



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIENCIAS BIOLOGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

THAMARA CUNHA NASCIMENTO AMARAL

**CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO MUSCULAR, FUNCIONALIDADE E
O PERFIL INFLAMÁTÓRIO
DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRONICA**

Recife

2019

THAMARA CUNHA NASCIMENTO AMARAL

**CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO MUSCULAR, FUNCIONALIDADE E
O PERFIL INFLAMÁTÓRIO
DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRONICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de Concentração: Biologia aplicada a Saúde Humana

Orientadora: Profª. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Eriko Tenório de França

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Amaral, Thamara Cunha Nascimento

Correlação entre função muscular, funcionalidade e o perfil inflamatório de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) / Thamara Cunha Nascimento Amaral - 2019.

55 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Coorientador: Eduardo Eriko Tenório de França

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.

Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências e anexos.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica 2. Inflamação 3. Fraqueza muscular
I. Castro, Célia Maria Machado Barbosa de (Orient.) II. França, Eduardo Eriko Tenório de (Coorient.) III. Título

616.24

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-378

THAMARA CUNHA NASCIMENTO AMARAL

**CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO MUSCULAR, FUNCIONALIDADE
E O PERFIL INFLAMÁTÓRIO
DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRONICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em: 01 / 08 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Célia Maria Machado Barbosa de Castro (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Maria do Amparo Andrade (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Maria do Socorro Brasileiro Santos (Examinador Externo)
Universidade Federal da Paraíba

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, e a minha família, meu marido Lucas, minha mãe Jaine e meu pai Paulo, meus maiores incentivadores profissionais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela saúde, inteligência e sabedoria que me concedeu, pois estes foram essenciais para a finalização deste trabalho e para alcançar meus ideais. Além disso, sua presença foi essencial durante esta jornada, principalmente, nos momentos de adversidades.

Além de Deus, gostaria de agradecer a três pessoas que são essenciais em minha vida e escolhidas por Deus para estarem ao meu lado: minha mãe Jaine, meu pai Paulo e meu esposo Lucas.

Aos meus pais agradeço pela educação que me deram e o incentivo pelo estudo. Gostaria também de agradecer pela força, paciência, apoio e dedicação em todos esses anos. Todas as minhas conquistas dedico a vocês, pois vocês sempre foram o meu referencial e nunca mediram esforços para que pudesse alcançar meus sonhos. A vocês, o meu eterno amor e gratidão.

Ao meu esposo, gostaria de agradecer pelo apoio, companheirismo, amor, paciência, amizade e principalmente por incentivo em todos os momentos, desde de o estudo para a aprovação tanto durante a residência. Sua compreensão e incentivo foram essenciais nestes dois anos de dedicação e aprendizagem, pois com certeza estive ausente em muitos momentos. Obrigada pelo seu incentivo, sem ele não seria capaz de superar todos os obstáculos e conquistar este sonho. Te amo!

Não poderia deixar de agradecer as pessoas que foram importantes para a conclusão desse sonho.

A professora Célia e professor Eduardo, por acreditarem neste projeto, além de todo aprendizado proporcionado e pelo exemplo de profissionais e pessoas maravilhosas que são..

A banca examinadora, pelo aceite do convite e por contribuir para o enriquecimento deste trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer aos participantes deste estudo pela confiança e carinho e todos os pacientes que foram essenciais para minha formação profissional e principalmente pessoal.

“Conheça todas as teorias e domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana” (JUNG, 1979)

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta como um dos principais sintomas a intolerância ao exercício, capaz de causar impacto sobre as atividades de vida diária e qualidade de vida de seus portadores. A literatura já aponta para a influência da inflamação, local e sistêmica, na patogênese das anormalidades musculares encontradas nos pacientes com DPOC. Desta forma, este trabalho tem por objetivo correlacionar o perfil inflamatório de pacientes com DPOC com função muscular ventilatória, força periférica e capacidade funcional. Trata-se de um estudo do tipo transversal, com uma amostra composta de 28 pacientes, de ambos os gêneros, atendidos no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB). A função muscular ventilatória foi avaliada através da MIP (força inspiratória) e *endurance* (resistência), utilizando o dispositivo eletrônico e computadorizado KH2 (Powerbreathe[®]). Também foram avaliados a força periférica através do teste de preensão palmar e a funcionalidade pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6). O perfil inflamatório foi analisado pela proteína C reativa (PCR). A análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 18, sendo utilizados os testes Shapiro-Wilk, Qui-quadrado, Kruskal Wallis e Spearman, sendo levada em consideração relevância significativa de 5%. Foi encontrado uma redução de força muscular inspiratória em 96,4% ($p < 0,001$) e de 75% da força periférica ($p = 0,008$). Entretanto, observou-se que em apenas 25% destes pacientes apresentaram IRF (índice de resistência a fadiga) $< 88\%$ ($p = 0,008$). Ainda foi observado que 92,9% ($p < 0,001$) dos avaliados não atingiram o esperado no TC e 75% ($p = 0,008$) apresentaram PCR aumentado. Apesar disso, não foram encontradas correlações significativas entre PCR com força muscular respiratória ($r = -0,173$), periférica ($r = -0,223$) e funcionalidade ($r = -0,183$). Foi encontrado correlações significativas entre MIP e pico de fluxo inspiratório ($r = 0,532$; $p = 0,004$), volume ($r = 0,386$; $p = 0,042$), potência ($r = 0,655$; $p < 0,001$), energia ($r = 0,727$; $p < 0,001$), máxima carga sustentada (SMIP) no teste de *endurance* ($r = 0,443$; $p = 0,018$). Também foi observado correlação entre TC6 e pico de fluxo inspiratório ($r = 0,547$; $p = 0,003$), volume ($r = 0,477$; $p = 0,012$), potência ($r = 0,512$; $p = 0,006$) e classificação GOLD ($p = 0,049$). Desta forma, os resultados demonstram uma redução importante da força inspiratória, periférica e da funcionalidade, somados a um aumento da PCR. Entretanto não houve correlações significativas entre PCR com força muscular respiratória, periférica e capacidade funcional.

Palavras-chaves: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Inflamação. Fraqueza muscular.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) presents as one of the main symptoms the exercise intolerance, which can impact the daily activities of life and quality of life of its carriers. The literature already points to the influence of local and systemic inflammation on the pathogenesis of muscle abnormalities found in COPD patients. Thus, this study aims to correlate the inflammatory profile of COPD patients with ventilatory muscle function, peripheral strength and functional capacity. This is a cross-sectional study with a sample of 28 patients of both genders, attended at the Pulmonology Outpatient Clinic of Lauro Wanderley University Hospital (UFPB). Ventilatory muscle function was assessed by MIP (inspiratory force) and endurance (endurance) using the electronic and computerized KH2 (Powerbreathe®) device. Peripheral strength was also assessed through the handgrip test and functionality by the 6-minute walk test (6MWT). The inflammatory profile was analyzed by C-reactive protein (CRP). Statistical analysis was performed using the SPSS software, version 18, using the Shapiro-Wilk, Chi-square, Kruskal Wallis and Spearman tests, taking into account significant relevance of 5%. A reduction in inspiratory muscle strength was found in 96.4% ($p < 0.001$) and 75% in peripheral strength ($p = 0.008$). However, it was observed that only 25% of these patients had RFI (fatigue resistance index) $< 88\%$ ($p = 0.008$). It was also observed that 92.9% ($p < 0.001$) of the evaluated did not reach the expected on CT and 75% ($p = 0.008$) presented increased CRP. Nevertheless, no significant correlations were found between CRP with respiratory ($r = -0.173$), peripheral ($r = -0.223$) and functionality ($r = -0.183$) muscle strength. Significant correlations were found between IPM peak inspiratory flow ($r = 0.532$; $p = 0.004$), volume ($r = 0.386$; $p = 0.042$), power ($r = 0.655$; $p < 0.001$), energy ($r = 0.727$; $p < 0.001$), maximum sustained load (SMIP) in the endurance test ($r = 0.443$; $p = 0.018$). Correlation between the 6MWT and peak inspiratory flow ($r = 0.547$; $p = 0.003$), volume ($r = 0.477$; $p = 0.012$), power ($r = 0.512$; $p = 0.006$) and GOLD classification ($p = 0.049$) were also observed. Thus, the results show a significant reduction in inspiratory, peripheral strength and functionality, plus an increase in CRP. However, there were no significant correlations between CRP with respiratory, peripheral muscle strength and functional capacity.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation. Muscle weakness.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma de seleção e alocação dos participantes. 28
- Figura 2 - Gráfico de dispersão da força muscular respiratória (MIP) e máxima carga sustentada durante o teste incremental (A); pico de fluxo inspiratório (B); volume (C); potência (D); energia (E) 34
- Figura 3 - Gráfico de dispersão da distância percorrida no teste caminhada de 6 minutos (TC6) e pico de fluxo inspiratório (A); volume (B); potência (C) 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição do perfil pessoal dos pacientes avaliados	29
Tabela 2 -	Distribuição do perfil clinico dos pacientes avaliados	30
Tabela 3 -	Distribuição dos hábitos e medicamentos	30
Tabela 4 -	Caraterização dos pacientes em relação a função muscular respiratória e periférica, funcionalidade e perfil inflamatório	31
Tabela 5 -	Correlação do perfil inflamatório com função pulmonar e perfil clinico	32
Tabela 6 -	Correlação do perfil inflamatório com função muscular e funcionalidade	33
Tabela 7 -	Relação da força muscular respiratória com função pulmonar e perfil clinico	36
Tabela 8 -	Correlação da força periférica respiratória com função muscular e funcionalidade	37
Tabela 9 -	Relação da força periférica com função pulmonar e perfil clinico	37
Tabela 10 -	Relação da funcionalidade com função pulmonar e perfil clinico	38

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

AAT	Alfa-1 antitripsina
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CEP	Comitê de Ética
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GOLD	Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB)
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRF	Índice de Resistência a fadiga
MIP	Pressão Inspiratória Máxima
MRCm	Escala modificada do <i>Medical Research Council</i>
KH2	Power Breathe modelo linha médica
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C –Reativa
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
SMIP	Pressão Inspiratória Máxima Sustentada
SpO2	Saturação Periférica de Oxigênio
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Minuto
VR	Volume Residual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA	13
1.2	OBJETIVOS	14
1.2.1	Objetivo geral	14
1.2.2	Objetivos específicos	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DPOC	15
2.2	DISFUNÇÃO MUSCULAR E A INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO NA DPOC	17
2.3	PERFIL INFLAMATÓRIO E DPOC	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	22
3.2	TAMANHO DA AMOSTRA	22
3.3	ASPECTOS ETICOS	22
3.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
3.4.1	Critérios de inclusão	22
3.4.2	Critérios de exclusão	23
3.5	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO	23
3.5.1	Obtenção das células do sangue e análise do perfil inflamatório	23
3.5.2	Avaliação da função muscular ventilatória	24
3.5.3	Avaliação da força muscular periférica	25
3.5.4	Avaliação da capacidade funcional	26
3.5.5	Avaliação da sensação de dispneia e risco de exacerbação/internamento hospitalar	26
3.6	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS	27
4	RESULTADOS	28
5	DISCUSSÃO	40
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	46
	ANEXO A – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..	51
	ANEXO B – FICHA DE AVALIAÇÃO	53

1 INTRODUÇÃO

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença caracterizada por limitação progressiva e não reversível do fluxo aéreo associada a uma resposta inflamatória do pulmão a partículas ou gases nocivos. Do ponto de vista clínico, é caracterizada pela presença de tosse produtiva e, ou, dispnéia aos esforços, geralmente progressiva. Apresenta-se em destaque na literatura pelo grande número de estudos com evidência científica, principalmente os ensaios clínicos controlados e randomizados, sendo, portanto, seus sintomas e impactos mais conhecidos do que as demais doenças crônicas respiratórias. (MONTES et al., 2016)

A intolerância ao exercício é um dos fatores capazes de causar impacto sobre as atividades de vida diária e qualidade de vida. As principais queixas destes pacientes estão relacionadas a dispneia e fadiga ao se exercitarem, sendo a causa destes sintomas, resultado de uma interação complexa de prejuízos ventilatórios, cardiovasculares, metabólicos e musculares. (DOURADO, 2011)

A força dos músculos respiratórios e periféricos está significativamente reduzida nesta população, se correlacionando diretamente com a intensidade dos sintomas respiratórios e com a capacidade de realização de exercícios. (GOSSELINK et al, 1996; HAMILTON et al, 1995).

