Gea J, et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. Eur Respir J 2007; 29(4):643 – 50.