A disfunção muscular esquelética na DPOC é bastante complexa e relacionada a vários mecanismos como: diminuição crônica do condicionamento, desnutrição, miopatia causada pelo uso crônico de corticosteroides, baixos níveis de hormônios anabólicos circulantes e redução do metabolismo de aminoácidos. (YENDE et al, 2006; MONTES et al, 2005)

Além destes fatores, a literatura também evidencia a influência do processo inflamatório, tanto local com sistêmico, e do estresse oxidativo na patogênese das anormalidades musculares encontradas nos pacientes com DPOC. (HOLLAND et al, 2014; RABINOVICH et al, 2001)

1.1 HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA

A hipótese primária deste trabalho é que haja uma correlação direta entre perfil inflamatório e deficiência muscular e funcionalidades em pacientes com DPOC, ou seja,

acredita-se que os indivíduos com capacidade funcional reduzida e com maior limitação na força apresentem perfil inflamatório aumentado.

Este trabalho se diferencia dos demais por fazer uso de uma nova tecnologia, capaz de fornecer uma avaliação mais ampla da função muscular ventilatória, tanto de força como resistência, além de haver poucos trabalhos que correlacionam função ventilatória, capacidade funcional e perfil inflamatório.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Correlacionar o perfil inflamatório de pacientes com DPOC com função muscular ventilatória, força periférica e capacidade funcional.

1.2.2 Objetivos específicos

- Analisar a dosagem de proteína C reativa (PCR) e correlacionar com a função pulmonar;
- Analisar a sensação de dispneia e correlaciona-la com os níveis da PCR, capacidade musculo ventilatória capacidade funcional, força muscular periférica e função pulmonar;
- Avaliar risco de exacerbação/internamento hospitalar e correlacionar com os níveis da PCR, capacidade musculo ventilatória.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (PESSOA AND PESSOA, 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Além disso, na última década, foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais.

A *American Thoracic Society* (ATS) define DPOC como “uma doença caracterizada pela presença de limitação do fluxo aéreo devido a bronquite crônica ou enfisema. A obstrução ao fluxo aéreo e geralmente progressiva, pode ser acompanhada por hiperreatividade das vias aéreas, e pode ser parcialmente reversível.”

A limitação ao fluxo aéreo é, geralmente, progressiva e associada com uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos (GOLD, 2001). Pode-se atribuir a maioria dos casos ao tabagismo. No Brasil, estima-se que até 12% da população com mais de 40 anos possa ter DPOC (PESSOA AND PESSOA, 2009).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2004), o principal sintoma associado a doença é a dispneia, porém muitos pacientes só referem a dispneia numa fase mais avançada da doença, pois conferem parte da incapacidade física ao envelhecimento e falta de condicionamento físico.

A espirometria é um fator obrigatório na suspeita da DPOC, devendo ser realizada antes e após o uso de broncodilatador, na fase estável da doença. A Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) classifica DPOC como uma doença caracterizada pela limitação do fluxo aéreo e que não é totalmente reversível, ou seja, mesmo após o uso de broncodilatador, tem-se a redução do fluxo expiratório detectada através da diminuição da VEF1 e da relação VEF1/ CVF <70%.

A avaliação radiológica é importante para eliminar a suspeita de outras doenças pulmonares, principalmente neoplasia pulmonar. A avaliação gasométrica também deve ser realizada, inicialmente, de forma não invasiva pela oximetria de pulso, se for indicada uma saturação de O₂ menor que 90%, está indicada a gasometria arterial (SBPT,2004).

É bastante comum ocorrerem equívocos no momento do diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), já que a dispneia é sintoma comum a inúmeras patologias respiratórias e não respiratórias. Alguns pacientes com asma grave e crônica são erroneamente

diagnosticados com DPOC, muitos no caso, assumem uma doença coexistente. Outro fator de imprecisão é a nomenclatura utilizada, especialmente o termo bronquite crônica, que no Brasil é utilizado como sinônimo de asma brônquica. Existem outros termos que, mais dificilmente, podem dificultar o diagnóstico, como bronquite alérgica, crônica ou asmática (PESSOA AND PESSOA, 2009).

O diagnóstico da DPOC precisa ser realizado por um médico pneumologista ou alergista. Além de ser feito pelo médico especializado, a utilização da espirometria como recurso auxiliar é imprescindível para um diagnóstico correto. Vale salientar que a espirometria isoladamente não oferece o diagnóstico, mas a sua não utilização resulta em um subdiagnóstico e/ou sobrediagnóstico (PESSOA AND PESSOA, 2009).

Normalmente, este é feito a partir de sinais e sintomas crônicos, como tosse, expectoração, sibilância e dispneia. Alguns fatores de risco como idade superior a 40 anos, tabagismo ou inalação de gases irritantes ou partículas tóxicas e fatores individuais como a deficiência de alfa-1antitripsina, também são importantes para compor esse diagnóstico. Além disso, para o indivíduo ser diagnosticado com DPOC, ele precisa possuir um distúrbio ventilatório irreversível do tipo obstrutivo, comprovado pelo exame de espirometria (SBPT, 2004).

Exames complementares também são de extrema importância para fechar esse diagnóstico. A radiografia simples de tórax em projeção pósterio anterior e perfil, é útil para avaliar sinais radiológicos de bronquite crônica e enfisema, sinais de insuficiência cardíaca, nódulos pulmonares, sequela de tuberculose, entre outros. O hemograma será útil para avaliar anemia ou policitemia, que são indicadores de hipoxemia crônica. A eletrocardiografia em repouso ou ecocardiografia são indicadas em caso de suspeita de hipertensão pulmonar e cor pulmonale. A deficiência de alfa-1antitripsina é (AAT) é definida por nível sérico inferior a 11 micromol/l. (SBPT, 2004).

Os sintomas encontrados na DPOC são geralmente inespecíficos, por isso é importante a realização de um diagnóstico diferencial, para evitar uma confusão diagnóstica. Dentre as doenças que se enquadram como diagnóstico diferencial, estão a Asma brônquica, Bronquiolites, Bronquiectasia, Tuberculose e Insuficiência Cardíaca Congestiva. (SBPT,2004)

Recomenda-se também, verificar o estado nutricional do paciente, identificar comorbidades, verificar sintomas psiquiátricos e estabelecer o perfil de risco cardiovascular, que é frequentemente elevado nesses pacientes (SBPT, 2004).

2. 2 DISFUNÇÃO MUSCULAR E A INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO NA DPOC

A intolerância ao exercício é uma morbidade importante em pacientes com DPOC. Isso resulta de uma combinação de capacidade ventilatória reduzida, aumento das cargas respiratórias, da obstrução ao fluxo aéreo, hiperinflação dinâmica, trocas gasosas anormais e disfunção muscular periférica. (MALTAIS et al., 2014; SINGUER et al., 2011)

A disfunção muscular, pode ser definida como perda força, resistência ou qualquer outra propriedade muscular. A força de um músculo é determinada principalmente pelo seu tamanho, enquanto a disponibilidade nutricional (quantidade de glicogênio armazenado no músculo) está ligada a resistência muscular. (BARREIRO E GEA, 2015)

A densidade capilar, liberação de oxigênio e capacidade oxidativa das fibras musculares irão desempenhar papel importante no desempenho muscular. Nestes pacientes, observa-se uma hipóxia crônica, que juntamente com mediadores inflamatórios, irão produzir uma redução no número de capilares e na capacidade das enzimas oxidativas, sendo a acidose láctica precoce durante o exercício considerada uma característica reconhecida na DPOC, evidenciando o aumento do metabolismo anaeróbico nestes pacientes (BARREIRO E GEA, 2015; SHIELDS et al., 2015).

Além disso, há evidências de disfunções na membrana das células musculares e mitocôndrias, resultando, assim, em menor proporção de fibras musculares de contração lenta (tipo I), que são mais resistentes a fadiga (BARREIRO E GEA, 2015; SHIELDS et al., 2015).

Outro fator que contribui para a disfunção muscular é a hipercapnia, que pode piorar durante as exacerbações, já que desregula o pH sanguíneo através da acidose, aumentando, assim, a atividade do sistema proteolítico de ubiquitina-proteassoma, reduzindo o anabolismo proteico. Além destes mecanismos ainda se pode destacar outros etiológicos envolvidos nesta disfunção como: proteólise aumentada, apoptose, mecanismos epigenéticos e autofagia aumentada. (BARREIRO E GEA, 2015)

Em meio a este cenário, a inatividade causada pelo avanço da dispneia leva a um estilo de vida sedentário, gerando, um descondicionamento dos músculos locomotores e consequente, uma maior inatividade. Desta forma, estamos diante de um ciclo vicioso que contribui ainda mais para a disfunção muscular. (POLKEY et al., 2006).

Pacientes com DPOC apresentam uma importante fraqueza periférica, sendo fraqueza definida com declínio da capacidade de gerar força. A redução de força muscular é mais proeminente em membros inferiores quando comparado aos membros superiores (BARREIRO E GEA, 2015; SHIELDS et al., 2015; POLKEY et al., 2006). O estudo europeu de Seymour e

colaboradores (2010) evidenciou que em um terço dos pacientes com DPOC, mesmo nos estágios iniciais da doença, apresentaram disfunção do músculo quadríceps e a força média gerada por estes foi 25% menor do que a produzida por indivíduos saudáveis da mesma idade.

A resistência muscular periférica também mostrou está comprometida na DPOC mesmo naqueles pacientes que relataram ser ativos e nos classificados com obstrução leve e moderada (CORONELL, 2004).

Desta maneira, a diminuição da resistência pareci está associado a um início precoce de fadiga muscular, assim como a fraqueza e fadiga podem coexistir, já que um músculos mais fracos podem ser mais rapidamente fadigados. Desta forma, a fadiga, pode ser definida como falha temporária do músculo em realizar um tarefa, se destaca como um dos fatores importantes ligados a redução a tolerancia ao exercicio na DPOC. (BARREIRO E GEA, 2015; CORONELL, 2004)

Todas estas alterações musculares não só afetam a musculatura periférica, mas também a respiratória impondo restrições ventilatórias e aumentando a sensação de dispneia, um dos principais sintomas da doença. Além disso, a associação da disfunção muscular periférica e respiratória contitui para aumento de exacerbações e internações hospitalares. (GAYAN-RAMIREZ et al., 2013)

As exacerbações agudas, por sua vez, contrui diretamente para o aumento das disfunções musculares, tanto respiratórias como periféricas. Durante o período de exacerbação, haverá um aumento da demanda ventilatória e da hiperinsuflação, colocando o diafragma e a caixa torácica em desvantagem biomecânica e aumentando a sobrecarga de trabalho da musculatura respiratória, contribuindo para processo de fadiga e deterioração muscular. Além disso, estes pacientes ficam mais restritos ao leito, afetando também a musculatura periférica, e conseqüentemente, reduzindo ainda mais sua tolerancia ao exercício. (BARREIRO E GEA, 2015)

Como vemos a disfunção muscular na DPOC apresenta etiologia multifatorial, sendo os mais relevantes, alteração metabólicas, hipóxia, hipercapnia, acidose, desnutrição, genética, inflamação, envelhecimento, co-morbidades, inatividade, exacerbações e tratamentos sistêmicos com corticoides.

2.3 PERFIL INFLAMATÓRIO E DPOC

Como já descrito a DPOC se caracteriza por um distúrbio respiratório progressivo causado por gases tóxicos inspirados ou, em sua maioria, pela exposição crônica à fumaça do cigarro o que poderá resultar num influxo de macrófagos alveolares no lúmen da via aérea,

iniciando a inflamação (ZOE et al, 2014). Para Gadgil e Duncan (2008), após examinarem o papel das células imunes adaptativas, ou seja, as células T, no desenvolvimento desta patologia, descobriram que os mediadores derivados dessas células contribuem influentemente para inflamação, destruindo a parede alveolar e levando a fibrose das pequenas vias aéreas nos estágios mais tardios da doença.

Foi observado uma elevada presença das células T CD8 nas vias aéreas periféricas e centrais e no parênquima pulmonar, e a consequente redução na proporção de células T CD4. Além disso, há um desequilíbrio de proteases e antiproteases endógenas, levando a um aumento da elastólise, acelerando a degradação dos tecidos pulmonares e gerando um remodelamento do parênquima pulmonar, podendo assim, resultar em uma bronquite crônica ou enfisema. (ZOE et al., 2014).

Tem-se ainda na DPOC um aumento do estresse oxidativo e expressão de muitas proteínas pró-inflamatórias, incluindo citocinas, quimiocinas, enzimas, neuromediadores, neurotransmissores e neuropeptídeos, que, por sua vez, sinalizam para o sistema nervoso central e periférico e para o sistema imunológico. O resultado da inflamação e remodelação das pequenas vias aéreas causada pela ativação e alteração das células estruturais das vias aéreas e dos pulmões será a obstrução crônica do fluxo aéreo, causando também a perda da elasticidade pulmonar devido a destruição do parênquima pulmonar. (CARAMORI et al.,2016).

Este processo de inflamação e remodelamento está associada à expressão aumentada de um número de citocinas chaves incluindo TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18, IL-32 e TSLP e fatores de crescimento, como o TGF- β . Durante os episódios de exacerbação da DPOC grave, há um aumento de neutrófilos de escarro, levando à insuficiência respiratória aguda. (CARAMORI et al.,2016).

A resposta inflamatória também possui efeito sistêmico, sendo desencadeada pela exposição à fumaça do cigarro e determinada pela estimulação do sistema hematopoiético. Segundo Zoe e colaboradores (2014), estudos apontam que as substâncias presentes no cigarro, podem levar a um desenvolvimento de complexos antígeno-anticorpos, que podem eventualmente induzir lesões pulmonares e periféricas. A inflamação sistêmica induzida pelo uso do cigarro é caracterizada pelo aumento de células inflamatórias circulantes, como proteínas de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias. De uma forma geral, o aumento de citocinas e quimiocinas circulantes no sangue após a exposição à fumaça do cigarro recrutam mais neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, que, por sua vez acentuam o processo inflamatório; essas células inflamatórias recém recrutadas continuam o processo inflamatório por meio de fagocitose e secreção de citocinas.

Segundo Formiga e colaboradores (2019), a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) trata-se de uma doença de caráter inflamatório que persiste mesmo após a cessação do tabagismo. Quando ocorre um declínio na função pulmonar, isto é, quando os sintomas de dispneia pioram e a produção de muco aumenta, indicando um episódio de exacerbação aguda da doença, a resposta inflamatória anormal se torna mais pronunciada.

Entretanto, a inflamação sistêmica não está presente apenas na DPOC agudamente exacerbada, mas também na fase estável da doença. A inflamação sistêmica é um fator de risco que está associada a diversas comorbidades que atingem estes pacientes, incluindo, arterosclerose, caquexia, anorexia, osteoporose, diabetes e sarcopenia (BARNES, 2016).. A sarcopenia é conceituada como uma síndrome clínica composta por múltiplos fatores, incluindo a inatividade física, desnutrição, inflamação e doença crônica. Nesta população há uma prevalência de 15% de indivíduos com sarcopenia, onde alguns estudos mostram que os índices de biomarcadores inflamatórios como o TNF alfa foram significativamente maiores (BYUN et al., 2017).

Além das citocinas, várias pesquisas documentam que os níveis de PCR estão aumentando em pacientes estáveis com DPOC. A PCR é sintetizada pelos hepatócitos em resposta ao dano tecidual ou a inflamação (SILVA et al.,2015)

Inúmeros estudos comprovam a correlação entre a severidade do quadro clínico da DPOC com o aumento do nível da PCR, assim como, modificações em outros parâmetros inflamatórios. A proteína C-reativa é um biomarcador sistêmico que reflete a carga sistêmica total da inflamação em indivíduos (KANG et al.,2016).

Um estudo realizado por Silva e colaboradores (2015), mostrou que as concentrações séricas de PCR foram relativamente maiores em pacientes com DPOC em estágios mais graves (estágio III e IV). Outro achado foi que, o nível de PCR mostrou-se mais elevado em indivíduos fumantes atuais do que não fumantes.

Duas hipóteses diferentes têm sido propostas para explicar a associação entre PCR e DPOC. A primeira hipótese está relacionada com o efeito da própria inflamação pulmonar em pacientes com DPOC, já que é bem conhecida que a exposição prolongada a cigarros leva a lesão pulmonar e inflamação. A segunda hipótese é ligada a fatores inflamatórios sistêmicos, como por exemplo, PCR, fibrinogênio, IL-6, leucócitos e plaquetas.

O tabagismo é o fator de risco que contribui tanto para inflamação pulmonar quanto para elevação da PCR. O tabagismo passivo, a inalação de poluentes no ar, a asma, a obesidade e a inatividade física também podem causar inflamação pulmonar e aumentar os níveis plasmáticos de PCR, sendo também relevante nos doentes com DPOC não fumantes (DAHL.,2011)

Outro estudo correlacionou o nível de PCR com contagem de passos por dia, onde a maior contagem de passos estaria associada a níveis de PCR e IL-6 mais baixos no plasma, independente da história de exacerbação. Aquelas pessoas com a maior contagem de passos por dia, obtiveram menores níveis plasmáticos de PCR e IL-6, independente da idade, VEF1% previsto, maços-ano, doença cardíaca, uso de estatina, historia de exacerbações por ano e estação do ano (MOY et al., 2014)

Durante episódios de exacerbações agudas da DPOC, há o aumento de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR) e IL-6. A elevação do nível de PCR durante essas exacerbações está associado a função pulmonar reduzida, menor capacidade ao exercício, maior risco de hospitalização e maior risco de mortalidade (MOY et al.,2014).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Trata-se de estudo do tipo transversal e prospectivo, com amostra selecionada por conveniência, contendo pacientes, de ambos os gêneros, atendidos no ambulatório de Pneumologia e do Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB). O estudo foi realizado no período de Agosto de 2017 a Junho 2019.

3.2 TAMANHO DA AMOSTRA

Para ser capaz de encontrar o tamanho da amostra, foi realizado o cálculo amostral pelo programa WinPepi (PEPI-for-Windows) onde foram considerados os seguintes critérios: intervalo de confiança de 95% e erro amostral de 5 pontos percentuais. Considerando o número total de 200 pacientes com DPOC atendidos no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW -UFPB) sendo levado em consideração, uma perda amostral de 30%, foi totalizada uma amostra mínima de 24 pacientes.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado “Prevenção, avaliação e terapêutica da reabilitação nas desordens cardiovasculares, respiratórias e metabólica”, com o número de CAAE 86468218.6.0000.5183 e ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos) número RBR-89QMHC, aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) e Pesquisa do HULW, de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) para pesquisa envolvendo seres humanos. As avaliações só foram realizadas após os participantes entenderem os objetivos do estudo, esclarecerem as dúvidas e assinaram previamente os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação na pesquisa. O termo de consentimento está descrito no Anexo A.

3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de DPOC e espirometria que comprove a doença pulmonar obstrutiva ($FEV1/CVF < 0,7$), maiores de 18 anos, de ambos os

gêneros, já pertencentes e/ou admitidos no ambulatório de Pneumologia do HULW durante o período do estudo.

3.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentassem: dificuldade de compreender a avaliação espirométrica e de força muscular ventilatória ; portadores de doenças neurodegenerativas incapazes de realizar as mesmas; instabilidade clínica marcada por sinais de infecção descontrolada, qualquer tipo de cardiopatia ou outra pneumopatia diagnosticada e comprovada através de exames de imagem ou laboratoriais; problemas ortopédicos e/ou que influenciem na marcha; pacientes com índice de massa corpórea (IMC) > 35 Kg/m²; crises psíquicas, ou que se recusem em participar da pesquisa.

3.5 PARAMETROS DE AVALIAÇÃO

O recrutamento dos pacientes foi através da análise dos prontuários do ambulatório e Pneumologia do HULW, onde foram avaliados registros médicos, informações demográficas, história clínica e diagnóstico. Os pacientes selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo, recebiam o convite para a participação no estudo via telefonema e eram agendados para a avaliação.

Antes de iniciar a avaliação, foi descrito de forma detalhada todos os testes a serem realizados, sendo a coleta iniciada somente após o entendimento, esclarecimento das dúvidas e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pacientes que já possuíam espirometria foram orientados a trazê-la no dia da avaliação. Aqueles que não possuíam o exame foram submetidos a tal antes do início das avaliações.

Após este processo inicial a avaliação era iniciada com a coleta de sangue, seguida pelos testes da musculatura respiratória e periférica, sendo finalizada com o teste de capacidade funcional. Os dados avaliados eram registrados em uma ficha (anexo B) e armazenados para análise posterior.

3.5.1 Obtenção das células do sangue e análise do perfil inflamatório

A coleta de sangue foi realizada por um profissional de enfermagem habilitado, sendo coletados 20 ml de sangue com tubos a vácuo (Vacutainer®) com EDTA(Ethylenediamine tetraacetic acid) dipotássico e em tubos secos (sem anticoagulante), através de uma punção venosa. Este sangue foi identificado, centrifugado e congelado o plasma a -20°C para análise

posterior da resposta inflamatória através da dosagem da proteína C-reativa (PCR). Após completados a avaliação dos 28 pacientes, as concentrações de PCR foram quantificadas em amostras de soro por imunoturbidimetria. Tais concentrações foram determinadas por meio de kits comerciais específicos (Labtest, Minas Gerais, Brasil) conforme instruções do fabricante. Foi realizada uma calibração linear de dois pontos para PCR utilizando o calibrador contido no próprio kit (PCR Labtest - ref.331) e o controle Qualitrol AEO/FR/PCR (Labtest – ref.374). A absorbância foi obtida no analisador automático Labmax 240 premium (Labtest, Minas Gerais, Brasil) no comprimento de onda 540nm.

3.5.2 Avaliação da função muscular ventilatória

Para esta avaliação foi utilizado o dispositivo eletrônico e computadorizado (KH2 da linha POWERbreathe[®]) com o *software* de *feedback Breathelink*, sendo avaliada a MIP e a *endurance* (resistência) da musculatura respiratória. Estes testes foram realizados com os pacientes sentados, braços apoiados e clipe nasal para evitar vazamento de ar fora do dispositivo. Todos executaram alguns ciclos de respiração no equipamento usando cargas diferentes a fim de se familiarizar com o equipamento.

A MIP corresponde a uma medida de força muscular inspiratória com unidade em cm H₂O. Para obtê-la, o paciente foi orientado a expirar até o volume residual (VR) e, em seguida, realizar uma inspiração máxima sustentada por maior tempo possível. A manobra foi desprezada automaticamente pelo dispositivo quando este tempo era inferior a 1 segundo. A avaliação da MIP foi realizada como recomendado pela ATS (American Thoracic Society). Neste equipamento em particular, esta medida é feita com uma frequência de 50 Hz.

Foram realizadas um mínimo 3 manobras e um máximo de 8, buscando variações menores que 10% nos valores entre elas. Foi levado em consideração aquela que apresentou a medida de maior valor. Como referência foi utilizado a fórmula descrita por Neder e colaboradores(1999), que leva em consideração idade e sexo. Foi considerado redução da força muscular respiratória quando não se atingiu o predito calculado.

A avaliação de *endurance* (resistência), foi realizada através do teste de carga incremental, baseado no método específico para este tipo de população descrito na literatura por Dias e colaboradores (2013).

No teste de carga incremental o paciente foi instruído a realizar o maior número de respirações (expiração até o volume residual (VR) e, em seguida, realizar uma inspiração máxima) vencendo uma carga inicial 10 cmH₂O, durante o período 2 minutos, sem remover

o equipamento da boca. Após, este período, o mesmo teve 1 minuto de descanso e um novo ciclo de 2 minutos foi realizado, acrescentando mais 10 cmH₂O a carga inicial do equipamento. A cada novo ciclo, 10 cmH₂O era acrescentado a carga. O teste foi interrompido quando o avaliador observou falha na tarefa, ou seja, incapacidade de vencer a pressão alvo representada pela carga ajustada, ou, a sensação de dispneia ou fadiga foi descrita pelo paciente como desconfortável demais para serem toleradas.

A maior carga sustentada por pelo menos 1 minuto foi a considerada o valor da pressão inspiratória máxima sustentada (SMIP). O tempo foi disparado após o paciente acoplar a boca no equipamento e iniciar a primeira respiração e só foi finalizado quando o mesmo retirou o dispositivo da boca após o teste ser interrompido. O tempo total, assim como a SMIP, foram registrados.

A MIP foi avaliada antes (MIP inicial) e imediatamente após o teste de carga incremental (MIP final) a fim de verificar a ocorrência de fadiga muscular. A divisão entre MIP final e MIP inicial foi denominada de índice de resistência a fadiga (IRF), sendo considerado deficit na resistência muscular respiratória quando este era menor que 88% (CHANG et al, 2005).

Ao final das manobras realizadas no teste de carga incremental foram registrados os valores médios das seguintes variáveis: pico de fluxo inspiratório, volume, potência e energia.

Durante todos os testes de avaliação respiratória os pacientes foram monitorados quanto aos sinais vitais (frequência respiratória(FR) e cardíaca(FC) e saturação periférica de oxigênio(SpO₂)). A sensação de dispneia e fadiga também foram monitoradas através da escala de Borg antes e após o termino de cada avaliação.

3.5.3 Avaliação da força muscular periférica

A avaliação da força muscular periférica foi realizada através do teste de pressão palmar com contração voluntária máxima, utilizando o equipamento JAMAR® hand dynamometer – Patterson Medical. A mensuração aconteceu com os pacientes sentados e com posicionamento de flexão do cotovelo a 90° (ALI NA, OBRIEN JM, HOFFMANN SP, et al, 2008). O paciente era orientado a realizar a preensão palmar com maior força possível. Foram realizadas 3 manobras em ambas as mãos, sendo levado em consideração o maior valor encontrado no membro dominante. Os valores obtidos foram comparados com os previstos para idade, sexo e dominância de acordo com Bhannon et al. (2006).

3.5.4 Avaliação da capacidade funcional

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) avalia a distância máxima que o paciente pode percorrer sobre uma superfície plana e rígida de 30 metros, delimitada de maneira visível para o paciente através de 2 cones durante o período 6 minutos. Este teste tem como principal objetivo a determinação da tolerância ao exercício e da saturação periférica de oxigênio durante um exercício submáximo - capacidade funcional.

O paciente foi orientado a caminhar o mais rápido possível durante o tempo de 6 minutos sem parar. A pausa durante o TC6 não era proibida e nem limitada, porém o tempo permanecia correndo e ao final dos 6 minutos o teste era finalizado. Foram aplicados neste teste todas as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS). Entretanto, devido as condições físicas do paciente, o teste foi realizado uma única vez.

Foram avaliados, antes e após o TC6, os sinais vitais (FR, FC, PA SpO₂) e, através da Escala de Borg, dispneia e fadiga de membros inferiores. Durante o teste, ainda foram monitorados FC e SpO₂. Ao final foi registrado a distância percorrida, sendo utilizado como referência para a distância predita a fórmula validada para a população brasileira descrita por Dourado e colaboradores (2011).

3.5.5 Avaliação da sensação de dispneia e risco de exacerbação/internamento hospitalar

Para a análise de sensação de dispneia foi utilizado a escala modificada do *Medical Research Council* (MRCm) que classifica a sensação de dispneia em 5 graus (0-4), associando a mesma a diferentes níveis de atividades físicas, onde 0 é sem dispneia, a não ser com exercício extenuante e 4 é muito cansado para sair de casa ou se vestir.

Além disso, foi avaliado o risco de exacerbação/internamento hospitalar através da classificação GOLD (2014) que estadia esta população em quatro grupos: A: baixo risco (0-1 exacerbação/ano, sem necessidade de hospitalização) e pouco sintomático (mMRC grau 0 ou 1); B: baixo risco (0-1 exacerbação/ano, sem necessidade de hospitalização) e muito sintomático (mMRC >2); C: alto risco (>2 exacerbação/ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização) e pouco sintomático (mMRC grau 0 ou 1); D: Alto risco (>2 exacerbação/ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização) e muito sintomático (mMRC >2);

3.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

O banco de dados foi elaborado no programa EPI INFO, versão 3.5.4, onde foi realizada a validação (dupla digitação para comparação e correção dos valores discrepantes). Após a validação o banco foi exportado para o software SPSS, versão 18, onde foi realizado a análise. Para testar a suposição de normalidade das variáveis envolvidas no estudo foi utilizado o Teste Shapiro-Wilk. Para a análise de comparação de proporções foi utilizado o teste qui-quadrado e para as correlações foram utilizados o teste de Kruskal Wallis e o teste de Spearman, sendo levada em consideração relevância significativa de 5%.

4 RESULTADOS

Foram analisados inicialmente 96 pacientes diagnosticados com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, sendo 60 excluídos: por dificuldade de contato, inacessibilidade ao lugar de avaliação e por atender algum critério de exclusão. Desta forma, foram incluídos no estudo 36 pacientes. Destes, 6 não compareceram a avaliação no dia marcado e 2 apresentaram limitações físicas que atendiam aos critérios de exclusão. Portanto, apenas 28 pacientes concluíram suas análises (Figura 1).

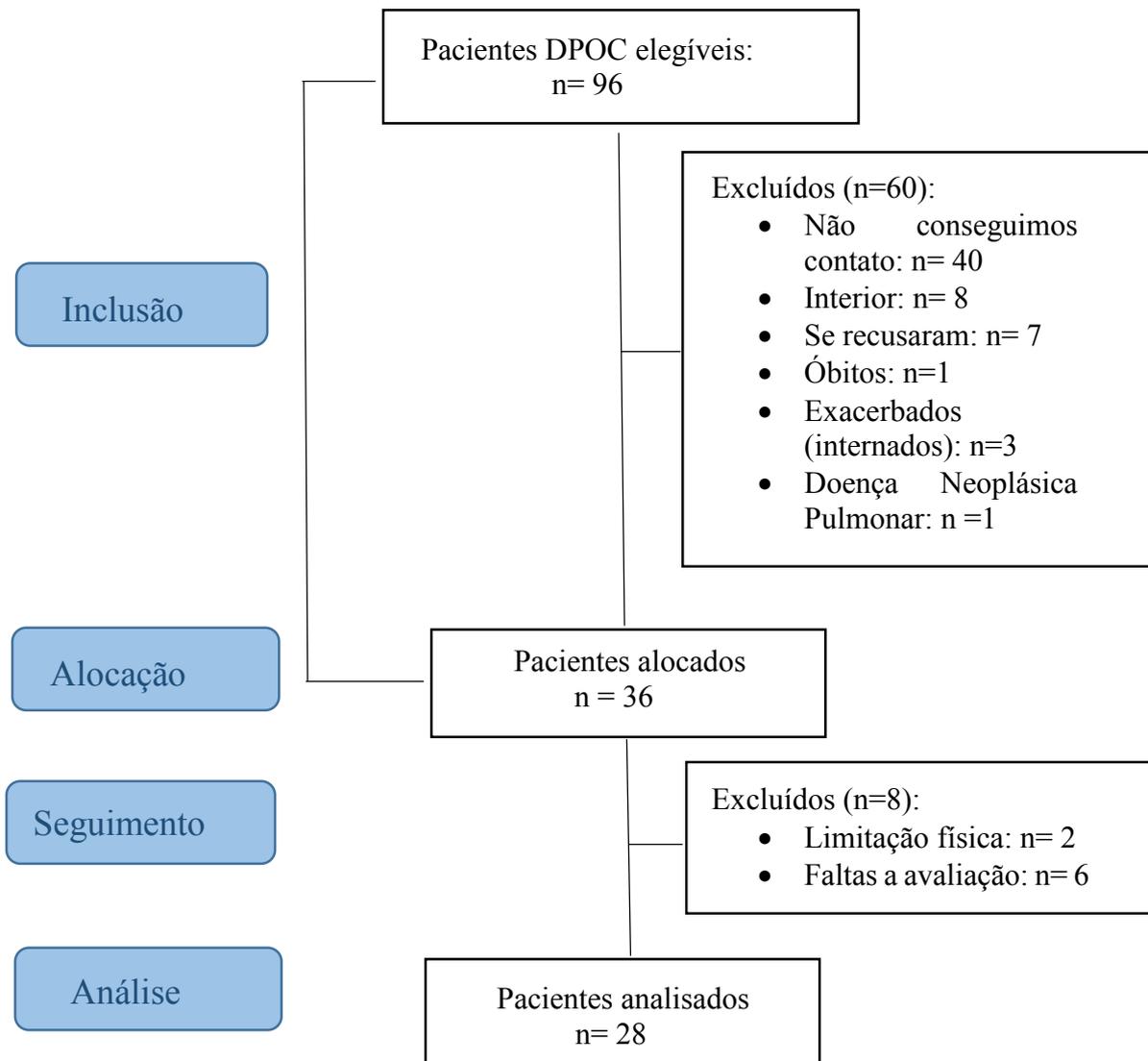


Figura 1: Fluxograma de seleção e alocação dos participantes.

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra, sendo a população estudada composta em sua maioria por idosos (idade média $65 \pm 10,0$ anos), do sexo feminino ($p=0,257$) e com peso normal ($p<0,001$) classificado pelo IMC (Índice de Massa Corporal).

Tabela 1. Distribuição do perfil pessoal dos pacientes avaliados.

Variáveis	N	%	p-valor
Idade			
43 a 59 anos	7	25,0	0,008 ¹
60 a 87 anos	21	75,0	
Mínimo - Máximo	43,0 - 87,0		-
Média±DP	65,5 ± 10,9		0,861 ²
IMC			
Baixo peso	1	3,6	<0,001 ¹
Peso ideal	11	39,3	
Sobrepeso	10	35,7	
Obesidade grau I	2	7,1	
Obesidade grau II	3	10,7	
Obesidade grau III	1	3,6	
Sexo			
Feminino	17	60,7	0,257 ¹
Masculino	11	39,3	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

²p-valor do teste de Shapiro-Wilk.

IMC (Índice de Massa Corporal); DP (Desvio padrão)

Em relação ao perfil clínico dos pacientes estudados, 46,4% foi classificado no grupo A da GOLD ($p=0,031$), sendo estes considerados de baixo risco (0-1 exacerbação/ano, sem necessidade de hospitalização). Entretanto, a sensação de dispneia foi classificada como nível 4 na escala de MRCm, ou seja, 50% dos participantes relataram muito cansaço, inclusive para sair de casa ou se vestir ($p=0,001$). Quanto o grau de obstrução da DPOC avaliada pela espirometria, 10 pacientes foram classificados com leve, 8 como moderados e 8 como graves ($p= 0,162$). (Tabela 2)

Tabela 2. Distribuição do perfil clínico dos pacientes avaliados.

Variáveis	N	%	p-valor
GOLD			
A	13	46,4	0,031
B	3	10,7	
C	8	28,6	
D	4	14,3	
MRCm			
0	1	3,6	0,001
1	2	7,1	
2	5	17,9	
3	6	21,4	
4	14	50,0	
Grau de Obstrução*			
Leve	10	35,7	0,162*
Moderada	8	28,6	
Grave	8	28,6	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

*O número total de elementos não coincide com o tamanho da amostra pois algumas observações não possuem informações sobre o fator avaliado.

IMC (Índice de Massa Corporal); GOLD(Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)

Dos pacientes avaliados 92,9% eram tabagistas ou ex-tabagistas, sendo, provavelmente, esta a principal causa da DPOC na população estudada ($p < 0,001$). Em relação ao uso de medicamentos para o tratamento da patologia em questão, 96,4% faziam uso de algum tipo de Broncodilatador ($p < 0,001$) e, apenas, 50% de Corticoide ($p = 1,000$). Além disso, 64,3% relataram fazer uso de outros medicamentos, demonstrando a provável presença de outras patologias associadas nesta parcela da população ($p = 0,131$). (Tabela 3)

Tabela 3. Distribuição dos hábitos e medicamentos

Variáveis	Sim	Não	p-valor ¹
Tabagista	26(92,9%)	2(7,1%)	<0,001
Broncodilatador	27(96,4%)	1(3,6%)	<0,001
Corticoide	14(50,0%)	14(50,0%)	1,000
Outros medicamentos	18(64,3%)	10(35,7%)	0,131

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

A tabela 4 descreve a performance dos pacientes nas avaliações realizadas quando analisado os valores atingidos com os de referencia estabelecidos na literatura. Desta forma, foi encontrado uma redução de força muscular inspiratória, avaliada pela MIP, em 96,4% dos pacientes ($p < 0,001$). Entretanto, observou-se uma boa resistência dos músculos respiratórios, já que apenas 25% ($p = 0,008$) destes pacientes apresentaram IRF (índice de resistência a fadiga) $< 88\%$. Semelhante a força muscular respiratória, a força periférica se mostrou reduzida em 75% ($p = 0,008$), além de 92,9% dos avaliados não atingirem o esperado no teste de caminhada de 6 minutos (TC6), demonstrando uma diminuição importante da funcionalidade ($p < 0,001$). Em relação a perfil inflamatória, 75% ($p = 0,008$), apresentaram PCR aumentado (acima de 3 mg/L).

Tabela 4: Caracterização dos pacientes em relação a função muscular respiratória e periférica, funcionalidade e perfil inflamatório

Variáveis	N	%	p-valor ¹
MIP (cmH20)			
Redução da força	27	96,4	<0,001
Normal	1	3,6	
IRF (%)			
< 88	21	75,0	0,008
> 88	7	25,0	
Handrip (kg/força)			
Redução da força	21	75,0	0,008
Normal	7	25,0	
Distância TC6(m)			
Capacidade funcional normal	1	3,6	<0,001*
Capacidade funcional limitada	26	92,9	
PCR (mg/L)			
< 3	21	75,0	0,008
≥ 3	7	25,0	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

MIP (pressão inspiratória máxima); IRF (índice de resistências a fadiga); TC6 (teste de caminhada de 6 minutos); PCR (proteína C-reativa)

*O número total de elementos não coincide com o tamanho da amostra pois um participante se negou a realizar o TC6

Entretanto, apesar da maioria dos participantes apresentarem PCR aumentado, não foram encontradas correlações significativas com grau de obstrução ($p=0,473$), classificação GOLD ($p=0,911$) e MRCm ($p=0,346$) (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação do perfil inflamatório com função pulmonar e perfil clínico

Fator avaliado	PCR		p-valor ¹
	Mediana	Amplitude Interquartil	
Grau de obstrução			
Leve	5,65	9,9	0,473
Moderada	4,25	12,7	
Grave	8,50	8,4	
GOLD			
A	4,90	12,2	0,911
B	7,30		
C	4,75	6,1	
D	8,05	20,2	
MRCm			
0	13,7	-	0,346
1	2,70	-	
2	4,90	18,2	
3	4,25	8,0	
4	6,85	10,6	

¹p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

- Não foi possível calcular a amplitude interquartil pois o grupo possui menos de 3 observações.

PCR (proteína C-reativa); GOLD(Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica); MRCm(Escala modificada do *Medical Research Council*)

Quando analisado o perfil inflamatório com força muscular respiratória foi observado que quanto maior a PCR pior a MIP, com tudo, esta correlação não apresentou significância ($p=0,378$). O mesmo foi encontrado para as correlações de PCR com SMIP ($p=0,671$), pico de fluxo inspiratório ($p=0,746$), volume médio ($p=0,782$), potência média ($p=0,558$), energia ($p=0,183$), força periférica ($p=0,255$) e funcionalidade ($p=0,360$). Diferente das demais, a variável IRF apresentou correlação positiva, evidenciando que quanto maior a PCR maior será a IRF, entretanto, esta correlação também não se demonstrou significativa ($p=0,723$). (Tabela 6)

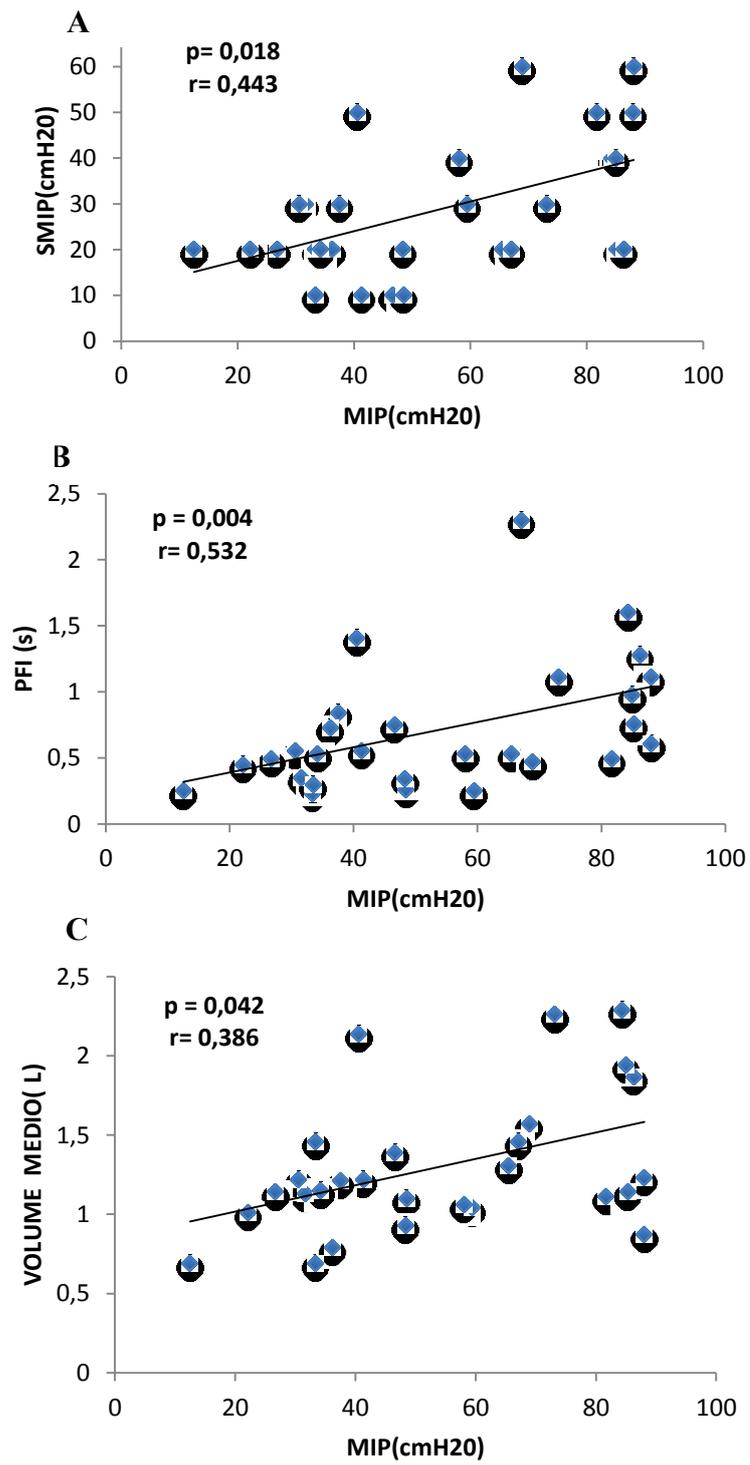
Tabela 6. Correlação do perfil inflamatório com função muscular e funcionalidade

Fator avaliado	PCR	
	Correlação	p-valor ¹
MIP (cmH20)	-0,173	0,378
IRF (%)	0,700	0,723
SMIP (cmH20)	-0,084	0,671
Pico de fluxo inspiratório(s)	-0,064	0,746
Volume médio (L)	-0,055	0,782
Potência média (W)	-0,116	0,558
Energia total (J)	-0,259	0,183
Handrip (kg/força)	-0,223	0,255
Distância TC6(m)	-0,183	0,360

¹p-valor do teste de correlação de Spearman.

MIP (pressão inspiratória máxima); IRF(índice de resistências a fadiga); SMIP (pressão inspiratória máxima sustentada) TC6 (teste de caminhada de 6 minutos); PCR (proteína C-reativa)

Foi encontrado correlação positiva entre força muscular respiratória e periférica ($r = 0,249$; $p=0,200$) e força respiratória e funcionalidade ($r=0,290$; $p=0,142$), demonstrando que um aumento na MIP gera, conseqüentemente, um aumento no teste de prensão palmar e o aumento na distância percorrida no teste de caminhada. Entretanto, estas correlações não se demonstraram significativas. Quando correlacionado a força respiratória com as variáveis captadas durante o teste de *endurance*, observou-se comportamento diferente do IRF, demonstrando que o aumento da MIP provoca queda da IRF ($r= -0,254$), sendo esta correlação também sem significância ($p=0,192$). Em relação as demais variáveis (SMIP, pico de fluxo, volume, potência e energia) foi encontrado correlação positiva e significante, como pode ser visto na figura 2.



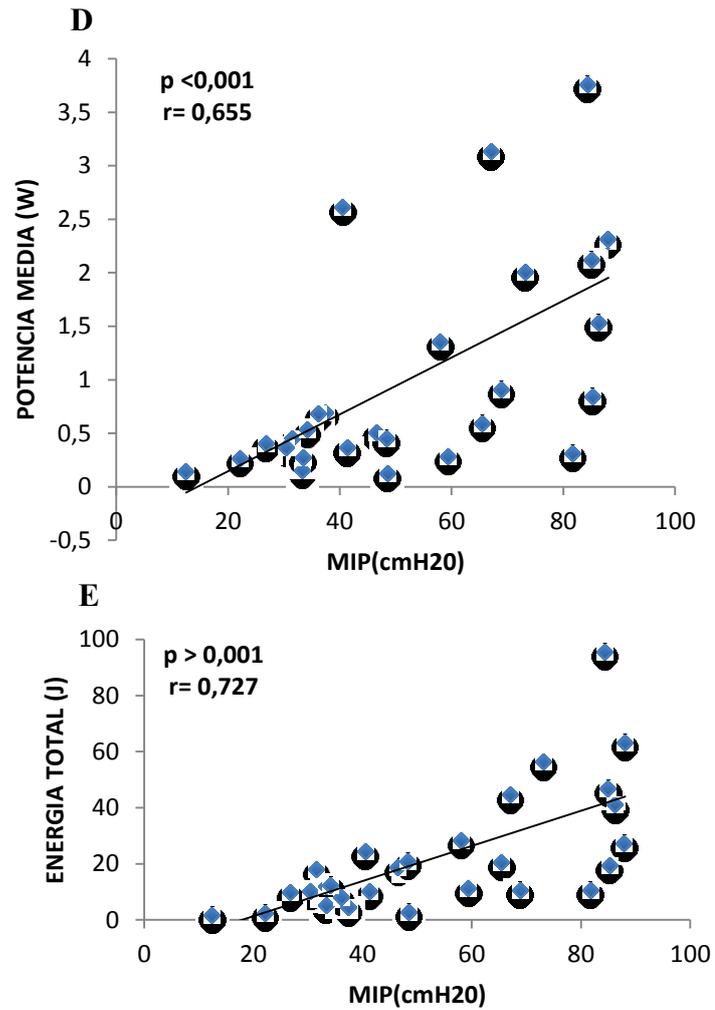


Figura 2: Gráfico de dispersão da força muscular respiratória (MIP) e máxima carga sustentada durante o teste incremental (A); pico de fluxo inspiratório (B); volume (C); potência (D); energia (E).

A força muscular respiratória ainda foi relacionada com perfil clínico dos pacientes avaliados, não sendo encontrados, porém, correlações significativas com grau de obstrução ($p=0,933$), classificação GOLD ($p=0,179$) e sensação de dispneia pelo MRCm ($p=0,416$). (Tabela 8)

Tabela 7. Relação da força muscular respiratória com função pulmonar e perfil clínico

Fator avaliado	MIP		p-valor ¹
	Mediana	Amplitude Interquartil	
Grau de obstrução			
Leve	53,96	35,2	0,933
Moderada	40,93	48,9	
Grave	53,18	49,2	
GOLD			
A	67,08	46,3	0,179
B	48,34	-	
C	40,39	30,6	
D	35,54	54,4	
MRCm			
0	37,46	-	0,416
1	52,37	-	
2	48,50	45,2	
3	72,22	32,1	
4	43,57	39,5	

¹p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

- Não foi possível calcular a amplitude interquartil pois o grupo possui menos de 3 observações.

MIP (pressão inspiratória máxima); GOLD (Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica); MRCm (Escala modificada do *Medical Research Council*)

A tabela 8 demonstra que quando há incremento da força muscular periférica se observa aumento na distância percorrida no TC6 ($p=0,834$). O mesmo se observa para as variáveis pico de fluxo inspiratório ($p=0,189$), volume médio ($p=0,854$), potência ($p=0,694$) e energia ($p=0,482$). As demais variáveis avaliadas no teste incremental (*endurance*) apresentaram comportamento inverso, ou seja, quando há aumento da força periférica têm redução da IRF ($p=0,500$) e SMIP ($p=0,941$). Porém, estas correlações não foram significativas. O teste de prensão palmar também não apresentou significância quando correlacionado com grau de obstrução ($p=0,799$), GOLD ($p=0,974$) e MRCm ($p=0,310$). (Tabela 10)

Tabela 8. Correlação da força periférica respiratória com função muscular e funcionalidade.

Fator avaliado	Hand Grip	
	Correlação	p-valor ¹
IRF (%)	-0,133	0,500
SMIP(cmH20)	-0,015	0,941
Pico de fluxo inspiratório(s)	0,256	0,189
Volume médio (L)	0,036	0,854
Potência média (W)	0,078	0,694
Energia total (J)	0,138	0,482
Distância TC6(m)	0,042	0,834

¹p-valor do teste de correlação de Spearman.

IRF(índice de resistências a fadiga);

SMIP (pressão inspiratória máxima sustentada)

Tabela 9. Relação da força periférica com função pulmonar e perfil clínico

Fator avaliado	Hand Grip		p-valor ¹
	Mediana	Amplitude Interquartil	
Grau de obstrução			
Leve	22,00	15,0	0,799
Moderada	28,50	12,0	
Grave	24,00	7,0	
GOLD			
A	26,0	16,0	0,974
B	27,0	-	
C	23,5	13,0	
D	25,0	9,0	
MRCm			
0	16,0	-	0,310
1	24,5	-	
2	28,0	12,0	
3	28,5	13,0	
4	22,0	11,0	

¹p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

- Não foi possível calcular a amplitude interquartil pois o grupo possui menos de 3 observações.

GOLD(Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica); MRCm(Escala modificada do *Medical Research Council*)

Foi encontrado ainda correlação significativa entre a funcionalidade e a classificação GOLD ($p=0,049$), demonstrando que quando maior a distância percorrida no teste de caminhada menor foi o risco de exacerbação da doença. Também foi observado que quanto melhor o desempenho no TC6 maiores incrementos ocorreram no pico de fluxo inspiratório ($p=0,003$), volume ($p= 0,012$) e potência ($p=0,006$), sendo estas correlações significantes (Tabela 11 e Figura 3). Entretanto, não foram significativas as correlações com grau de obstrução ($p= 0,092$), MRCm ($p= 0,084$), IRF ($r = -0,160$; $p= 0,424$), SMIP ($r= 0,079$; $p= 0,697$) e energia ($r = 0,310$; $p= 0,115$). (Tabela 10 e Figura 3)

Tabela 10. Relação da funcionalidade com função pulmonar e perfil clínico

Fator avaliado	TC6		p-valor ¹
	Mediana	Amplitude Interquartil	
Grau de obstrução			
Leve	375,50	166,80	
Moderada	405,45	129,00	0,092
Grave	254,17	185,00	
GOLD			
A	403,00	65,50	
B	390,00	-	0,049
C	274,50	60,0	
D	277,70	277,9	
MRCm			
0	425,00	-	
1	409,50	-	
2	394,00	67,0	0,084
3	409,50	129,4	
4	254,17	180,3	

¹p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

- Não foi possível calcular a amplitude interquartil pois o grupo possui menos de 3 observações.

TC6 (teste de caminhada de 6 minutos); GOLD(Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica); MRCm(Escala modificada do *Medical Research Council*)

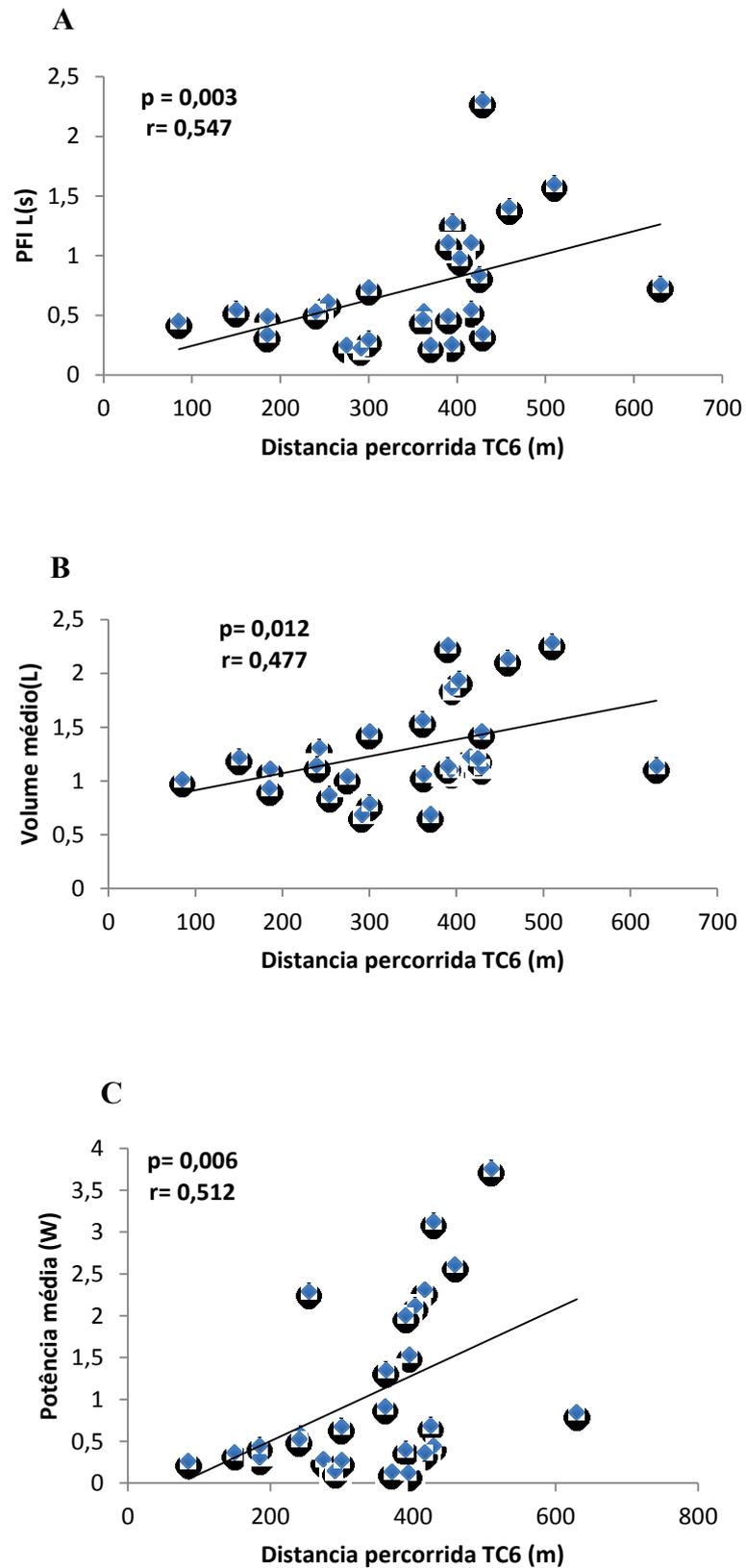


Figura 3: Gráfico de dispersão da distância percorrida no teste caminhada de 6 minutos (TC6) e pico de fluxo inspiratório (A); volume (B); potência (C).

5 DISCUSSÃO

Os marcadores inflamatórios estão aumentados na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e, supostamente, desempenham um papel importante na disfunção muscular e na intolerância ao exercício (YENDE et al., 2006). Diante disso, este estudo se propôs a analisar a relação da PCR e seu impacto nesta patologia, sendo encontrado um aumento desta proteína (PCR > 3 mg/L) em 75% dos avaliados.

O papel prognóstico da PCR na linha de base da DPOC ainda é controverso, entretanto, Leuzzi e colaboradores (2017), através de uma revisão sistemática e meta análise, evidenciaram que níveis basais elevados de PCR foram significativamente associados a maior mortalidade, sendo este risco maior em estudos que utilizaram um valor de corte de 3mg/L. Corroborando com este achado, outros autores também demonstraram um aumento significativo do PCR, sendo esta considerado maior ou igual a 3, em suas populações de DPOC. (DAHL et al., 2015; SILVA et al., 2015)

Quando correlacionado PCR e perfil clínico dos pacientes DPOC, neste trabalho, não se observou relação significativa com grau de obstrução, classificação de risco GOLD e com sensação de dispneia avaliada pela MRCm. Estes resultados diferem da literatura, visto que, alguns autores encontraram correlações significativas e positivas de PCR com grau de obstrução, hospitalização e MRCm, demonstrando que quanto maior a PCR, maior a severidade da doença, maior o número de exacerbações e hospitalizações, além de maior sensação de dispneia destes pacientes. (FERMONT et al., 2019; MILAČIĆ et al., 2016; SILVA et al., 2015;).

A associação de mediadores inflamatórios sistêmicos e massa e força muscular periférica na DPOC é outro aspecto controverso na literatura, com poucos estudos publicados. Ferrari e colaboradores (2015) se propuseram a estudar este tema, sendo avaliadas as concentrações séricas de IL-8, PCR e TNF- α . A massa muscular periférica, dos músculos quadríceps, tríceps e bíceps, foram avaliadas por tomografia computadorizada e a força através da determinação do máximo de uma repetição. Eles mostraram que a inflamação sistêmica tem associação negativa entre massa e força muscular, estando o PCR relacionado negativamente com o bíceps.

O presente trabalho também se propôs a estudar a relação entre PCR e força muscular periférica, sendo esta entretanto, avaliada pelo Hand Grip. Foi encontrada correlação negativa, ou seja, quanto há aumento da PCR se tem redução da força periférica, entretanto, esta relação

não se demonstrou significativa. O mesmo foi proposto para força da musculatura respiratória, encontrando a mesma correlação negativa e sem significância. Estes resultados, entretanto, se diferem dos encontrados na literatura, que evidenciaram diminuição da força de quadríceps e da pressão inspiratória máxima em pacientes DPOC com PCR e IL-6 aumentadas, quando comparado ao grupo controle (YENDE et al., 2006)

O presente estudo ainda demonstrou uma redução importante da força muscular inspiratória em 96,4% dos pacientes estudados, além de uma relação significativa e positiva entre força inspiratória e carga inspiratória máxima sustentada, pico de fluxo, volume, potência e energia. A hiperinsuflação pulmonar, presente não só na DPOC como em outras pneumopatias, provoca desvantagem biomecânica do diafragma e músculos inspiratórios, impactando diretamente na pressão gerada por esta musculatura (ALDER et al., 2017). Análises realizadas por meio de biopsias musculares, obtidas dos músculos inspiratórios de indivíduos com DPOC, mostram marcante redução da capacidade de geração de força por área de secção transversal, predispondo a fraqueza e impactando diretamente da capacidade pulmonar, refletida pelo volume deslocado e pico de fluxo. (RIES et al., 2007).

Apesar da grande prevalência de fraqueza inspiratória, observou-se neste estudo déficit da resistência respiratória em apenas que 25% (IRF < 88%), além de uma correlação inversa e sem significância, entre pressão inspiratória máxima e IRF. Este achado já está bem elucidado na literatura, que, evidencia, que, com a cronicidade de doença e etiologia multicausal da disfunção muscular, ocorre uma diminuição nas fibras do tipo IIB e um aumento relativo nas fibras do tipo I e IIA do diafragma, resultando, na diminuição da produção de força e aumento da resistência a fadiga (LAGHI AND TOBIN, 2003).

Estes resultados corroboram com os encontrados por Soares e colaboradores (2010) que também demonstraram um déficit da musculatura inspiratória com manutenção do IRF. Entretanto, o trabalho citado incluía em sua população outras Pneumotapias, como Bronqu岸tasia, Asma, Fibrose Pulmonar, e não somente DPOC. Além disso, utilizaram o manuvacuômetro para a avaliação da pressão inspiratória máxima e IRF, enquanto este trabalho utilizou o KH2. Outra diferença é que houve a comparação dos pneumopatas com um grupo controle de indivíduos saudáveis, enquanto o presente trabalho utilizou valores preditos já bem estabelecidos na literatura, que levam em consideração sexo e idade.

O presente estudo ainda analisou a relação da força muscular inspiratória com o perfil clínico dos DPOC estudados e, assim como Barreiro e Gea (2015), observou-se que a pressão inspiratória máxima não se correlacionou significativamente com a Classificação GOLD de risco

de exarberções. Porém, estes autores, diferente deste trabalho, encontrou relação significativa com grau de obstrução e sensação de dispneia.

A disfunção muscular na DPOC não compromete apenas a musculatura ventilatória, mas também a periférica, sendo encontrado neste estudo uma redução desta força em 75% dos avaliados. Embora, a prevalência de fraqueza periférica já esteja bem elucidada na literatura, seja esta avaliada pelo teste de preensão palmar ou pela força de quadríceps, sua associação com variáveis relacionados ao prognóstico (funcionalidade, gravidade da DPOC, exacerbações, etc) ainda se demonstram controversas (LEE et al., 2017)

Kovarik e colaboradores (2017), demonstraram um decréscimo de 15% de força periférica, avaliada pela Hand Grip, quando comparado ao grupo controle. Além disso, estes autores, assim como Lee e colaboradores (2017), não encontraram correlação significativa com grau de obstrução da DPOC, corroborando com os resultados encontrados no presente trabalho.

Alguns estudos trazem a força periférica avaliada através do teste em quadríceps, sendo encontrado uma fraqueza de 32% e 33% dos pacientes com DPOC do Reino Unido e Holanda. Além disso, foi encontrado, neste mesmo estudo, correlação significativa e positiva com grau de obstrução, classificado pela GOLD, e com escore de dispneia MRC, demonstrando que pacientes nos estágios GOLD 1 e 2, ou com escore de dispneia MRC de 1 ou 2, tinha fraqueza do quadríceps 28% e 26%, respectivamente, entretanto, estes valores subiram para 38% no estágio 4 da GOLD e para 43% em pacientes com escore MRC de 4 ou 5. (SEYMOUR et al., 2010).

Soares e colaboradores (2010) também encontraram uma maior prevalência de fraqueza periférica, avaliada pelo Hand Grip, no grupo de pneumopatas quando comparado ao grupo controle. Além disso, evidenciou uma associação positiva e significativa do Hand Grip com a pressão inspiratória máxima que reflete a força da musculatura respiratória, o que diverge do presente trabalho, que demonstrou uma associação positiva, porém não significativa, entre estas variáveis.

Quando correlacionado Hand Grip e funcionalidade, avaliada pelo TC6, este trabalho encontrou correlação positiva, porém não significativa, diferindo da literatura que demonstraram esta associação significativa (KOVARIK et al., 2017; CORTOPASSI et al., 2015).

Apesar da prevalência de fraqueza muscular periférica já está bem elucidada na literatura, como já descrito, observa-se a grande divergência quanto a porcentagem desta prevalência. Isto se deve, provavelmente, a grande diferença metodológica entre os estudos publicados e o perfil populacional. Entretanto, vale a pena ressaltar a importância desta perda de força periférica na população deste trabalho já que a mesma se mostrou bem maior que nos

trabalhos encontrados na literatura. Além disso, Burtin e colaboradores (2016), demonstram correlação entre grau de força avaliada pelo Hand Grip e aumento do risco de morte, ressaltando ainda mais a importância deste achado para os doentes estudados.

A DPOC é frequentemente associada ao comprometimento da tolerância ao exercício. Cerca de 51% dos pacientes têm uma capacidade limitada de atividade normal, o que muitas vezes degrada ainda mais a capacidade de exercício, criando um círculo vicioso. O teste de esforço é altamente recomendado para avaliar as funções e limitações individualizadas de um paciente, sendo o TC6 um poderoso indicador de prognóstico em pacientes com DPOC (HO AND MAA, 2016).

O presente estudo demonstrou que 92,6% dos pacientes DPOC avaliados apresentaram capacidade funcional limitada quando avaliados pelo TC6. Além disso, foi encontrada correlação significativa entre o teste de caminhada com a classificação GOLD, evidenciando que quanto menor o valor percorrido no TC6 maior o risco de exacerbações.

Estes achados corroboram com a literatura, visto que esta evidencia que o pior desempenho no TC6, descrito pela distância percorrida, está associado a aumento da mortalidade e maior número de hospitalização e exacerbação (AARLI et al., 2017; CELLI et al., 2016; ANDRIANOPOULOS et al., 2015).

Foi demonstrado ainda, por Aarli e colaboradores, que o desempenho no TC6 foi inferior nos pacientes com pior grau de obstrução, sendo a mortalidade significativamente maior nestes pacientes. Este resultado, porém, diferente do presente trabalho que não encontrou diferença significativa em TC6 e grau de obstrução na DPOC.

Além da distância de caminhada no TC6 outras variáveis como velocidade média de caminhada, dessaturação de oxigênio induzida pelo exercício físico e paradas não intencionais podem ser úteis para a predição de mortalidade e hospitalização em pacientes com DPOC (ANDRIANOPOULOS et al., 2015).

A literatura também evidencia correlação negativa e significativa entre distância percorrida no TC6 e perfil inflamatório, demonstrando que quanto maior o PCR pior o desempenho no teste de caminhada (FERMONT et al., 2019; TUDORACHE et al., 2015), diferindo do resultado encontrado neste trabalho que demonstrou correlação negativa entre estas variáveis, porém, não significativa.

Como já discutido e evidenciado neste estudo, na DPOC se tem redução da força muscular respiratória e periférica. Desta forma, Singer e colaboradores (2011) objetivaram quantificar o impacto da força respiratória e de quadríceps na capacidade de exercícios, evidenciando que a fraqueza muscular está associada a uma diminuição na performance no

TC6. Wolpat e colaboradores (2017) destacaram o impacto da fraqueza muscular inspiratória na redução da capacidade funcional, avaliada pelo TC6, devido ao consequente déficit de captação de oxigênio.

Embora a literatura evidencie impacto relevante da força muscular respiratória e periférica na performance dos DPOC no TC6, o presente trabalho não encontrou associação significativa entre estas variáveis. Foi observada associação significativa e positiva entre distância percorrida no TC6 e pico de fluxo, volume e potência avaliados pelo KH2 no teste incremental. Entretanto, por se tratar de um dispositivo novo não foram encontrados trabalhos na literatura utilizando estas variáveis e que correlacionassem desempenho no TC6 com *endurance* da musculatura respiratória.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados, podemos concluir que houve uma prevalência acentuada de fraqueza respiratória e periférica, com impacto importante na capacidade funcional e tolerância ao exercício destes pacientes. Além disso, foi evidenciado um importante aumento da PCR basal nos pacientes estudados, entretanto, a hipótese primária deste trabalho foi nula, visto que não se demonstrou correlação significativa quando entre perfil inflamatório, avaliado pela PCR, com força muscular respiratória, periférica e capacidade funcional.

Outro achado relevante foi a associação positiva e significativa do teste de caminhada de 6 minutos com a classificação de risco da GOLD, demonstrando que os pacientes que caminham menos possuem maior risco de exacerbações e, conseqüentemente, hospitalização.

Acredita-se que o número reduzido da população estudada possa ter contribuído para os resultados negativos frente a hipótese primária deste trabalho. Além disso, sabe-se que a PCR é uma variável inespecífica para pedir processo inflamatório sistêmico, visto que a mesma pode sofrer influência de vários outros fatores. Desta forma, sugere-se a realização de novos trabalhos com uma maior população e com outros marcadores inflamatórios sistêmicos e específicos, visto a importância do tema e sua escassez na literatura.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR F.J.B.; FERREIRA-JÚNIOR, M.; SALES, M.M. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**. V.59, n.1, p. 85-92, 2013.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v.166, n. 1, p. 111-117, 2002.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**., v.152, p.S77-S121, 1995.
- ALTER, A.; ABOUSSOUAN, L.S.; MIRELES-CABODEVILA, E. Neuromuscular weakness in chronic obstructive pulmonary disease: chest wall, diaphragm, and peripheral muscle contributions. **Curr Opin Pulm Med.**, v. 23, n.2, p. 129-138, 2017.
- ALI, N.A. OBRIEN, J.M.; HOFFMANN, S.P. et al. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. **Am J Respir Crit Care Med**., v.178, n.3, p.261-268, 2018.
- ANDRIANOPOULOS, V.; WOUTERS, F.M.E.; PINTO-PLATA, V.M. et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. **Respiratory Medicine**, v.109, p. 1138-1146, 2015.
- AARLI, B.B.; CALVERLEY, P.M.A; LJENSEN, R. et al. The association of tidal EFLwith exercise performance, exacerbations, and death in COPD. **International Journal of COPD**, v.12, p. 2179–2188, 2017.
- BASSO VANELLI, R.P.; LORENZO, V.A.P.; RAMALHO, M. et al. Reproducibility of inspiratory muscle endurance testing using PowerBreathe for COPD patients. **Physiother Res Int.**, v.23, p. 1- 6, 2017.
- BOHANNON, R. W.; PEOLSSON, A.; MASSY-WESTROPP, N. et al. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. **Physiotherapy**., n. 92, p. 11–15, 2006.
- BARREIRO, E; GEA, J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. **Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v.12, n.4, p.413-426, 2015.
- BARNES, P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Allergy Clin Immunol.**, v. 138, n. 1, p. 16-27, 2016.
- BONE, A.E.; HEPGUL, N.; KON, S. et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. **Chronic Respiratory Disease**, v. 14, n.1, p. 85–99, 2017.

- BOHANNON, R.W.; PEOLSSON, A.; MASSY-WESTROPP, N. et al. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. **Physiotherapy**, v.92, n.1, p.11-15, 2006.
- BURTIN, C.; TER RIET, G.; PUHAN, M.A. et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis. **Thorax**, v.71, p. 86–87, 2016.
- BYUN, M.K.; CHO, E.N.; CHANG, J. et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. **International Journal of COPD**, v.12, p. 669–675, 2017.
- CAMPBELL, P.T.; CAMPBELL, K.L.; WENER, M.H.; WOOD, B.L.; POTTER, J.D.; MCTIERNAN, A.; ULRICH, C.M. A Yearlong Exercise Intervention Decreases CRP among Obese Postmenopausal Women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 2008.
- CARAMORI, G; CASOLARI, P.; BARCZYK, A. et al. COPD immunopathology. **Semin Immunopathol**, v. 38, p. 497- 515, 2016.
- CASABURI, R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **Med Sci Sports Exerc**, v.33, n. 7, p. 662- 670, 2001.
- CHANG, A.T.; BOOTS, R.J.; BROWN, M.G. et al. Reduced Inspiratory Muscle Endurance Following Successful Weaning From Prolonged Mechanical Ventilation. **CHEST**, v.128, n.2, p. 553-559, 2005.
- CELLI, B.; TETZLAFF, K.; CRINER, G. et al.: The 6-Minute-Walk Test: A COPD Stratification Tool. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 194, n.12, p. 1483–1493, 2016.
- CORONELL, C.; OROZCO-LEVI, M.; MENDEZ, R. et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. **Eur Respir J**, v. 24, n.1, p. 129-136, 2004.
- CORTOPASSI, F.; BARTOLOME, C.; DIVO, M.; PINTO-PLATA, V. Longitudinal changes in hand grip strength, hyperinflation and 6-minute walk distance in COPD patients and a control group. **CHEST**, v.122, n.2, p. 1-24, 2017.
- DAHL, M.D.; VESTBO, J.; ZACHO, J. et al. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach. **Thorax**, v.66, p.197-204, 2011.
- DOURADO, V.Z. **Exercício físico aplicada à reabilitação pulmonar: princípios fisiológicos, prescrição e avaliação de resultados**. São Paulo: Revinter, 2011.
- DOURADO, V.Z.; VIDOTTO, M.C.; GUERRA, R.L. Equações de referência para os testes de caminhada de campo em adultos saudáveis. **J.Bras Pneumol**, v. 37, n.5, p.607-614, 2011.
- FERMONT, J.M.; MASCONI, K.L.; JENSEN, M.J. et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. **Thorax**, n. 74, p. 439 – 446, 2019.

FERRARI, R.; CARAM, L.M.O.; FAGANELLO, M.M. et al. Relation between systemic inflammatory markers, peripheral muscle mass, and strength in limb muscles in stable COPD patients. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 1553- 1558, 2015.

FERREIRA, M.A.P.; MOREIRA, L.B.; KRUG, B.C. et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Ministério da Saúde, portaria SAS/MS no 609, de 2013.

FORMIGA, M.F.; VITAL, I.; URDANETA, G. et al. Higher serum levels of systemic inflammatory markers are linked to greater inspiratory muscle dysfunction in COPD. **Clin Respir J.**, v. 13, n. 4, p. 247-255, 2019.

GAYAN-RAMIREZ, G.; DECRAMER, M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. **J Appl Physiol** , v. 114, n. 9, p. 1291-1299, 2013.
 GOSSELINK, R.; TROOSTERS, T.; DECRAMER, M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, n.3, p. 976-980, 1996.

HAMILTON, A.L.; KILLIAN, K.J.; SUMMERS, E. et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.152, n.6, p.2021-2031, 1995.

HO, C.F.; MAA, S.H. Application of the 6-Minute Walking Test and Shuttle Walking Test in the Exercise Tests of Patients With COPD. **Hu Li Za Zhi.**, v. 63, n. 4, p. 107-115, 2016.

HOLLAND, A.E.; SPRUIT, M.A.; TROOSTERS, T. et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: field: walking tests in chronic respiratory disease. **Eur Respir J.**, v.44, n.6, p.1428-46, 2014.

JONES, S.E.; MADDOCKS, M.; KON, S.S.C. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. **Thorax** , v. 0, p.1-6, 2015.

KANG, H.K.; KIM, K.; LEE, H. et al. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients. **International Journal of COPD**, v. 11, p. 3137–3143, 2016.

KOVARIK, M.; JOSKOVA, V.; PATKOVA, A. et al. Hand grip endurance test relates to clinical state and prognosis in COPD patients better than 6-minute walk test distance. **International Journal of COPD**, v.12, p. 3429–3435, 2017.

LAGHI, F.; TOBIN, M.J. Disorders of the Respiratory Muscles. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 168, p. 10–48, 2003.

LEE, S.H.; KIM, S.J.; HAN, Y. et al. Hand grip strength and chronic obstructive pulmonary disease in Korea: an analysis in KNHANESVI. **International Journal of COPD**, v. 12, p. 2313–2321, 2017.

- LEUZZIL, G.; GALEONE, C.; TAVERNA, F. et al. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. **Eur Respir Ver.**, n. 26, p.1-14, 2017.
- MALTAIS, F.; DECRAMER, M.; CASABURI, R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v.189, p. e15-e62, 2014.
- MAYER, L.E.; BONA, K.S.; ABDALLA, F.H. et al. Perspectivas laboratoriais na avaliação da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, n. 4, p. 149-61, 2010.
- MILAČIĆ, N.; MILAČIĆ, B.; MILOJKOVIĆ, M. et al. Correlation of C-Reactive Protein and COPD severity. **Acta Clin Croat**, v. 55, n. 1, p. 41-48, 2016.
- MONTES DE OCA, M.; VARELA, M.V.L.; ACUÑA, A. et al. Diretriz Brasileira para Manejo da DPOC. **Sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia**, v.30S5 p. 111-114, 2016.
- MONTES DE OCA, M.; TORRES, S.H.; DE SANCTIS, J. et al. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. **Eur Respir J.**, v.26, n. 3, p.290-297, 2005.
- MOY, L.M.; TEYLAN, M.; NICOLE A. et al. Daily Step Count Is Associated With Plasma C-Reactive Protein and IL-6 in a US Cohort With COPD. **CHEST**, v.145, n. 3, p. 542–550, 2014.
- NEDER JA, ANDREONI S, LERARIO MC, NERY LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res.** 1999, 32(6):719–727.
- PESSOA, C.L.C; PESSOA, R.S; Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. **Pulmao RJ - Atualizacoes Tematicas**, v.1; n.1, p.7-12, 2009.
- POLKEY, M.I.; MOXHAM, J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Med.**, v. 6, p. 190-196, 2006.
- RABINOVICH, R.A.; ARDITE, E.; TROOSTERS, T. et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.164, n. 7, p.1114-1118, 2001.
- RIES, A.L.; BAULDOFF, G.S.; CARLIN, B.W. et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest.**, v.131, n.5S, p.4-42, 2007.
- SEYMOUR, J.M.; SPRUIT, M.A.; HOPKINSON, N.S. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. **Eur Respir J**, v. 36, n. 1, p. 81-88, 2010.

SILVA, D.R.; GAZZANA, M.B.; KNORST, M.M. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 1721-1725, 2015.

SINGER, J.; YELIN, E.H.; KATZ, P.P. et al. Respiratory and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity and lower extremity function. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v.31, p.111-119, 2011.

SHIELDS, G.S.; COISSI, G.S.; JIMENEZ-ROYO, P. et al. Bioenergetics and intermuscular fat in chronic obstructive pulmonary disease-associated quadriceps weakness. **Muscle Nerve.**, v.51, n. 2, p.214-121, 2015.

SOARES, C.E.N.; ALMEIDA, P. B.; TRAVASSOS, E.F. et al. Avaliação muscular respiratória e de membros superiores em pneumopatas. **ASSOBRAFIR Ciência**, v.1, n.1, 35-46, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Consenso de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Jornal de Pneumologia**, v.30S, p.1-42, 2004.

TONET, A.C.; NÓBREGA, O.T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 11, n. 2, p. 259-273, 2008.

TUDORACHE, E.; OANCEA, C.; AVRAM, C. et al. Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of COPD**, v. 10, p.1847–1852, 2015.

YENDE, S.; WATERER, G.W.; TOLLEY, E.A. et al. Inflammatory markers are associated with ventilator limitation and muscle dysfunction on obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. **Thorax**, v.61, n.1, p. 10-16, 2006.

WOLPAT, A; LIMA, F.V; SILVA, F.M. et al. Association between inspiratory muscle weakness and slowed oxygen uptake kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Appl Physiol Nutr Metab.**, v. 42, n.12, p.1239-1246, 2017.

ZUO, L.I; FENG, H.E.; GEORGIANNA, G.S. et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.**, v.307, p. 205–218, 2014.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
MESTRADO DE BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE - LIKA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Correlação entre fraqueza muscular respiratória e periférica com o perfil inflamatório de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)** que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Thamara Cunha Nascimento Amaral, residente na Avenida Engenheiro Domingos Ferreira, 4190, apt 403 - CEP: 21052-040; Telefone (99851-0008) e email (thamara.c.n.amaral@gmail.com). Esta pesquisa está sob a orientação de Eduardo Eriko Tenório de França Telefone: (98877-5859), e-mail (edueriko@hotmail.com).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubricue as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Os músculos respiratórios e os do restante do corpo estão significativamente mais fracos na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e isso se relaciona diretamente com a intensidade dos sintomas respiratórios e capacidade de realização de exercícios e atividades do dia a dia. Esta fraqueza está ligada a várias causas, dentre eles, remédios para controlar a doença, desnutrição, mecanismo de defesas do nosso organismo e a própria falta de exercícios. Portanto, este estudo se propõe a avaliar a relação entre esta fraqueza muscular e a atuação do nosso sistema imunológico, já que sabemos que existe esta relação, mas esta não está bem esclarecida neste tipo de doença.

Os participantes realizaram um teste de respiração que avaliará a força e resistência dos músculos respiratórios. Também realizaram um teste de caminhada. Além disso serão submetidos a uma coleta de 10ml de sangue – 1 colher das de sopa – por punção de veia do braço para análise do sistema de defesa do organismo. Estes testes e coleta de sangue serão realizados uma única vez.

Todos estes testes são seguros e apresentam riscos mínimos, como: cansaço muscular e discreto desconforto respiratório durante a realização das avaliações. A coleta de sangue será realizada por profissionais treinados, diminuindo os riscos de dor e complicações. Além disso, a responsável pela pesquisa está sempre atenta a qualquer sinal ou risco que possa sofrer o participante, interrompendo os testes e/ou coleta sempre que preciso a fim de preservar o participante.

Os benefícios estão relacionados com a possibilidade de comprovar a eficácia de um instrumento seguro e capaz de avaliar e diagnosticar fraqueza dos músculos respiratórios, além de permitir compreender a relação que existe entre fraqueza muscular e sistema imunológico. Através da participação no estudo, o senhor será informado sobre sua função respiratória, funcionalidade, força e falta de ar, sendo orientado, quando necessário, a procura de ajuda de profissionais que permitirão

melhora das disfunções, aumento da tolerância ao exercício e atividades do dia a dia, refletindo assim, na qualidade de vida.

Caso o (a) Sr. (a) deseje participar deste estudo os seus direitos são:

1. Garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta;
2. Liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si;
3. Garantia de privacidade à sua identidade e do sigilo de suas informações;
4. Garantia de que os gastos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa;
5. Garantia de que caso haja algum dano ao sujeito, os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição responsável.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (avaliações e questionários), ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora Thamara Cunha Nascimento Amaral, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

Thamara Cunha Nascimento Amaral
(pesquisador responsável)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Correlação entre fraqueza muscular respiratória e periférica com o perfil inflamatório de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento fisioterapêutico.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO B – FICHA DE AVALIAÇÃO

P

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTILATÓRIA, FORÇA PERIFÉRICA E FUNCIONALIDADE

Nome:

Idade:

Data de Nascimento:

Peso:

Altura:

AVALIAÇÃO GERAL

Escala de dispneia (Medical Research Council (MRC)):

Grau	Características
0	Sem dispneia, a não ser com exercício extenuante
1	Falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira leve
2	Anda mais devagar que a pessoa da mesma idade no plano devido a falta de ar ou tem que parar para respirar
3	Para respirar após andar uma quadra (90 a 120 m) ou após poucos minutos no plano
4	Muito cansado para sair de casa ou se vestir

AVALIAÇÃO VENTILATÓRIA:

Espirometria em anexo: () Sim () Não

Pi max Predita (formula de Neder):

Pimáx	
Mulheres	110,4 - (0,49 x idade)
Homens	155,3 - (0,80 x idade)

MIP:

	Antes	Depois
FC		
SpO2		
Borg dispneia		

	1ª tentativa	2ª tentativa	3ª tentativa
S-Index:			

	Antes	Depois
FC		
Sp02		
Borg dispneia		

	1ª tentativa	2ª tentativa	3ª tentativa

Teste de endurance:

	Antes	Depois
FC		
Sp02		
Borg dispneia		
MIP		

	Carga	FC	Sp02	Tempo
10				
20				
30				
40				
50				
60				
70				
80				
90				
100				

Tempo final:	Carga Final:
---------------------	---------------------

AVALIAÇÃO DE FORÇA PERIFÉRICA

Força de prensão palmar (hand grip):

1ª tentativa		2ª tentativa		3ª tentativa	
D	E	D	E	D	E

TESTE DE FUNCIONALIDADE

Teste de caminhada de 6 minutos

Houve necessidade de parar durante o teste? () sim () não

Quantas vezes e por quanto tempo:

	Antes	Depois
FC		
FR		
PA		
SpO2		
Borg dispneia		
Borg força		

	Voltas	FC	SpO2		Voltas	FC	SpO2
30				420			
60				450			
90				480			
120				510			
150				540			
180				570			
210				600			
240				630			
270				660			
300				690			
330				720			
360				750			
390				780			

Distância percorrida:

Distancia predita:

$TC_{6min} = 299,296 - (2,728 \times \text{idade}(\text{anos})) - (2,160 \times \text{peso}(\text{Kg})) + (361,731 \times \text{altura}(\text{m})) + (56,386 \times \text{gênero})$

0= feminino e 1= masculino

% do predito: