

Pró-Reitoria de Ensino e de Pesquisa e Extensão
Programa De Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação
Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

ÁDREA LEAL DA HORA

ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA COM
FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E NÍVEIS SÉRICOS
DE VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA

RIO DE JANEIRO – RJ

2017

ÁDREA LEAL DA HORA

ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA COM
FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E NÍVEIS SÉRICOS
DE VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da
Reabilitação do Centro Universitário
Augusto Motta como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, na linha de
pesquisa: Avaliação Funcional em
Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES.

RIO DE JANEIRO – RJ
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas UNISUAM

616.24 Hora, Ádrea Leal da
H811a Associação da função muscular periférica com função pulmonar, qualidade de vida e níveis séricos de vitamina D em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Ádrea Leal da Hora. - Rio de Janeiro, 2017.
107p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2017.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). 2. Dinamometria isocinética.
3. Disfunção muscular. 4. Vitamina D. 5. Qualidade de vida. I. Título.

CDD 22 ed.

ÁDREA LEAL DA HORA

ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA COM
FUNÇÃO PULMONAR, QUALIDADE DE VIDA E NÍVEIS SÉRICOS
DE VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da
Reabilitação do Centro Universitário
Augusto Motta como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, na linha de
pesquisa: Avaliação Funcional em
Reabilitação.

Aprovada em 07 de junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: _____

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. FERNANDO SILVA GUIMARÃES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. THIAGO LEMOS DE CARVALHO
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. ALVARO CAMILO DIAS FARIA
UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

Rio de Janeiro
2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais:

Dinair Leal da Hora, por ser a fonte inspiradora que me levou a desejar produzir
Ciência e almejar a vida acadêmica, e

Benedito da Hora Filho, por seu investimento e fé na minha capacidade.

Sem vocês, nada disso faria sentido em minha vida!

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador Dr. **Agnaldo José Lopes**, por sua dedicação, competência e onipresença ao longo desta jornada. Obrigada por me fazer querer seguir adiante.

À minha irmã **Eloisa Leal** e minha filha **Jade da Hora**, pelo apoio incondicional e, especialmente, pelo suporte com a Informática. E à outra irmã, **Cássia da Hora**, agradeço o suporte emocional.

Aos amigos **Renata Dargains** e **Evaldo Mello**, pela amizade, pela confiança e por estarem sempre presentes, mesmo quando não estive.

Aos **professores** do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciência da Reabilitação da UNISUAM, pela transmissão de todo o conhecimento que possibilita uma formação baseada na excelência.

Ao colega fisioterapeuta **Maurício Soares**, por ter disponibilizado sua expertise e seu tempo para viabilizar as coletas no CEFAN. Sua contribuição foi vital para a realização deste trabalho.

Aos meus **colegas de pesquisa**, por dividirem os ônus, as dificuldades e vitórias ao longo de todo o processo.

A cada um dos meus **colegas de plantão** que se disponibilizaram a me ajudar na organização do meu tempo e, assim, tornar possível a execução do Mestrado.

Aos **pacientes** participantes da pesquisa. Muito obrigada!

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade comum, que se caracteriza pela limitação ao fluxo aéreo e se manifesta inicialmente através de dispneia, tosse e produção de secreção. Está entre as principais causas de mortalidade e morbidade no âmbito global e representa um alto impacto econômico e social que tende a crescer. Historicamente, sempre houve maior prevalência da DPOC entre os homens; entretanto, nas duas últimas décadas, o número de mulheres com DPOC tem sido maior na maioria dos grupos etários. Os estágios da doença são definidos através de índices espirométricos, associados à avaliação dos sintomas ou presença de dispneia e ao risco de exacerbações. Efeitos sistêmicos ocorrem a partir do agravamento da doença, como disfunção muscular respiratória e periférica, alterações nutricionais, ansiedade e depressão, que geralmente estão associadas a outras comorbidades, causam um decréscimo na qualidade de vida (QV) e, conseqüentemente, elevam a taxa de mortalidade. O estudo da relação entre a função muscular periférica medida através da dinamometria isocinética do joelho de homens e mulheres, juntamente com a força de preensão palmar, mensurações de QV e níveis séricos de vitamina D é de interesse para o campo das Ciências da Reabilitação, uma vez que pode direcionar o desenvolvimento de novas estratégias empregadas no tratamento desses pacientes. **Objetivo:** Avaliar a força e resistência do quadríceps e isquiotibiais de acordo com o gênero e verificar a associação da função muscular de membros inferiores com qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), função pulmonar e níveis de 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D₃) em pacientes com DPOC. Neste estudo transversal foram incluídos 42 pacientes com DPOC (21 homens e 21 mulheres) e 42 controles saudáveis. A QVRS foi avaliada pelo *COPD Assessment Test* (CAT), *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) e *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Todos os pacientes realizaram os testes de função pulmonar e a dosagem sérica de 25(OH)D₃. A função muscular foi avaliada por meio da força de preensão palmar e da dinamometria isocinética do joelho. A maioria dos parâmetros isocinéticos mostrou diferenças entre homens e mulheres e seus respectivos controles, e as maiores diferenças foram observadas entre mulheres com DPOC e seus respectivos controles saudáveis. As correlações mais fortes ocorreram entre os parâmetros isocinéticos com SF36 - *physical component summary* (PCS), SGRQ e função pulmonar, especialmente na velocidade angular de 240°/s. Nessa velocidade, a relação agonista/antagonista correlacionou-se positivamente com SF36 PCS ($r = 0,65$), 25(OH)D₃ ($r = 0,76$) e volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) ($r = 0,65$), e negativamente com CAT ($r = -0,53$) e SGRQ ($r = -0,64$), todas com $P < 0,001$. Pacientes com DPOC têm uma diminuição da força e resistência musculares, sendo mais evidente nas mulheres. As relações entre função muscular, função pulmonar, QVRS e 25(OH)D₃ são mais marcantes quando a resistência e a relação isquiotibiais/quadríceps são testados.

Palavras-chave: DPOC; Dinamometria isocinética; Disfunção muscular; Vitamina D; Qualidade de vida

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease characterized by airflow limitation and manifests initially through dyspnea, cough, and secretion. It is among the leading causes of mortality and morbidity at the global level and represents a high economic and social impact that tends to grow. Historically, there has been a greater prevalence of COPD among men; however, in the last two decades, the number of women with COPD has been increasing in most age groups. Stages of the disease are defined as spirometric indexes associated with the evaluation of symptoms or the presence of dyspnea and the risk of exacerbations. Systemic effects occur from worsening of the disease, such as respiratory and peripheral muscle dysfunction, nutritional changes, anxiety and depression, which are usually associated with other comorbidities, causing a decrease in the quality of life (QoL) and, consequently, increase of the mortality rate. The study of the relation between the peripheral muscular function measured by the isokinetic dynamometry of the knee of men and women together with handgrip strength, QoL measurements and serum levels of vitamin D is of the interest to the field of Rehabilitation Sciences, once which may direct the development of new strategies employed in the treatment of these patients. **Objective:** To evaluate the strength and resistance of the quadriceps and hamstrings according to gender and to verify the association of lower limb muscle function with health-related quality of life (HRQL), pulmonary function and levels of 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) in COPD patients. This cross-sectional study included 42 patients with COPD (21 men and 21 women) and 42 healthy controls. The HRQL was evaluated by the COPD Assessment Test (CAT), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) and Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). All patients underwent lung function tests and serum 25(OH)D₃. Muscle function was assessed by means of the handgrip strength and the isokinetic dynamometer of the knee. **Results:** Most isokinetic parameters showed differences between men and women and their respective controls, and the greatest differences were observed among women with COPD and healthy controls. The strongest correlations occurred between the isokinetic parameters with SF36 - physical component summary (PCS), SGRQ and pulmonary function, especially at the 240°/s angular velocity. At this rate, the agonist/antagonist relationship was positively correlated with SF36 PCS ($r = 0.65$), 25(OH)D₃ ($r = 0.76$) and forced expiratory volume in one second (FEV₁) ($r = 0.65$), and negatively with CAT ($r = -0.53$) and SGRQ ($r = -0.64$), all with $P < 0.001$. COPD patients have decreased muscle strength and endurance, being more evident in women. The relationships between muscle function, lung function, HRQoL and 25(OH)D₃ are most striking when resistance and hamstring/quadriceps ratio are tested.

Keywords: COPD; Isokinetic dynamometer; Muscle dysfunction; Vitamin D; Quality of life

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH)₂	1,25-diidroxivitamina D
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
7-DHC	7-deidrocolesterol
ASHT	American Society of Hand Therapists
ATS	American Thoracic Society
AVD	Atividade de vida diária
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CEFAN	Centro de Educação Física Almirante Adalberto Nunes
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CO	Monóxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
CIVM	Contrações isométricas voluntárias máximas
DBP	Proteína ligadora da vitamina D
DM	Diabetes melito
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
FMP	Força muscular periférica
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
He	Hélio
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal

IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
Ln	Logaritmo natural
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MD	Mão dominante
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
MND	Mão não dominante
N₂	Nitrogênio
O₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão alveolar inicial
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PE_{máx}	Pressão expiratória máxima
PI_{máx}	Pressão inspiratória máxima
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey Saint</i>
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
STS	<i>Sit to stand tests</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6'	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TUG	<i>Timed up and go</i>
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VR Volume residual

UVB Ultravioleta B

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa mundial da probabilidade de morte por doença pulmonar obstrutiva crônica em homens de 50 a 74 anos, por país.	17
Figura 2. Avaliação combinada da DPOC através dos grupos ABCD.	22
Figura 3. Nova classificação integrada ABCD da DPOC.	23
Figura 4. Esquema da ação do tabagismo, resultando em disfunção muscular respiratória e periférica.	25
Figura 5. Fatores que influenciam na disfunção muscular respiratória e periférica na DPOC.	26
Figura 6. Fotobiossíntese da vitamina D.	33
Figura 7. Fluxograma do estudo – exames no HUPE/UERJ.	43
Figura 8. Fluxograma do estudo – exames no CEFAN.	44
Figura 9. Equipamento <i>Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems</i> (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, EUA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE-UERJ.	49
Figura 10. Dinamômetro isocinético computadorizado Biodex.	53
Figura 11. Dinamômetro de preensão manual.	54

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Classificação de gravidade da limitação ao fluxo aéreo na DPOC.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	15
1.2. Aspectos Epidemiológicos	16
1.3. Diagnóstico e Tratamento.....	18
1.4. Avaliação Global da DPOC.....	20
2. DISFUNÇÃO DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA NA DPOC	24
2.1. Disfunção Muscular Respiratória na DPOC.....	25
2.2. Disfunção Muscular Periférica na DPOC.....	28
3. A VITAMINA D E A DPOC	31
4. QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM DPOC	36
5. JUSTIFICATIVA.....	39
6. HIPÓTESE	41
7. OBJETIVOS	42
7.1. Geral	42
7.2. Específicos.....	42
8. MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
8.1. Locais de estudo	43
8.2. Tipo de estudo	44
8.3. Caracterização da amostra	44
8.4. Coleta de dados e materiais utilizados.....	45
8.4.1. Exame físico e medidas antropométricas	45
8.4.2. Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)	46
8.4.3. Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).....	46
8.4.4. Modified Medical Research Council (mMRC)	47
8.4.5. Questionário Internacional de atividade física versão curta (IPAQ).....	47
8.4.6. COPD Assessment Test (CAT)	48
8.4.7. Testes de função pulmonar	48
8.5. Coleta de amostra sanguínea para dosagem de vitamina D.....	51
8.6. Avaliação da musculatura periférica	51
8.6.1. Dinamometria isocinética	51
8.6.2. Handgrip	53
9. PROCEDIMENTOS.....	55
9.1. Amostra	55
9.2. Cálculo do tamanho amostral	55
10. ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
11. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	57
12. REFERÊNCIAS	58
13. PRODUÇÃO	63
13.1. Manuscrito 1 - Submetido à PHYSIOTHERAPY	63
Fig 1 (a).....	77

Fig 1 (b)	78
Fig 1 (c).....	78
14. CONCLUSÕES	88
15. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
16. APÊNDICES	90
APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	90
APÊNDICE 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-FUNCIONAL.....	92
17. ANEXOS	93
ANEXO 1. Questionário de qualidade de vida SF-36.....	93
ANEXO 2. Questionário Internacional de Atividade Física	97
(IPAQ – versão curta).....	97
ANEXO 3. Escala de dispneia da Medical Research Council - MRC	99
(versão em Português)	99
ANEXO 4. Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)	
.....	100
ANEXO 5. Teste de avaliação da DPOC (CAT) (Versão em português).....	103
ANEXO 6. Parecer de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP	104
ANEXO 7. Comprovante de submissão do manuscrito	107

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade comum, passível de prevenção e tratamento, que se caracteriza pela limitação ao fluxo aéreo (GOLD, 2017). Esta limitação geralmente é progressiva e está associada a uma inflamação crônica das vias aéreas e dos pulmões em resposta à exposição a gases ou partículas nocivas (GOLD, 2017).

A limitação crônica ao fluxo aéreo é causada por uma série de fatores, destacando-se a afecção dos brônquios (bronquite crônica), o envolvimento dos bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e a destruição do parênquima pulmonar (enfisema). A contribuição de cada fator varia de paciente para paciente. Além disso, a inflamação crônica promove alterações na estrutura pulmonar e favorece o estreitamento dos bronquíolos, o que acarreta diminuição da capacidade de retração elástica e reflete na perda da capacidade de manutenção da abertura das vias aéreas durante a expiração. O exame mais utilizado para identificar a limitação ao fluxo aéreo é a espirometria (GOLD, 2017).

A DPOC é uma doença que altera a estrutura e função pulmonares, com gravidade variável em cada indivíduo, causando um impacto em outros órgãos. Com isso, geram-se efeitos sistêmicos, como caquexia e disfunção muscular periférica, além de comorbidades associadas que, por sua vez, predispõem o paciente às exacerbações da doença. (CHOUDHURY et al., 2014; SANTOS et al., 2015). A doença cursa com exacerbação, que é caracterizada por uma condição aguda na deterioração dos sintomas, com grande impacto sobre a morbidade e mortalidade dos pacientes, sendo sua frequência relacionada com o rápido decréscimo da função pulmonar e impacto direto no estado de saúde (EJIOFOR et al., 2017). Com a progressão da doença, as alterações fisiopatológicas se agravam, resultando em sintomas cada vez mais limitantes que interferem nas atividades

de vida diárias (AVD) e promovendo um decréscimo na qualidade de vida (QV) dos pacientes (SANTOS et al., 2015).

1.2. Aspectos Epidemiológicos

A DPOC está entre as principais causas de mortalidade e morbidade no âmbito global e representa um alto impacto econômico e social com tendência de crescimento (GOLD, 2017). É a terceira causa de mortes nos Estados Unidos da América (EUA) e a causa principal de incapacidade (FULLER-THOMSON, 2016).

As exposições ao tabaco e aos poluentes ambientais (como resultantes da queima da madeira e combustíveis de biomassa), associadas às variações climáticas, são fatores que contribuem para o aumento substancial das afecções respiratórias em todo o mundo (GOLD, 2017; RABAHI, 2013). Do mesmo modo, a morbidade da DPOC pode ser potencializada por outras co-morbidades crônicas como doenças cardiovasculares, alterações musculoesqueléticas, diabetes melito (DM) e neoplasias, que contribuem negativamente sobre o estado de saúde e QV do paciente e, ainda, interferem no tratamento (GOLD, 2017).

Uma atualização em 2010 da Global Burden of Disease, que analisou as maiores estimativas mundiais sobre doenças respiratórias, chegou ao número estimado de que 328 milhões de pessoas ao redor do mundo são portadoras de DPOC, sendo 168 milhões de homens e 160 milhões de mulheres (LÓPEZ-CAMPOS et al., 2015). Mesmo com a diminuição nas taxas de tabagismo, melhorias no saneamento e na QV, e maior disponibilidade de medicações, o número de mortes por DPOC tende a aumentar,

especialmente em países africanos e na Índia, conforme representado no mapa mundial da probabilidade de morte por DPOC (**Figura 1**) (LÓPEZ-CAMPOS et al., 2015).

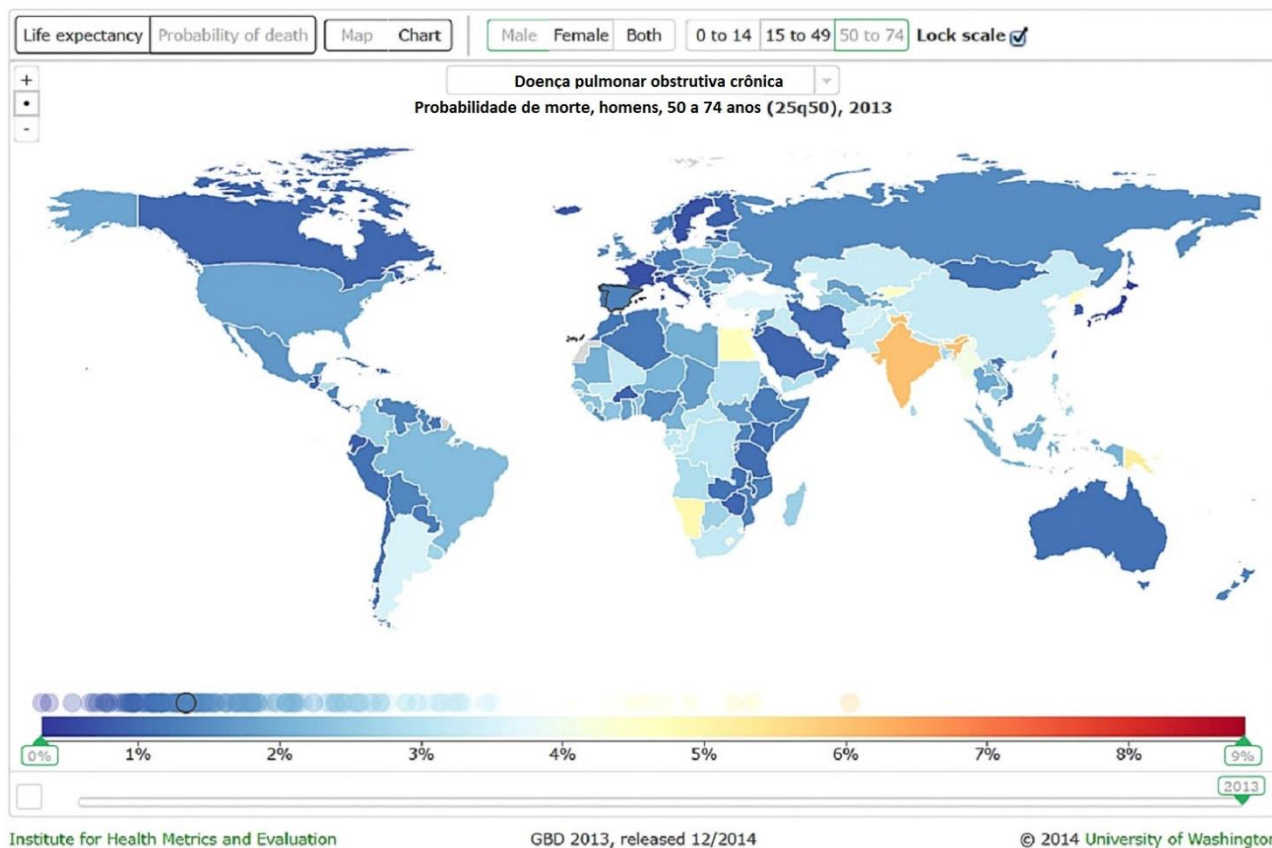


Figura 1. Mapa mundial da probabilidade de morte por doença pulmonar obstrutiva crônica em homens de 50 a 74 anos, por país. Instituto de Métricas de Saúde e Avaliação (IHME). Esperança de vida e probabilidade de morte. IHME, Universidade de Washington, Seattle, WA, 2014. Disponível a partir de URL: <http://vizhub.healthdata.org/le/> (Acessado em 07/09/15).

O Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), um estudo transversal de base populacional realizado em cinco capitais da América Latina encontrou, através da aplicação de um questionário e da realização de espirometria, uma prevalência de DPOC de 18% nos homens e de 14% nas mulheres na cidade de São Paulo. Isto representa uma estimativa entre 5 e 6 milhões de brasileiros com DPOC (RABAHI, 2013).

Historicamente, sempre houve maior prevalência da DPOC entre os homens. Entretanto, nas duas últimas décadas, o número de mulheres com DPOC tem sido maior na maioria dos grupos etários (RABAHI, 2013; FULLER-THOMSON, 2016). Diversos

trabalhos sugerem que as mulheres são mais suscetíveis à fumaça de cigarro e, portanto, mais propensas ao desenvolvimento precoce da DPOC, além de apresentarem maior declínio da função pulmonar que os homens (AUSIN et al., 2016).

Em 2013, a prevalência da DPOC no Brasil já era elevada, com gastos aproximados de U\$ 6.300.00 e tempo de internação hospitalar médio de 8,18 dias, menor apenas do que os pacientes portadores de doença renal crônica (9,51 dias) (AZAMBUJA et al., 2013). De acordo com RABAHI (2013), a DPOC é a terceira causa de morte no Brasil dentre as doenças não transmissíveis, sendo responsável por aproximadamente 40.000 óbitos por ano. Além disso, o impacto financeiro da DPOC sobre o Sistema Único de Saúde (SUS), em 2011 – 103 milhões de reais –, foi superior ao do infarto agudo do miocárdio e da hipertensão arterial e equivalente ao do DM.

1.3. Diagnóstico e Tratamento

A DPOC apresenta como manifestações características a dispneia, a tosse e a produção de secreção, que são progressivas e geralmente precedem o aparecimento da limitação ao fluxo aéreo por muito tempo (GOLD, 2017). De um modo geral, a decisão de procurar ajuda médica costuma ser determinada pelo impacto de um sintoma nas AVD do paciente. Um indivíduo pode procurar atenção médica por causa de sintomas crônicos ou por causa de uma primeira exacerbação e, a partir daí, é possível identificar a presença da limitação ao fluxo aéreo (GOLD, 2017). Assim, indivíduos com quadro de dispneia, tosse crônica, produção de secreção e histórico de exposição aos fatores de risco devem ser considerados propensos ao diagnóstico de DPOC, que deve ser confirmado através da espirometria cuja razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) $<0,70$ do predito, após o uso de broncodilatador, confirma a presença de obstrução persistente e, portanto, de DPOC (GOLD, 2017).

O exame físico geralmente não contribui para o diagnóstico precoce de DPOC. Porém, nos pacientes com doença mais grave, este pode revelar diminuição dos sons respiratórios à ausculta, com diminuição do murmúrio vesicular e presença de sibilos e roncosp. Além disso, a hiperinsuflação pode ser sugerida pela presença de um ‘tórax em barril’. O uso da musculatura acessória e a perda de peso normalmente indicam doença mais avançada (CHICK et al., 2010).

A primeira ação do tratamento para a DPOC traduz-se em interromper o hábito de fumar. A dependência do tabaco é uma condição crônica, que inspira tratamento prolongado e contínuo, abrangendo intervenções medicamentosas através de fármacos para reposição de nicotina (adesivos, gomas de mascar e outros) e medicamentos de ação no sistema nervoso central (como, por exemplo, a Bupropiona) (II CONSENSO BRASILEIRO DPOC, 2004), associadas a medidas socioeducativas (GOLD, 2017).

O tratamento medicamentoso tem como objetivo amenizar os sintomas da DPOC, reduzir o número e gravidade dos episódios de agudização da doença (e consequentemente otimizar a condição clínica), promover maior tolerância ao exercício e atuar na melhoria da QV destes pacientes. Atualmente, a terapia farmacológica disponível não impede o declínio da função pulmonar a longo prazo. Cada intervenção deve ser específica, individual e considerar a intensidade dos sintomas, possibilidade de exacerbação, acesso ao medicamento e motivação do paciente (GOLD, 2017).

A reabilitação pulmonar é classificada como terapia não farmacológica, juntamente com o apoio educacional e o suporte nutricional. Em alguns casos, são necessários a oxigenoterapia e o suporte ventilatório mecânico (invasivo ou não invasivo). Finalmente, existem os tratamentos cirúrgicos, com objetivos variados, como a cirurgia de redução do volume pulmonar, o transplante e a bulectomia (GOLD, 2015).

1.4. Avaliação Global da DPOC

A DPOC deve ser globalmente avaliada com os objetivos de verificar o nível de limitação ao fluxo aéreo, seu impacto sobre a saúde dos pacientes e o risco de futuros eventos (como exacerbações, admissões hospitalares e morte), a fim de guiar as intervenções terapêuticas (GOLD, 2017). Para alcançar esses objetivos, deve-se analisar separadamente os seguintes aspectos da doença:

- presença e gravidade de anormalidades espirométrica;
- apresentação atual e intensidade dos sintomas;
- história de exacerbação e os riscos futuros;
- presença de comorbidades (GOLD, 2017).

O diagnóstico espirométrico da síndrome obstrutiva brônquica baseia-se na redução da relação VEF_1/CVF e/ou da relação entre VEF_1 e capacidade vital (CV) resultante de uma manobra lenta. Entretanto, atualmente já se sabe que a utilização exclusiva da razão VEF_1/CVF ou VEF_1/CV pode resultar num diagnóstico falso-positivo em idosos não fumantes e falso-negativo em jovens fumantes, homens ou mulheres (BRUSASCO et al., 2015), gerando o risco de ocorrer um subdiagnóstico da DPOC (VESTBO, 2014). Já a diminuição dos valores do VEF_1 em relação aos valores previstos (VEF_1 % previsto) é utilizada para a classificação da gravidade da DPOC, seja isoladamente ou combinada com outros dados clínicos (BRUSASCO et al., 2015).

A classificação espirométrica (**Quadro 1**) da limitação ao fluxo aéreo é dividida em quatro classes, conforme segue: GOLD 1, leve; GOLD 2, moderada; GOLD 3, grave; e GOLD 4, muito grave (GOLD, 2017).

Quadro 1. Classificação de gravidade da limitação ao fluxo aéreo na DPOC.

VEF₁ PÓS-BRONCODILATADOR	
Em pacientes com VEF ₁ /CVF < 0,70:	
GOLD 1: Leve	VEF ₁ ≥ 80% do predito
GOLD 2: Moderada	50% ≤ VEF ₁ < 80% do predito
GOLD 3: Grave	30% ≤ VEF ₁ < 50% do predito
GOLD 4: Muito grave	VEF ₁ < 30% do predito

VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada;
 GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Fonte: GOLD, 2017.

Os pacientes classificados como GOLD 1 (doença leve) compõem a maioria dos casos de DPOC. Esses pacientes podem ser acompanhados por um clínico geral, sem a necessidade de encaminhamento a um especialista. Na doença moderada (GOLD 2), os pacientes apresentam redução da capacidade física, sendo a dispneia geralmente atribuída ao envelhecimento ou hábito sedentário. O clínico deve acompanhar esses pacientes, encaminhando ao especialista os casos em que a dúvida diagnóstica ou a resposta à terapêutica não ocorre como esperado. No GOLD 3 (doença grave), os pacientes apresentam sintomas respiratórios frequentes e repercussões sistêmicas da DPOC. Estes pacientes devem ser acompanhados por especialista devido à gravidade do quadro clínico. Quando a doença se torna muito grave (GOLD 4), os pacientes apresentam hipercapnia, sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita e dispneia que os incapacita de realizar as AVD necessárias à sustentação e higiene pessoais. É um estágio da doença que sugere mau prognóstico e deve ser acompanhado por especialistas (II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA, 2004).

O conceito de estadiamento baseado unicamente no VEF₁ é insuficiente, pois observa-se uma fraca correlação com os sintomas, os prejuízos ao estado de saúde e a

execução das AVD (GOLD, 2017; BRUSASCO, 2015). Por isso, tornou-se necessário o desenvolvimento de uma avaliação combinada da DPOC que considera a classificação espirométrica, os sintomas (avaliação com questionário *COPD Assessment Test* (CAT), o grau de dispneia (avaliação com questionário *Modified Medical Research Council* - mMRC) e o risco de exacerbações, estratificando os pacientes em quatro grupos (A, B, C e D), conforme esquematizado na **Figura 2** (GOLD, 2015).



Figura 2. Avaliação combinada da DPOC através dos grupos ABCD. GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC = Modified Medical Research Council; CAT = COPD Assessment Test. Fonte: www.gold.COPD.com

Em 2017, a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) propôs uma atualização na avaliação da DPOC, na qual separou os graus da espirometria (1 a 4), da classificação ABCD (**Figura 3**). Foi verificado que o VEF_1 segue sendo um importante marcador para definição das terapias não farmacológicas, como a cirurgia de redução do volume pulmonar ou o transplante pulmonar. Entretanto, perde a precisão para

a definição de outras opções terapêuticas, onde se faz necessária a avaliação dos sintomas e do risco de exacerbação (GOLD, 2017).

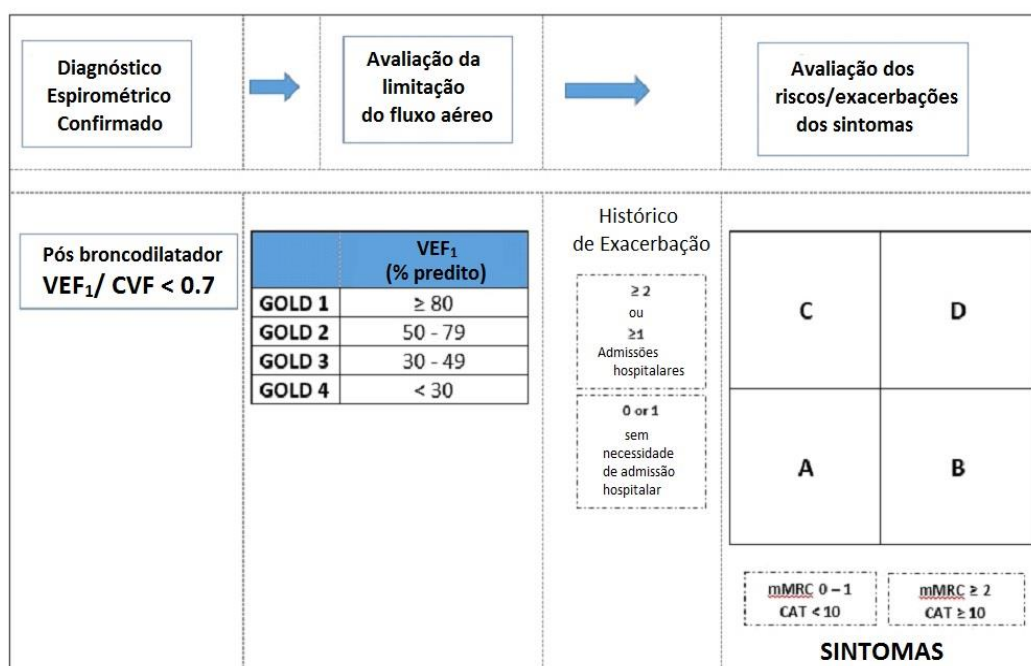


Figura 3. Nova classificação integrada ABCD da DPOC. GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC = Modified Medical Research Council; CAT = COPD Assessment Test. Adaptado de: <https://i0.wp.com/www.upinhealth.com/wp-content/uploads/2016/12>

2. DISFUNÇÃO DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA NA DPOC

A musculatura estriada possui como principais propriedades funcionais a força, que é a capacidade de produzir um esforço máximo, e a resistência, que é a capacidade de produzir um esforço submáximo através do tempo (GEA et al, 2015; MALTAIS et al., 2014; AUSÍN et al., 2016; EVANS et al., 2015; NELLESSEN et al., 2015). Força é definida como a capacidade de desenvolver um esforço contrátil máximo em curto tempo, sendo dependente da massa muscular (tamanho e densidade das fibras), comprimento do músculo em repouso, velocidade de encurtamento e padrão de recrutamento de unidades motoras. A resistência caracteriza-se como a capacidade de manter determinada carga por um período de tempo prolongado, estando relacionada com o consumo de oxigênio pelas fibras musculares (GEA et al., 2013; NYBERG et al., 2015). A disfunção muscular é caracterizada pela diminuição da força e/ou da resistência, promovendo perda da capacidade do músculo de realizar suas atividades fisiológicas, e pode ser expressa como fadiga (condição de incapacidade temporária, revertida com o descanso) ou fraqueza (prejuízo mais permanente da contratilidade muscular) (GEA et al, 2015).

Quando os músculos dos membros inferiores perdem sua funcionalidade, a locomoção fica prejudicada e, em caso de ocorrer com os membros superiores, as atividades simples do cotidiano tornam-se difíceis de executar. No caso dos músculos respiratórios, caso estes não estejam desempenhando suas funções, ocorrerá hipoventilação e, portanto, má distribuição do oxigênio, prejudicando o metabolismo aeróbio, alterando a homeostase ácido-base e, por fim, resultando na retenção de dióxido de carbono (GEA et al., 2015).

Na DPOC, a disfunção muscular é o resultado da interação entre vários fatores que, por sua vez, promovem alterações estruturais e funcionais no tecido contrátil. São muitas as consequências, tanto aos músculos respiratórios, necessários para a manutenção de uma ventilação alveolar adequada, quanto aos músculos periféricos, responsáveis pela execução das AVD, resultando no decréscimo da QV e da expectativa de vida desses pacientes (**Figura 4**). É válido destacar que a disfunção muscular periférica pode acometer pacientes mesmo nos estágios mais leves da doença (GEA et al., 2013; NYBERG et al., 2015).

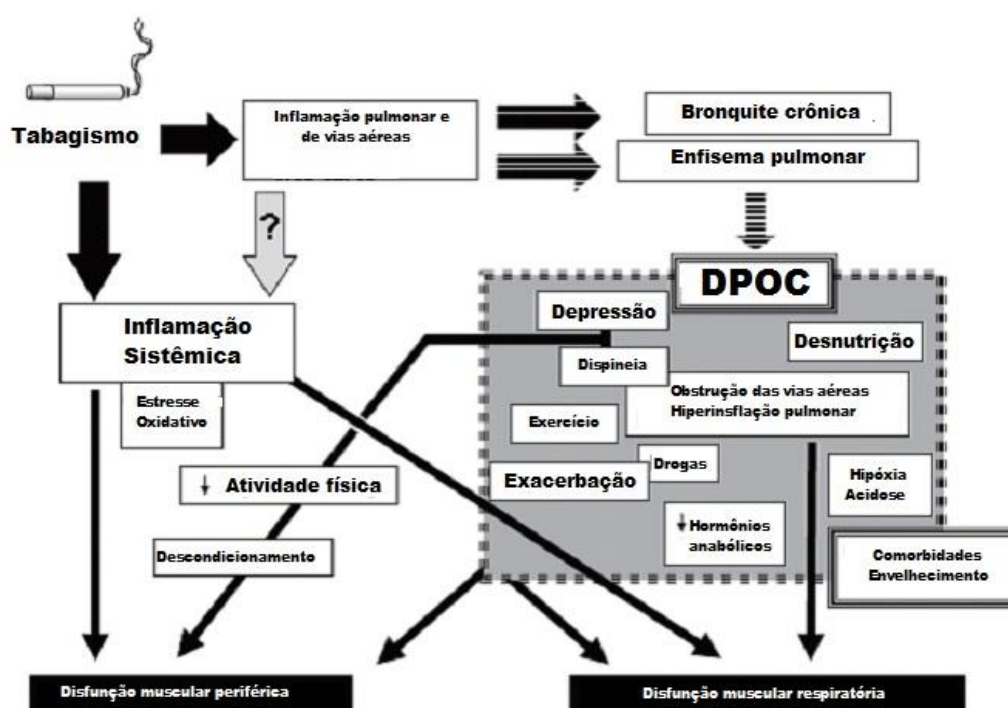


Figura 4. Esquema da ação do tabagismo, resultando em disfunção muscular respiratória e periférica. O tabagismo promove tanto inflamação crônica pulmonar, que é responsável pelas alterações morfofuncionais dos pulmões, quanto sistêmica, que parece ter relação com as manifestações extrapulmonares da DPOC, incluindo a disfunção muscular. Os principais fatores etiológicos deletérios para a disfunção muscular são a hiperinsuflação pulmonar para os músculos respiratórios e o descondicionamento dos músculos periféricos. Adaptado de: Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings (GEA et al., 2015).

2.1. Disfunção Muscular Respiratória na DPOC

A disfunção muscular respiratória na DPOC é causada principalmente pela hiperinsuflação pulmonar devido ao comprometimento da mecânica ventilatória e pelo

aumento da demanda respiratória, o que leva à fadiga da musculatura primária e acessória (GEA et al., 2013). Além disso, com o acometimento do parênquima pulmonar, a musculatura respiratória precisa adaptar-se ao aumento da resistência das vias aéreas e consequentemente, obstrução do fluxo aéreo (GEA et al., 2015). Mesmo ocorrendo uma adaptação positiva da musculatura respiratória – diafragma e demais músculos tornam-se mais resistentes à fadiga –, as pressões inspiratórias e expiratórias (força) e a resistência estão frequentemente diminuídas nesses pacientes, deixando-os vulneráveis a quaisquer alterações que podem gerar insuficiência respiratória como, por exemplo, exacerbação da doença e atividade física excessiva (**Figura 5**) (GEA et al., 2013).

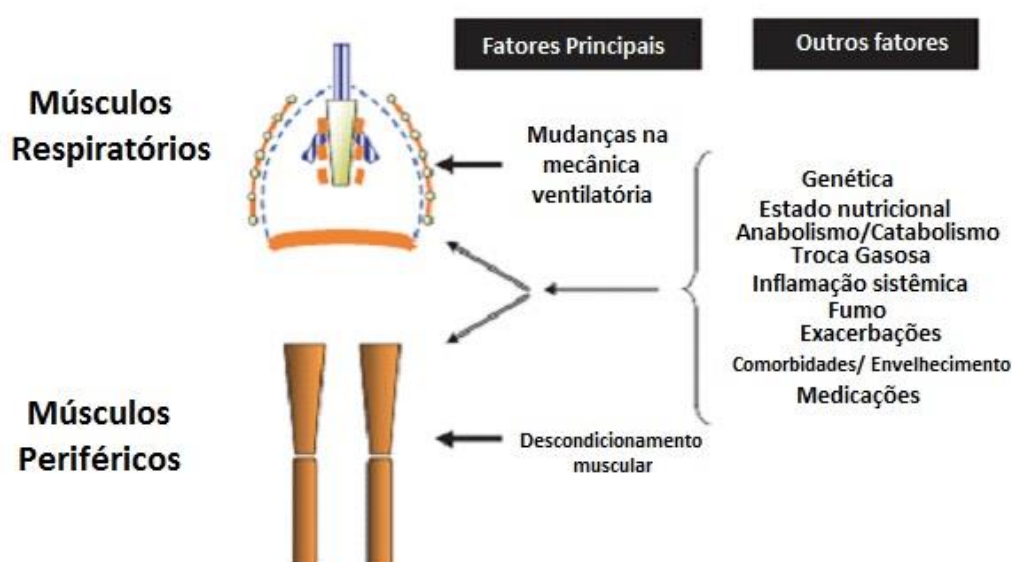


Figura 5. Fatores que influenciam a disfunção muscular respiratória e periférica na DPOC. Adaptado de: Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. GEA et al., 2013.

As exacerbações da DPOC podem ser consideradas um dos fatores mais prejudiciais à disfunção muscular respiratória e periférica nesses pacientes (GEA et al., 2013; BARREIRO & GEA, 2014). No estudo realizado por Haccoun et al. (2002), que avaliaram 29 pacientes com DPOC através de espirometria e dinamometria isocinética,

os autores verificaram que a função ventilatória e a função da musculatura periférica (membros inferiores) contribuíram para a limitação ao exercício.

Há um interesse crescente em identificar marcadores de função pulmonar que possam ser preditivos de força e/ou resistência dos músculos periféricos na DPOC, visto que existe uma relação estreita da disfunção muscular periférica com os principais desfechos clínicos na doença (MARTINEZ & PITTA, 2017). Seymour et al. (2010) demonstraram que uma proporção significativa de pacientes nos estágios GOLD 1 e 2, ou com um escore de dispneia avaliado pela *modified Medical Research Council (mMRC)* de 1 ou 2 apresenta fraqueza do quadríceps (28% e 26%, respectivamente) através da utilização de contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM). Interessantemente, esses valores aumentaram para 38% no estágio GOLD 4 e para 43% nos pacientes com um escore mMRC de 4 ou 5. Esses investigadores também observaram que pacientes com fraqueza de quadríceps apresentam pior obstrução ao fluxo aéreo (menor VEF₁) e aumento da hiperinsuflação (aumento da razão entre o volume residual e a capacidade pulmonar total – VR/CPT). Já Nellessen et al. (2015) observaram uma correlação moderada entre VEF₁ e CIVM ($r = 0,50$; $P < 0,001$). Nesse estudo, entretanto, os pacientes classificados com presença de fraqueza muscular de quadríceps foram semelhantes aos sem fraqueza no que diz respeito à obstrução das vias aéreas e classificação do GOLD. Em estudo de meta-análise envolvendo 21 estudos com diferentes métodos para avaliar a resistência da musculatura do quadríceps, a gravidade da DPOC baseada no VEF₁ não teve nenhum efeito significativo ($P = 0,93$), apesar de a maioria desses pacientes serem classificados como moderados ou graves (EVANS et al., 2015).

2.2. Disfunção Muscular Periférica na DPOC

A disfunção muscular periférica acomete aproximadamente um terço dos pacientes com DPOC, trazendo como consequências a baixa tolerância ao exercício, diminuição da QV, maior necessidade de utilização dos recursos de cuidados da saúde e aumento da prevalência de morbidade e mortalidade (GEA et al., 2013; NYBERG et al., 2015).

Observa-se que a força dos membros superiores parece ser mais preservada do que a dos membros inferiores nos pacientes com DPOC (NYBERG et al., 2015) e que a força do quadríceps declina numa velocidade duas a quatro vezes mais rápida em pacientes com DPOC do que em indivíduos saudáveis (GEA et al., 2013; HOPKINSON et al., 2007; MALTAIS et al., 2014). Esse comprometimento traz consequências clínicas importantes para os pacientes com DPOC, uma vez que a fraqueza do quadríceps está associada com baixa tolerância ao exercício, maior utilização dos recursos de saúde e redução de sobrevida (GOLD, 2017; SWALLOW et al., 2007; MALTAIS et al., 2014). Em uma recente meta-análise, Evans et al. (2015) compararam 728 pacientes com DPOC e 440 indivíduos saudáveis em relação à resistência do quadríceps. Os autores constataram que esses pacientes apresentam reduzida endurance do quadríceps, independente da tarefa executada ($P < 0,001$). Utilizando a medida de CIVM em pacientes com DPOC, Nellessen et al. (2015) observaram que a porcentagem de pacientes com fraqueza muscular variou de 59% a 70%, enquanto Seymour et al. (2010) notaram que a fraqueza muscular foi prevalente em cerca de um terço desses pacientes.

Mesmo que a função muscular dos membros superiores seja menos comprometida na DPOC, a avaliação da força de preensão manual (FPM) por dinamometria vem sendo atualmente bastante utilizada, já que demonstra relação com a funcionalidade e com o

estado geral de saúde, servindo como parâmetro para condutas fisioterapêuticas e reabilitação funcional (NOVAES et al., 2009).

A dinamometria isocinética tem sido cada vez mais incorporada nos últimos anos à prática clínica, sendo considerada atualmente o padrão ouro para avaliação de disfunção muscular em diversas condições clínicas (RODRIGUES et al., 2017; HOMEM et al., 2017). De fato, o teste isocinético introduziu uma nova dimensão na análise da função muscular, usando o princípio de que um grupo muscular pode ser exercido ao seu máximo ao longo de todo o arco do movimento articular (RODRIGUES et al., 2017). Dinamômetros computadorizados, como Cybex^R, Biodex^R, e Kin-Com^R têm sido utilizados em pacientes com DPOC para avaliar a força isométrica do quadríceps e do bíceps, uma vez que são instrumentos validados, confiáveis e reprodutíveis. Entretanto, sua principal vantagem consiste na medição da força isocinética (NYBERG et al., 2015).

As medições isocinéticas de força muscular apresentam resultados válidos e confiáveis, visto que utilizam uma gama de velocidades angulares. Nesse contexto, a utilização de baixa velocidade angular é considerada um marcador bastante preciso para avaliar a força muscular em pacientes com DPOC. Já a utilização de velocidades angulares mais altas durante o teste isocinético é vista como índice confiável e reprodutível na avaliação da resistência muscular, sendo altamente correlacionada a testes de capacidade funcional como o *Timed Up and Go* (TUG) e o *Sit To Stand Tests* (STS) (NYBERG et al., 2015).

No estudo de Ribeiro et al. (2015), 14 pacientes com DPOC foram submetidos aos testes isocinéticos para verificar a resistência do quadríceps sob duas velocidades angulares: 90 e 180°/segundo. Estes investigadores encontraram alta confiabilidade na avaliação da resistência, pico de torque e índice de fadiga a 90°/segundo. Uma das justificativas dos autores está relacionada ao desempenho dos idosos, que geralmente não

produzem contrações musculares rápidas nas AVD, o que contribui para uma redução da sua produção de torque e trabalho total em um protocolo de alta velocidade.

O estudo realizado por Yumrutepe et al. (2015) avaliou 90 pacientes com DPOC através de diversas avaliações, incluindo testes de função pulmonar, testes de performance física, força muscular isométrica e isocinética, testes de equilíbrio, níveis séricos de vitamina D, dentre outros. Estes investigadores constataram que os pacientes com DPOC tiveram pior desempenho físico, maior déficit de equilíbrio e menor força muscular, quando comparados aos indivíduos saudáveis e, ainda, que os distúrbios pulmonares e a disfunção da musculatura periférica são mais pronunciados nos pacientes com deficiência de vitamina D.

3. A VITAMINA D E A DPOC

A hipovitaminose D é altamente prevalente e constitui um problema de saúde pública em todo o mundo, inclusive no Brasil (HEIDARI et al. 2015; MAEDA et al., 2014). A vitamina D é essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo, porém parece também estar relacionada na fisiopatogênese de diversas doenças esqueléticas e não esqueléticas (HEIDARI et al., 2015). Em crianças, a deficiência de vitamina D leva ao retardo do crescimento e ao raquitismo. Em adultos, a hipovitaminose D leva à osteomalácia, ao hiperparatireoidismo secundário e, conseqüentemente, ao aumento da reabsorção óssea, favorecendo a perda de massa óssea e o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Fraqueza muscular também pode ocorrer, o que contribui para elevar ainda mais o risco de quedas e de fraturas ósseas em pacientes com baixa massa óssea (MAEDA et al., 2014). Os impactos da deficiência de vitamina D têm sido abordados em várias enfermidades como doenças autoimunes, asma, infecções respiratórias, tuberculose, DPOC, câncer, entre outras (HEIDARI et al., 2015; ZHU et al., 2015). De acordo com Yumrutepe et al. (2015), a vitamina D pode atuar em diferentes aspectos do metabolismo muscular, já que foram encontradas associações entre força muscular dos membros inferiores e função pulmonar com os níveis séricos de vitamina D.

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos (CASTRO, 2011). Nos seres humanos, apenas 10 a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provêm da dieta. As principais fontes dietéticas são a vitamina D₃ (colecalfiferol, de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão) e a vitamina D₂ (ergosterol, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis). Os restantes 80% a 90% são sintetizados endogenamente (CASTRO, 2011).

O processo de sintetização da vitamina D inicia-se na pele, a partir da exposição solar, quando os fótons ultravioletas B (UVB, 290-315 nm) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica do 7-DHC para originar o pré-colecalciferol. Em seguida, ocorre uma isomerização dependente da temperatura, que converte esse intermediário em vitamina D (ou colecalciferol) que, por sua vez, é transportado para o fígado pela proteína ligadora da vitamina D (DBP). No fígado, ocorre uma hidroxilação do carbono 25 (CYP27B1) com a formação de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) através de um processo que não é estritamente regulado e que depende da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos da vitamina D. A seguir, a 25(OH)D é transportada para os rins pela DBP, onde ocorre a conversão em calcitriol ou 1,25-diidroxivitamina D (1,25(OH)₂ D) (**Figura 6**). Essa isoforma configura o metabólito mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino (MAEDA et al., 2014). Além do mais, ela está envolvida na homeostase de vários outros processos celulares, como a síntese de antibióticos naturais pelas células de defesa dos mamíferos, modulação da autoimunidade e síntese de interleucinas inflamatórias, controle da pressão arterial. Como a 1,25(OH)₂ D também participa da regulação dos processos de multiplicação e diferenciação celular, é atribuído também à ela um importante papel antioncogênico (CASTRO, 2011).

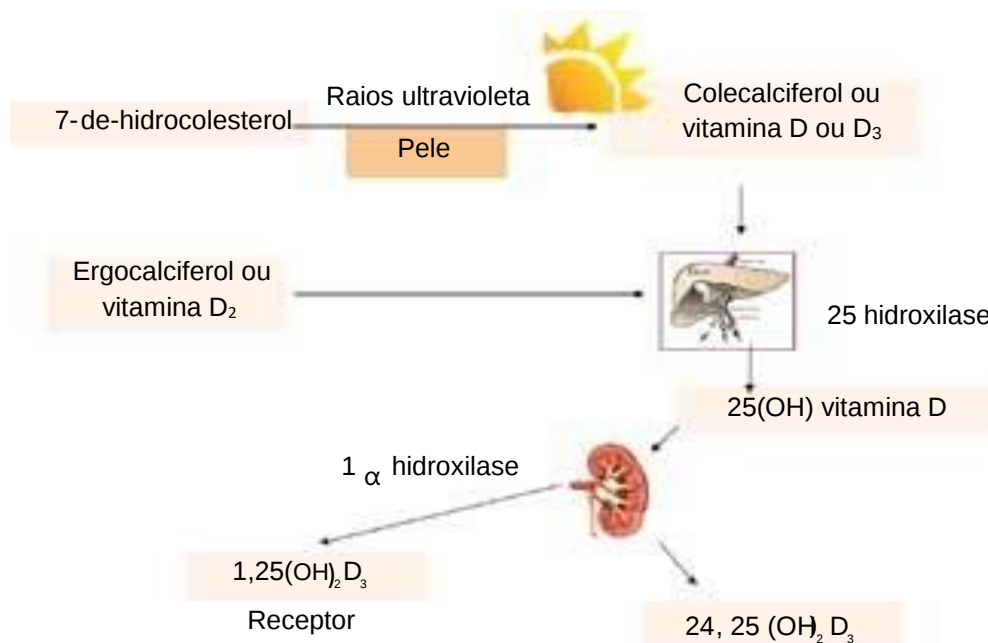


Figura 6. Fotobiossíntese de vitamina D. Fonte: Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. MAEDA et al., 2014.

Consensualmente, a 25(OH)D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do *status* de vitamina D. Porém, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D” (MAEDA et al., 2014). Os valores de 25(OH)D podem ser expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L). Considera-se que o nível esperado de 25(OH)D seria para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio. A recente diretriz da Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos) orienta utilizar os seguintes critérios para interpretação do grau de suficiência em 25(OH)D: deficiência: < 20 ng/mL; insuficiência: 21–29 ng/mL; suficiência: 30–100 ng/mL (CASTRO, 2011; MAEDA et al., 2014). Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas por muitos como hipovitaminose D.

A DPOC promove alterações na estrutura e função pulmonares e causa anormalidades sistêmicas que se manifestam através de déficit nutricional, perda de peso

e disfunção muscular esquelética, dentre outras (KHARBANDA et al., 2015). A vitamina D pode interferir na patogênese e gravidade da DPOC de várias maneiras, reduzindo a frequência de infecções respiratórias, prejudicando a resposta a patógenos e inibindo a proliferação de músculo liso nas vias aéreas (ZHU et al., 2015). A hipovitaminose D está relacionada com a redução de VEF₁, CVF, pico de fluxo expiratório, ao aumento da dose diária de corticosteroide inalatório e à hipoxemia, além de interferir na remodelação das vias aéreas (JOLLIFFE et al., 2017; HEIDARI et al., 2015).

De acordo com Jackson et al. (2013), há uma associação entre a 25-hidroxitamina D₃ (25(OH)D₃) e a força muscular em idosos saudáveis. Esses autores observaram que a suplementação de vitamina D diminui o risco de quedas nessa população. É comum observar que os pacientes com DPOC apresentam ingestão inadequada de vitamina D, inatividade, pouca exposição à luz solar, perda da capacidade da pele em sintetizar vitamina D (envelhecimento) e aumento do catabolismo pelo uso de corticosteroides, o que favorece o desenvolvimento da deficiência de vitamina D (JACKSON et al., 2013; YUMRUTEPE et al., 2015).

Em estudo recente, Ausín et al. (2016) demonstraram que o nível de 25(OH)D₃ foi menor nos pacientes com DPOC do que nos controles saudáveis, embora uma diferença significativa tenha sido observada apenas entre as mulheres saudáveis e aquelas com DPOC. Nesse mesmo estudo, os autores observaram que os níveis de 25(OH)D₃ foram diretamente associados à força muscular medida pelo *handgrip* ($r^2 = 0,14$; $P = 0,05$) e pelo CIVM ($r^2 = 0,27$; $P = 0,01$), sendo esse achado observado apenas entre as mulheres.

No estudo descrito por Yumrutepe et al. (2015), a função muscular periférica (avaliada através de *handgrip* e dinamometria isocinética) e a dosagem de vitamina D foram significativamente menores nos pacientes com DPOC, quando comparados aos

pacientes saudáveis. Os mesmos autores mostraram, em outros trabalhos, dados que demonstram que a vitamina D interfere na função muscular de pacientes com doença pulmonar avançada e que a suplementação de vitamina D promove melhoria na força, na função muscular e no equilíbrio de pacientes com insuficiência renal crônica com deficiência de vitamina D (YUMRUTEPE et al., 2015).

4. QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM DPOC

QV é um conceito amplo e de difícil mensuração pela dimensão de sua subjetividade. A American Thoracic Society (ATS) descreve QV como a satisfação do indivíduo diante de aspectos que o mesmo considera importantes (DOURADO et al., 2004). Representa a percepção do indivíduo diante das influências culturais, sociais, políticas e econômicas, no contexto de sua vida, e que lhe permite a realização de seus objetivos, projetos, expectativas e escolhas no seu cotidiano (FREIRE et al., 2014).

A QV está associada com o que é desejado pelo sujeito, e aquilo que pode ser alcançado e pode ser definida pela medida do impacto da doença no cotidiano e no bem-estar do paciente, de maneira formal e obedecendo a um determinado padrão. Dessa forma, é importante a utilização de questionários padronizados de QV, que fornecem dados objetivos através de pontuações com números absolutos ou percentuais, comumente utilizados para comparação antes e após intervenções terapêuticas (II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA, 2004).

A preocupação com a QV tem destaque nas áreas da saúde. Atualmente, a saúde deixou de ser considerada apenas uma ausência de doença e passou a ser entendida como uma condição de bem-estar físico, mental e social. O termo QV relacionada à saúde (QVRS) representa o valor que se atribui à vida, a partir de modificações causadas por prejuízos no estado funcional, percepções e fatores sociais, no tocante às doenças, tratamentos e políticas de saúde (FREIRE et al., 2014).

Vários aspectos podem influenciar a avaliação da QVRS, dos pacientes com DPOC, como a progressão dos sintomas (presença de dispneia, frequência da tosse, ansiedade e depressão), intolerância ao exercício, estado nutricional, e índice de massa corporal (IMC) (DING et al., 2017; DOURADO et al., 2004). Os dados espirométricos

têm relação com a gravidade da doença, porém fraca correlação com a QVRS (DOURADO et al., 2004). No trabalho realizado por Dourado et al. (2004), no qual 21 pacientes com DPOC foram estudados, foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre o IMC e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6'), com os índices de QV avaliados através do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

Na DPOC, a QVRS geralmente é mensurada através de avaliação do impacto da doença. No entanto, nenhuma medida isolada é suficiente para abrangência inerente sobre os domínios físico e mental dos pacientes acometidos por esta afecção e, para que esses pacientes pudessem avaliar quantitativamente as alterações na sua condição clínica, foram desenvolvidos os questionários genéricos de QV que se propõem a abranger todo o espectro de domínios inerentes ao estado de saúde (BUSS & SILVA, 2009).

O *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey Saint* (SF-36) é o questionário genérico mais utilizado e mais estudado, validado no Brasil e traduzido para o Português do Brasil (CICONELLI et al., 1999). O SF-36 é um questionário auto-aplicativo, constituído de 36 questões e subdividido em 8 domínios: capacidade funcional, dor corporal, vitalidade, saúde geral, função social, função física e emocional e saúde mental. Foram encontradas relações entre os domínios do SF-36 com a função pulmonar e a intensidade de dispneia (BUSS & SILVA, 2009). Isto demonstra que a avaliação da QV, mesmo utilizando um questionário genérico, permite a mensuração dos aspectos subjetivos de percepção relacionados à DPOC e permite avaliar seu grau de comprometimento em relação a outras doenças (BUSS & SILVA, 2009; GRUENBERGER et al., 2017).

Na DPOC, o questionário específico mais utilizado para avaliar a QVRS é o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), que foi validado para o Português do Brasil no ano de 2000 (SOUSA et al., 2000). O SGRQ é um questionário auto-aplicativo,

composto de 50 itens e dividido em três domínios: sintomas (8 itens), atividade (16 itens) e impacto (26 itens) (BUSS & SILVA, 2009). Valores acima de 10% refletem uma QV alterada naquele domínio. Alterações iguais ou maiores que 4% após uma intervenção, em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indica uma mudança significativa na QV dos pacientes (SOUSA et al., 2000).

5. JUSTIFICATIVA

A DPOC é uma doença amplamente estudada, no que se refere a sua etiologia e ao seu tratamento, sendo uma das primeiras causas de morte por doenças respiratórias ao redor do mundo, com previsão de piora deste índice nos próximos anos (GOLD, 2017). É uma doença relacionada com anormalidades na estrutura e função respiratória, causando consequências sistêmicas ao paciente. Dispneia, intolerância ao exercício, alterações nutricionais (como perda de peso) e disfunção muscular periférica são manifestações da doença que estão diretamente relacionadas à QV, morbidade e mortalidade (CHOUDHURY et al., 2014; SANTOS et al., 2015).

A disfunção muscular, periférica e respiratória, nos pacientes com DPOC é amplamente estudada, pois está associada ao prejuízo de funcionalidade para a realização das AVD e, conseqüentemente a QV desses pacientes (GEA et al., 2015; NYBERG et al., 2015). Entretanto, poucos trabalhos exploram as diferenças biológicas que os gêneros (masculino e feminino) podem provocar nas manifestações sistêmicas da DPOC (AUSIN et al., 2016). Sabe-se que a força muscular dos membros inferiores se relaciona positivamente com a idade e o peso corporal, e que os homens apresentam maior força muscular em comparação às mulheres (SEYMOUR et al., 2010); assim, faz-se necessária uma análise observando ambos os gêneros separadamente.

A dinamometria isocinética é o instrumento padrão ouro para avaliar o desempenho muscular (TOONSTRA & MATTACOLA, 2013). No entanto, poucos são os trabalhos que analisaram a disfunção muscular do quadríceps e isquiotibiais de pacientes com DPOC através da dinamometria isocinética, analisando homens e mulheres separadamente, e explorando a vasta disponibilidade de parâmetros que podem ser obtidos com o teste, além daqueles rotineiramente utilizados. Além do mais, o estudo da relação entre a função muscular periférica medida através da dinamometria isocinética do

joelho de homens e mulheres, com a força de preensão palmar, mensurações de QV e níveis séricos de vitamina D é de interesse para o campo das Ciências da Reabilitação, uma vez que pode direcionar o desenvolvimento de novas estratégias empregadas no tratamento desses pacientes e, diante disso, justifica-se a realização desta pesquisa.

6. HIPÓTESE

O presente estudo baseia-se na hipótese de que existem diferenças relevantes entre os grupos da amostra – homens com DPOC, mulheres com DPOC e grupo controle (homens e mulheres saudáveis) – geradas a partir da análise dos índices de força muscular respiratória, dinamometria isocinética de membros inferiores e dinamometria isométrica de membros superiores. Além do mais, acredita-se que haja relação dessas medidas com as medidas de QV e com os níveis séricos de vitamina D.

7. OBJETIVOS

7.1. Geral

- Comparar as funções musculares - periférica e respiratória - de homens e mulheres com DPOC e correlacionar com os níveis de vitamina D e QV.

7.2. Específicos

- Descrever os índices de disfunção muscular respiratória e periférica de pacientes com DPOC moderado a muito grave através da força muscular respiratória, dinamometria isocinética de membros inferiores e dinamometria isométrica de membros superiores de homens e mulheres com DPOC.
- Comparar a disfunção muscular periférica de homens e mulheres com DPOC moderado a muito grave, com indivíduos saudáveis (grupo controle).
- Verificar a correlação entre a disfunção muscular respiratória e periférica com os níveis de vitamina D.
- Correlacionar os marcadores de QV de pacientes com DPOC moderados a graves com a função muscular respiratória e periférica e com os níveis séricos de vitamina D.

8. MATERIAIS E MÉTODOS

8.1. Locais de estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e no Centro de Educação Física Almirante Adalberto Nunes (CEFAN). Todos os participantes da pesquisa foram orientados a assinarem o TCLE (Anexo 1). As atividades foram divididas em dois dias, sempre na presença da pesquisadora responsável (fisioterapeuta) e de um médico.

No Setor de Provas de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HUPE-UERJ, inicialmente foi feita uma avaliação clínico-funcional, incluindo medidas antropométricas (peso, altura, IMC). Em seguida, foram realizados os seguintes exames: espirometria, força muscular respiratória e pletismografia de corpo inteiro. Todos estes testes seguiram a padronização da American Thoracic Society (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1991). Ainda no HUPE, no Laboratório de Análises Clínicas, foi realizada a coleta de amostra sanguínea para verificar os níveis séricos de vitamina D. Por fim, foram aplicados os questionários SF-36, SGRQ, CAT, mMRC e IPAQ versão curta (**Figura 7**).

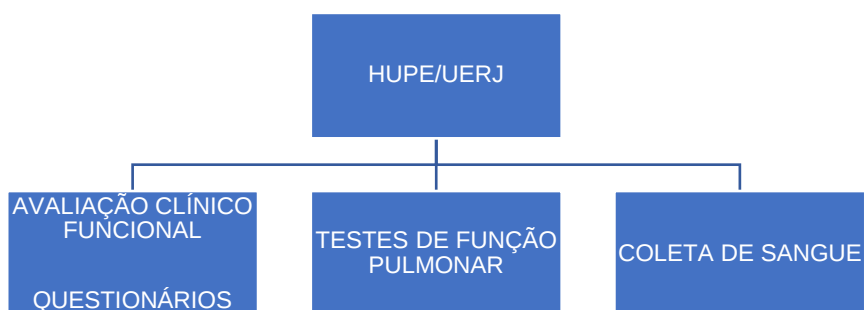


Figura 7. Fluxograma do estudo – exames no HUPE/UERJ.

No CEFAN, foram realizados os exames de força muscular de quadríceps e isquiotibiais, através do dinamômetro isocinético, além do teste de preensão palmar (*handgrip*) (**Figura 8**).

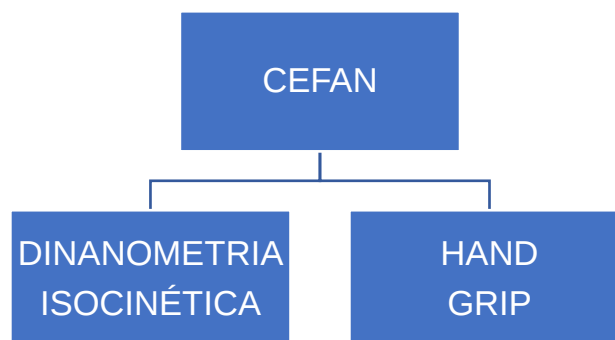


Figura 8. Fluxograma do estudo – exames no CEFAN.

8.2. Tipo de estudo

Estudo do tipo transversal e observacional, com avaliação quantitativa dos dados amostrais.

8.3. Caracterização da amostra

8.3.1. Participantes

Foram recrutadas 21 mulheres e 21 homens portadores de DPOC de moderado a muito grave (GOLD 2, 3 e 4) em tratamento ambulatorial no Posto de Atendimento Médico Newton Bethlem, da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. O grupo de participantes controles foi constituído por voluntários saudáveis, os quais foram pareados por idade, gênero, massa corpora, altura e IMC.

8.3.2. Critérios de elegibilidade

- Indivíduos com diagnóstico de DPOC, com limitação ao fluxo expiratório moderado, grave ou muito grave, de acordo com classificação GOLD II, III e IV ($30\% \leq \text{VEF}_1 < 80\%$ do predito).

8.3.3. Critérios de exclusão

- Pacientes com alterações musculoesqueléticas ou outras enfermidades que impossibilitassem a realização do teste;
- Pacientes que apresentaram exacerbação da doença nas últimas 3 semanas prévias à coleta de dados;
- Pacientes portadores de doenças cardíacas ou cerebrovasculares associadas e não relacionadas à DPOC;
- Indivíduos considerados fisicamente muito ativos (seja do grupo controle ou do grupo com DPOC), segundo o Questionário Internacional de Atividade Física versão curta (*International Physical Activity Questionnaire - IPAQ*).

8.3.4. Critérios de seleção do grupo controle

O grupo controle foi formado a partir de voluntários aparentemente saudáveis, que foram pareados através da avaliação de gênero, idade, massa corporal, altura e IMC. Como critérios de exclusão foram utilizados: histórico de fumo ou doenças cardiopulmonares prévias, déficits na biomecânica dos movimentos, e foram excluídos aqueles considerados fisicamente muito ativos segundo o IPAQ.

8.4. Coleta de dados e materiais utilizados

8.4.1. Exame físico e medidas antropométricas

Inicialmente, todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, em seguida, foram submetidos a uma avaliação fisioterapêutica clínico-funcional, incluindo medidas antropométricas (massa corporal, estatura e IMC).

Para mensuração da massa corporal total e da estatura foi utilizada uma balança (R110, Welmy, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg, com um estadiômetro com precisão de 0,005 m acoplado à mesma.

A avaliação do IMC foi realizada para analisar o estado nutricional dos participantes, sendo obtida através da divisão do peso pela altura ao quadrado (SOUZA et al., 2013). Seguindo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), os indivíduos foram classificados da seguinte forma: baixo peso, $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$; eutrófico, IMC entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso, IMC entre 25 kg/m^2 e $29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau I, IMC entre 30 kg/m^2 e $34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau II, IMC entre 35 kg/m^2 e $39,9 \text{ kg/m}^2$; e obesidade grau III, $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$.

8.4.2. Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)

Para avaliar a QVRS dos participantes, foi utilizado o questionário genérico SF-36 que é auto-aplicativo, constituído de 36 questões e subdividido em 8 domínios: capacidade funcional, dor, vitalidade, saúde geral, função social, função física e emocional e saúde mental. Esses domínios podem ser agregados em dois grandes grupos: *Physical Component Summary* (PCS, Sumário do Componente Físico) e o *Mental Component Summary* (MCS, Sumário do Componente Mental). O valor varia de 0 a 100, e números maiores representam uma melhor QVRS (BUSS & SILVA, 2009).

8.4.3. Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

O SGRQ é um questionário específico para pacientes com DPOC, que também foi utilizado para avaliar a QVRS dos participantes deste estudo. É auto-aplicativo, composto de 50 itens e dividido em três domínios: sintomas (8 itens), atividade (16 itens) e impacto (26 itens) (BUSS & SILVA 2009). Cada domínio tem uma pontuação máxima.

Os pontos de cada resposta são somados e o total é referido como um percentual deste máximo.

8.4.4. Modified Medical Research Council (mMRC)

Para estimar a dispneia, foi utilizada a mMRC, que relaciona cinco itens que refletem a limitação nas AVD por ela causada. O paciente quantifica seu grau subjetivo de dispneia através da escolha de um item, com valor entre 0 e 4, onde:

0. Apresenta dispneia durante exercícios intensos.
1. Apresenta dispneia ao andar apressadamente ou ao subir uma rampa leve.
2. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa da dispneia ou tem que parar para respirar, mesmo ao andar devagar.
3. Para para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos.
4. Sente tanta dispneia que não sai mais de casa, ou sente dispneia ao se vestir (GOLD,2017).

8.4.5. Questionário Internacional de atividade física versão curta (IPAQ)

O IPAQ versão curta foi utilizado para verificar o nível de atividade física de cada participante. Permite estimar o tempo semanal gasto na realização de atividades físicas de intensidade moderada a vigorosa e em diferentes contextos da vida (trabalho, tarefas domésticas, transporte e lazer) (COSTA et al., 2012).

Pontuações para caminhadas e atividades moderadas e vigorosas são calculadas pela duração e frequência multiplicadas por equivalentes metabólicos conhecidos por atividade. Os resultados são somados para a pontuação total de atividade física. Um item em relação ao tempo gasto sentado não está incluído na atividade física total e é uma pontuação separada, expressa em minutos (SAGLAM et al., 2015). Os resultados

fornece as seguintes classificações: sedentário, insuficientemente ativo ‘A’, insuficientemente ativo ‘B’, ativo e muito ativo (COSTA et al, 2012).

8.4.6. COPD Assessment Test (CAT)

O CAT é mais um questionário específico para DPOC e foi utilizado para verificar o impacto da doença sobre o estado de saúde dos pacientes (Silva et al., 2013). A criação do CAT advém da necessidade de instrumentos que avaliem de forma simples, rápida e efetiva o impacto da DPOC na QVRS e na prática clínica (SILVA et al., 2013). Foi um instrumento desenvolvido para ser aplicado em todo o mundo e traduções validadas estão disponíveis em uma variedade de idiomas (GOLD, 2017). É uma medida unidimensional contendo 8 itens sobre os prejuízos no estado de saúde do paciente com DPOC. São eles: tosse, escarro, aperto no peito, dispneia, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o paciente escolhe apenas uma opção de resposta, cuja pontuação varia de zero a cinco. Ao final do teste, soma-se a pontuação de todas as respostas e, assim, avalia-se o impacto clínico da DPOC conforme a pontuação de estratificação do CAT. Os resultados variam de acordo com a faixa dos escores obtidos, classificados da seguinte forma em relação ao impacto clínico: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave (SILVA et al., 2013).

8.4.7. Testes de função pulmonar

Neste estudo, todos os testes de função pulmonar (espirometria, pletismografia de corpo inteiro e força muscular respiratória) foram realizados no equipamento *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, EUA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE-UERJ (**Figura 9**).



Figura 9. Equipamento *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, EUA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE-UERJ. Fonte: acervo pessoal da pesquisadora.

8.4.7.1. Espirometria

A espirometria é um instrumento para medida de volume e fluxo aéreo, permitindo a avaliação da limitação ao fluxo aéreo de forma reprodutível e objetiva. A avaliação espirométrica de boa qualidade é comumente obtida nos serviços de saúde, e é um exame bastante acessível em todo o mundo. (GOLDEN, 2015). A espirometria é um exame utilizado para medir diversos parâmetros, destacando-se alguns por sua maior aplicabilidade clínica: CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF, os quais foram analisados na presente pesquisa. A existência de limitação ao fluxo aéreo é definida pela presença da relação VEF₁/CVF abaixo de 0,70 após o uso de broncodilatador (II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA, 2004).

A ATS (2005) recomenda que, durante a realização do teste, o indivíduo deve estar estável pelo menos nas três últimas semanas. Além do mais, este não deverá fumar, ingerir álcool ou café nas horas precedentes ao teste e deve evitar a ingestão de refeições

volumosas. No momento que antecede o exame, o indivíduo deve permanecer em repouso entre 5 e 10 minutos. É fundamental uma explicação detalhada da manobra respiratória (inspiração máxima seguida de expiração rápida e sustentada), utilização do clipe nasal e posicionamento sentado, com a cabeça em posição neutra, para garantir a qualidade do teste.

8.4.7.2. Pletismografia de corpo inteiro

A pletismografia de corpo inteiro mensura o volume de gás torácico e a resistência de vias aéreas através de um equipamento com sistema computadorizado ligado a uma cabine, completamente vedada, dotada de um sistema extremamente sensível às variações das pressões que, por sua vez, variam com as alterações do volume torácico. Na cabine, há também um pneumotacógrafo com uma válvula capaz de registrar o fluxo aéreo de forma contínua e instantânea (PEREIRA & MOREIRA, 2002). Todo o procedimento foi explicado e demonstrado ao paciente. É válido enfatizar a importância de o paciente permanecer relaxado, respirando tranquilamente entre cada registro e sinalizar o momento para a manobra de arquejar, mantendo as bochechas sob pressão com as palmas das mãos. As manobras foram repetidas até que 4-5 medidas válidas tivessem sido obtidas (PEREIRA & MOREIRA, 2002).

8.4.7.3. Força muscular respiratória

Para avaliar a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), o paciente foi orientado a expirar até alcançar o VR, adaptar-se à peça bucal e efetuar um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída. No caso da pressão expiratória máxima (PE_{máx}), o paciente deve inspirar até alcançar a CPT e, em seguida, fazer um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída, mantendo essa expiração durante 1-3 segundos. O examinador deve estar atento a possíveis vazamentos na peça bucal ao longo do processo.

Recomenda-se no máximo cinco manobras, com pelo menos três delas aceitáveis (SOUZA, 2002).

8.5. Coleta de amostra sanguínea para dosagem de vitamina D

Foi coletada uma amostra de plasma, após jejum de 12 horas para medir níveis de 25(OH)D₃, utilizando um kit de radioimunoensaio (DiaSorin, Stillwater, MN, EUA). A pré-vitamina D é produzida na pele e é transformada em vitamina D a partir de uma foto-reação causada pela luz solar. No fígado, é metabolizada em 25(OH)D₃, e, portanto, o exame padrão-ouro para diagnosticar a deficiência D é a dosagem sérica de 25(OH)D₃, (PREMAOR & FURLANETTO, 2006). A deficiência de vitamina D foi definida como 25(OH)D₃, <20 ng/ml (PARK et al., 2015). Ao término do registro dos resultados, a amostra sanguínea foi descartada.

8.6. Avaliação da musculatura periférica

8.6.1. Dinamometria isocinética

Para avaliar a musculatura periférica, foi utilizado o dinamômetro isocinético, que é um equipamento que permite avaliar a força isocinética de forma válida e confiável e, portanto, é referido como padrão-ouro para tal medida (TOONSTRA & MATTACOLA, 2013). Além disso, permite a quantificação de parâmetros como capacidade de produção de torque, potência muscular, fadiga e capacidade de gerar trabalho para diversas musculaturas, utilizando variados posicionamentos articulares e ainda, velocidades angulares diferenciadas (ROBLES et al, 2011). As informações geradas com estas avaliações são importantes para a conduta de treinamento muscular inserido em programas de reabilitação física. (AQUINO et al., 2007).

As variáveis exploradas neste estudo foram provenientes da avaliação dos parâmetros isocinéticos gerados a partir dos músculos quadríceps e isquiotibiais do

membro dominante dos pacientes com DPOC, analisando separadamente homens e mulheres e comparando com as mesmas variáveis de indivíduos saudáveis que formaram o grupo controle. No presente estudo, as seguintes variáveis foram analisadas:

- pico de torque: representa o maior valor de torque produzido pelo músculo em qualquer momento durante uma repetição do movimento;
- máxima repetição do trabalho: força muscular total na repetição dos movimentos com a maior produção de trabalho muscular;
- trabalho total: quantidade de trabalho muscular realizada em todas as repetições na velocidade avaliada; representa a capacidade de manutenção do torque durante uma série de repetições do movimento estudado;
- índice de fadiga: relação de diferença entre primeiro terço e o último terço do trabalho realizado numa série de repetições do movimento estudado;
- relação agonista/antagonista: calculado dividindo-se o pico de torque da musculatura agonista (isquiotibiais) pelo pico de torque da musculatura antagonista (quadríceps) durante a mesma velocidade de contração. Desequilíbrios musculares excessivos sugerem maior risco de lesão na articulação avaliada (DVIR, 2004; CARVALHO & PUGA, 2010).

Foi utilizado o equipamento Biodex System 4 PRO Dynamometer (Biodex Medical System, Shirley, NY, EUA) (**Figura 10**), que está alocado no CEFAN. Toda a execução dos movimentos foi embasada em literatura previamente validada. Foram utilizadas duas velocidades angulares para avaliar força e resistência: 75°/segundo com duas séries de cinco repetições e 240°/segundo com duas séries de 15 repetições, respectivamente. Foi estipulado um intervalo de 120 segundos entre cada série de

repetições. Foi usado estímulo verbal ao longo da avaliação, além de uma série de familiarização com o procedimento (WALCHAN, 2015).



Figura 10. Dinamômetro isocinético computadorizado Biodex.

8.6.2. Handgrip

Através do uso de um dinamômetro de preensão manual (Hydraulic Hand Dynamometer, modelo SH5001, Saehan Corporation, Coreia) (**Figura 11**), foi avaliada a força de preensão manual dos músculos flexores de mão e dedos do membro dominante. A fim de padronizar o teste, o posicionamento dos participantes obedeceu às orientações da American Society of Hand Therapists (ASHT), na qual ele deve permanecer sentado confortavelmente, com o ombro levemente aduzido, o cotovelo apoiado e flexionado a 90° e o antebraço e punho em posição neutra. A alça do dinamômetro foi fixada na segunda posição para todos os avaliados (LIMA, 2014).



Figura 11. Dinamômetro de preensão manual.

Foram realizadas três medidas em cada braço, de forma alternada e com duração de contração de 3 s e período de descanso de 60 s entre cada uma. Foi analisado o melhor dos três resultados (LIMA, 2014).

9. PROCEDIMENTOS

9.1. Amostra

A amostra foi dividida em quatro grupos: mulheres com DPOC, homens com DPOC, mulheres saudáveis e homens saudáveis. O grupo dos pacientes com DPOC foi selecionado a partir de uma relação nominal disponibilizada no local de acompanhamento dos mesmos. Já a amostra do grupo controle foi selecionada por voluntários saudáveis.

9.2. Cálculo do tamanho amostral

Considerando que o desfecho principal é a associação da disfunção muscular respiratória e periférica com a QV e os níveis séricos de vitamina D em pacientes com DPOC, estimou-se que uma amostra mínima de 52 sujeitos/grupo seria necessária para observar uma correlação mínima de 0,30 (fraca ou superior) com um nível de significância de 5% e poder do teste de 70%. Ajustando-se este valor para uma possível perda de aproximadamente 10%, estimou-se uma amostra total de 60 participantes/grupo.

10. ANALISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando o software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA). Foi realizada uma análise prévia para verificar a normalidade das variáveis. Para tal, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk juntamente com a análise gráfica dos histogramas. Uma vez que algumas variáveis apresentaram distribuição não-Gaussiana em pelo menos um dos grupos, foi aplicada a transformação logarítmica natural (Ln) para permitir a utilização de testes paramétricos. A análise descrita foi expressa com as respectivas medidas de tendência central e de dispersão adequadas. As comparações das variáveis antropométricas, dados clínicos, função pulmonar e dinamometria entre os quatro grupos foram feitas pela ANOVA *one-way* e pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. A comparação entre dois grupos foi feita pelo teste *t* de Student para amostras independentes. Os dados categóricos foram comparados pelo teste de qui-quadrado. A associação entre as variáveis da dinamometria isocinética e as variáveis numéricas foi analisada pelo coeficiente de correlação de Pearson e com as variáveis categóricas dicotômicas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. O critério de $P < 0,05$ foi utilizado para estabelecer significância estatística.

11. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo atende as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2012) e segue as diretrizes da Declaração de Helsinki (WMA, 2013), que estabelece os princípios éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos. O trabalho foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) e obteve aprovação expressa pela numeração CAAE: 52711116.7.0000.5235.

As informações obtidas são sigilosas. Os resultados do estudo estão disponíveis aos envolvidos que se interessarem.

12. REFERÊNCIAS

- Aquino CF, Vaz DV, Brício RS, Silva PLP, Ocarino JM, Fonseca ST. A Utilização da dinamometria isocinética nas ciências do esporte e reabilitação. *R Bras Ci & Mov.* 2007; 15(1):93-100.
- Ausín P, Martínez-Llorens J, Sabaté-Bresco M, Casadevall C, Barreiro E, Gea J. Sex differences in function and structure of the quadriceps muscle in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis.* 2016. [Epub ahead of print]
- Azambuja R, Bettencourt M, Costa CH, Rufino R. Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista HUPE* 2013; 12(2):13-18.
- Barreiro E, Gea J. Respiratory and limb muscle dysfunction in COPD. *COPD.* 2014; 12(4):1-14.
- Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: future directions for lung function testing in COPD. *Respirology* 2015; 20(2):209-218.
- Buss AS, Silva LMC. Estudo comparativo entre dois questionários de qualidade de vida em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(4):318-324.
- Carvalho P, Puga N. A avaliação isocinética – joelho. *Rev Medic Desp In Forma* 2010; 1(4):26-28.
- Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(8):566-575.
- Chick DA, Grant PJ, Han MK, Harrison RV, Picken EB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease. UMHS COPD Guideline*, May, 2010. Disponível em: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/copd/copd.pdf>
- Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014; 35(1):101-130.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39(3):143-150.
- Costa CC, Canterle DB, Crippa Junior, PR, Lermen C, Colombo C, Souza RM. As repercussões de um programa de reabilitação pulmonar no nível de atividade física em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Inpirar.* 2012; 4(20):1-5.
- Ding B, Small M, Bergström G, Holmgren U. COPD symptom burden: impact on health care resource utilization, and work and activity impairment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:677-689.
- Dourado VZ, Antunes LCO, Carvalho LR, Godoy I. Influência de características gerais na qualidade de vida de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(3):207-214.

Dvir, Z. *Isokinetics: muscle testing, interpretation and clinical applications*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2004.

Ejiofor SI, Stolk J, Fernandez P, Stockey R A. Patterns and characterization of COPD exacerbations using real-time data collection. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:427-434.

Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, et al. Is quadriceps endurance reduced in COPD? a systematic review. *Chest* 2015; 147(3):673–84.

Freire MEM, Sawada NO, França ISX, Costa SFG, Oliveira CDB. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes co câncer avançado: uma revisão integrativa. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48(2):357-67.

Fuller-Thomson E, Chisholm RS, Brennenstuhl S. COPD in a population-based sample of never-smokers interactions among sex, gender, and race. *Int J Chronic Dis*.2016; 2016.

Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013; 114(9):1222-1234.

Gea J, Pascual S, Casadevall C, Ozoroco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis* 2015; 7(10):E418-E438.

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2017). Disponível em: <http://goldcopd.org/>

Gruenberger JB, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower health- related quality of life among european patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12 937–944.

Haccoun C, Smountas AA, Gibbons WJ, Bourbeau J, Lands LC. Isokinetic Muscle Function in COPD. *Chest*. 2002; 121(4):1079-84.

Heidari B, Javadian Y, Monadi M, Dankob Y, Firouzbahi A. Vitamin D status and distribution in patients with chronic obstructive pulmonary disease versus healthy controls. *Caspian J Intern Med*. 2015; 6(2):93-97.

Homem T, Guimarães FS, Dos Santos Soares M, de Pinho LK, Gadelha MR, Lopes AJ. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *J Aging Phys Act*. 2016; 25(2):218-227.

Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007; 8:25.

Isokinetic testing and data interpretation - data analysis. Biodex Medical Systems, INC.

Jackson AS, Shrikrishna D, Kelly JL, Kemp SV, Hart N, Moxham J, Polkey MI, Kemp P, Hopkinson NS. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur Respir J*. 2013; 41(2):309-316.

Jolliffe DA, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Greiller CL, Islam K, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; pii: S0960-0760(17)30019-5.

Kharbanda S, Ramakrishna A, Krishnan S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1727-1735.

Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018.

Lima, TRL. Avaliação da função pulmonar, capacidade funcional, equilíbrio e postura em pacientes com esclerodermia. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) Programa de Pós-graduação do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), 2014.

López-Campos JS, Tan W, Soriano JB. Global Burden of COPD. *Respirology* 2015; 21(1):14-23.

Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Weber Silva DMW. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(5):411-433.

Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré 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*. 2014; 189(9):15-62.

Martinez L, Pitta F. A pulmonary index able to predict peripheral muscle function in COPD. *Rev Port Pneumol*. 2017;23(1):1-2.

Matsudo S; Araujo T; Matsudo V; Andrade D; Andrade E; Oliveira LC; Braggion G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ativ Física & Saúde* 2001; 6(2):5-18.

Nellessen AG, Donária L, Hernandez NA, Pitta F. Analysis of three different equations for predicting quadriceps femoris muscle strength in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(4):305-312.

Novaes RD, Miranda ASD, Silva JDO, Tavares BVF, Dourado VZ. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. *Fisioter Pesq*. 2009; 16(3):217-222.

Nyberg A, Saey D, Maltais F. Why and how limb muscle mass and function should be measured in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(9):1269-1277.

Park Y, Kim YS, Kang YA, Shin JH, Oh YM, Seo JB, et al. Relationship between vitamin D-binding protein polymorphisms and blood vitamin D level in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:731-718.

Pereira CAC, Moreira MAF. Pletismografia: resistência das vias aéreas. *J Bras Pneumol*. 2002; 28(3):139-150.

Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002; 28(3):1-82.

Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(1):25-37.

Rabahi MF. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. *Pulmão RJ* 2013; 22(2):4-8.

Ribeiro F, Lépine PA, Garceau-Bolduc C, Coats V, Allard E, Maltais F, Saey D. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: a comparison of angular velocities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1163-1172.

Robles PG, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011; 31(1):11-24

Rodrigues FM, Demeyer H, Hornikx M, Camillo CA, Calik-Kutukcu E, Burtin C, et al. Validity and reliability of strain gauge measurement of volitional quadriceps force in patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2017. [Epub ahead of print]

Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011; 31(2):120-124.

Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Arikan H, Coplu L. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:423-428.

Santos K, Karloh M, Gulart AA, Munari AB, Mayer AF. Força muscular e qualidade de vida em pacientes com DPOC. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2015; 48(5):417-24.

Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010; 36:81-88.

Silva GPF, Morano MTAP, Viana CMS, Magalhães CBA, Pereira EDB. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2013; 39(4):402-408.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(supl. 5):S1-S42.

Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* 2000; 26(3):119-128.

Souza R, Fraga JS, Gottschall CBA, Busnello FM, Rabito EI. Avaliação antropométrica em idosos: estimativas de peso e altura e concordância entre classificações de IMC. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2013; 16(1):81-90.

Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3):S155-S165.

Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62:115-120.

Toonstra J, Mattacola CG. Test-Retest Reliability and Validity of Isometric Knee-Flexion and -Extension Measurement Using 3 Methods of Assessing Muscle Strength. *Journal of Sport Rehabilitation*, 2013.

Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med.* 2014; 35(1):1-6.

Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:1907-1916.

Walchan, EM. Avaliação da função muscular de quadríceps e isquiotibiais através da dinamometria isocinética em portadores de acromegalia com doença ativa e controlada. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) Programa de Pós-graduação do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), 2015.

Yumrutepe T, Aytemur ZA, Baysal O, Taskapan H, Taskapan CM, Hacievliyagil SS. Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(2):132-138.

13. PRODUÇÃO

13.1. Manuscrito 1 - Submetido à PHYSIOTHERAPY

Title: Relationship between muscle strength, lung function and quality of life in patients with COPD

Short title: Muscle strength, lung function and quality of life in COPD

Author names and affiliations:

Ádrea Leal da Hora ^a, Fernando Silva Guimarães ^{a,b}, Sara Lucia Silveira de Menezes ^{a,b},
Mauricio Santos Soares ^c, Priscila Santos Bunn ^c, Agnaldo José Lopes ^{a,d}

^a Rehabilitation Sciences Post-Graduation Program, Augusto Motta University Centre,
Rio de Janeiro, Brazil

^b School of Physiotherapy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^c Admiral Adalberto Nunes Physical Education Centre (Brazilian Navy), Rio de Janeiro,
Brazil

^d Post-Graduation Program in Medical Sciences, School of Medical Sciences, State
University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

E-mail address of each author:

Ádrea Leal da Hora: adrea.hora@gmail.com

Fernando Silva Guimarães: fguimaufjrj@yahoo.com.br

Sara Lucia Silveira de Menezes: saraposgraduacao@yahoo.com.br

Mauricio Santos Soares: mauricio-soares@hotmail.com

Priscila Santos Bunn: priscilabunn@yahoo.com.br

Agnaldo José Lopes: phel.lop@uol.com.br

Corresponding author: Agnaldo José Lopes. Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271, Rio de Janeiro, Brazil. Fone and fax: +55 21 21 2576 2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Present/permanent address: Agnaldo José Lopes. Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271, Rio de Janeiro, Brazil. Fone and fax: +55 21 21 2576 2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Word count: 2,999

Abstract

Objectives: To evaluate the strength and endurance of the quadriceps and hamstring muscles according to gender; to evaluate the associations between lower limb muscle function and health-related quality of life (HRQoL), lung function and 25-hydroxivitamin D3 (25(OH)D₃) levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Design: Observational, cross-sectional study.

Setting: Regional thoracic medical centre.

Participants: Forty-two patients with COPD and 42 matched healthy controls.

Mean outcome measurements: HRQoL was evaluated using the COPD Assessment Test (CAT), the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) and the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). All patients underwent pulmonary function tests and measurement of 25(OH)D₃. Muscle function was assessed using an isokinetic dynamometer of the knee.

Results: Most isokinetic parameters showed differences between males and females as well as between COPD patients and controls; the greatest differences were observed among females with COPD and their matched controls. The strongest correlations were observed between the isokinetic parameters and the SF-36 physical component summary (PCS), SGRQ and pulmonary function variables, especially at an angular velocity of 240°/s. At this velocity, the agonist/antagonist ratio was positively correlated with the SF-36 PCS ($r=0.65$), 25(OH)D₃ levels ($r=0.76$) and forced expiratory volume in one second ($r=0.65$), and was negatively correlated with the CAT ($r=-0.53$) and the SGRQ ($r=-0.64$) ($P<0.001$ for all correlations).

Conclusion: Patients with COPD show a reduction in both strength and endurance, especially in females. The relationships between muscle function, lung function, HRQoL and 25(OH)D₃ levels are most striking when endurance and hamstring/quadriceps muscle balance are tested.

Contribution of the Paper:

- Compared with isokinetic measures of strength, there are more robust associations between isokinetic measures of endurance, clinical variables and markers of airflow obstruction in patients with COPD.
- In patients with COPD, the hamstring/quadriceps muscle balance is the isokinetic parameter most strongly associated with health-related quality of life and vitamin D levels.

Keywords: COPD - Musculoskeletal dysfunction - Respiratory function tests - Quality of life - Vitamin D

Introduction

Peripheral muscle dysfunction is an important systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the mechanisms of its development are still

not fully understood [1–4]. Decreased muscle strength in the lower limbs, especially the quadriceps, occurs at a rate that is two to four times faster in these patients with COPD; a reduction of 20-30% in muscle strength can be seen in patients with COPD compared to healthy individuals [4,5–7]. This weakness has important clinical consequences for these patients because quadriceps dysfunction is associated with low exercise tolerance, an increased use of health resources and poorer survival [4,8–12]. Although the isometric maximum voluntary contraction (QMVC) measure is widely used, isokinetic dynamometry has been increasingly utilized in clinical practice in recent years and is currently considered to be the gold standard for assessing muscle dysfunction in several clinical conditions [13,14]. This isokinetic test had introduced a new dimension in the analysis of muscle function, under the principle that muscle groups can be fully exerted throughout the entire range of joint motion [14]. Despite its clinical utility, the isokinetic test has not been extensively explored in patients with COPD.

There is growing interest in identifying markers of pulmonary function that are predictive of peripheral muscle dysfunction in COPD due to the close relationship between peripheral muscle dysfunction and clinical outcomes in lung disease [15]; however, the study of this relationship has yielded contradictory results in the literature. One study showed that patients with COPD and quadriceps weakness had greater airflow obstruction and lung hyperinflation [16]; on the other hand, another study found that patients with quadriceps weakness had similar airway obstruction to patients without weakness [3]. Even though the effects of 25-hydroxivitamin D₃ (25(OH)D₃) on skeletal muscle are not fully understood, it has been shown that 25(OH)D₃ helps to maintain muscle mass [17,18]. In a recent study, Ausín *et al.* [1] demonstrated that 25(OH)D₃ levels were lower in patients with COPD compared to healthy controls; furthermore, they observed that 25(OH)D₃ levels were directly associated with muscle strength measured

by handgrip and QMVC measures, but this finding was observed only in females. It remains unclear whether 25(OH)D₃ deficiency differently affects strength and endurance on more objective measures in patients with COPD.

Lower limb muscle dysfunction is known to be correlated with variables such as age and body mass; additionally, males typically have higher muscular strength compared to females [16]. Thus, when evaluating muscle weakness and effort intolerance in COPD patients, it is important to look at males and females separately [16]. Muscle weakness in patients with COPD can vary greatly when assessed by QMVC measures [1,3,16]; therefore, studies on muscle dysfunction in this patient population should utilize isokinetic dynamometry, which is considered the gold standard. In addition, functional deterioration in COPD patients does not occur homogeneously in all muscle groups, implying that health-related quality of life (HRQoL) is affected in different ways [4,19]. We hypothesized that the impact of COPD on the strength and endurance of knee musculature is varied and that these dysfunctions are not uniform in relation to gender, lung function and quality of life. Thus, the objectives of the present study were to evaluate muscle dysfunction utilizing isokinetic dynamometry according to gender and to evaluate the associations between strength and endurance measures and HRQoL, lung function and 25(OH)D₃ levels in patients with COPD.

Methods

Participants

Between April 2015 and March 2017, a cross-sectional, observational study was conducted in which 61 consecutive COPD patients were evaluated. The patients were recruited at Newton Bethlem Hospital, Rio de Janeiro, Brazil. Patients who had any of the following exclusion criteria were excluded from the study: forced expiratory volume

in one second (FEV_1) $\geq 80\%$; respiratory exacerbations in the last four weeks; regular participation in a physical reconditioning programme during the previous 12 months; use of oral corticosteroid or long-term supplemental oxygen therapy; impairment of normal biomechanical movement; and individuals who were considered “very active” by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [20]. All patients were classified into stages I-IV and A-D according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria [8].

We also evaluated a sex-, age-, body mass-, height- and body mass index-matched control group, utilizing the following exclusion criteria: history of smoking or previous cardiopulmonary disease, impairment of normal biomechanical movement and individuals who were considered “very active” by the IPAQ [20].

Measurements

Patients underwent clinical evaluations, which included medication use, the modified Medical Research Council (mMRC) scale to determine the severity of dyspnoea and the COPD Assessment Test (CAT) to quantify the overall impact of COPD on their health status [21].

HRQoL was evaluated utilizing the 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) and the Saint George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ); both were translated into the Portuguese language and validated for use in Brazil [22]. The SF-36 is a generic HRQoL instrument composed of 36 items that are grouped into eight dimensions and divided into two general components: the 21-item physical component summary (PCS) and the 14-item mental component summary (MCS). Scores on the SF-36 are converted to a 100-point scale; higher scores indicate better HRQoL. The SGRQ is a 76-item questionnaire that is grouped into the following three domains: symptoms, activity and psychosocial

impact. The scores on each domain of the SGRQ can reach a maximum of 100 points; lower scores indicate a better HRQoL.

Plasma samples were tested for 25(OH)D₃ using a radioimmunoassay kit (DiaSorin, Stillwater, MN, USA); 25(OH)D₃ deficiency was defined when plasma 25(OH)D₃ levels were < 20 ng/mL [23].

All patients underwent pulmonary function tests (PFTs) (spirometry, body plethysmography, and respiratory muscle strength) using the Collins Plus Pulmonary Function Testing System (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA). All PFTs followed the guidelines defined by the American Thoracic Society [24], and reference values for the Brazilian population were considered [25].

The isometric handgrip strength (IHGS) test was measured utilizing an isometric hydraulic dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) in the patient's dominant hand. After proper positioning, they were instructed to perform three maximum voluntary contractions with a 60-second interval between each contraction; the highest value was used for analysis [26].

The muscles of the knee joint were evaluated utilizing an isokinetic dynamometer of the knee (Biodex System 4 PRO, Biodex Medical Systems, Inc., Shirley, NY, USA) from the Admiral Adalberto Nunes Physical Education Center (Brazilian Navy), Rio de Janeiro, Brazil. Before each test, the patient underwent a familiarization exercise that included three submaximal repetitions using only the dominant lower limb [27]. After familiarization, the strength and endurance analyses were performed utilizing angular velocities of 75°/s and 240°/s, respectively; two sets of 15 repetitions were conducted during each analysis [28]. Between each test, a two-minute rest period was granted. The concentric-concentric mode was selected for each evaluation. The following variables were analysed: peak torque (PT, the maximum force at any given point of during the

entire range of motion), maximum repetition of the total work (MRTW, the total muscle strength in the repetition that had the highest production of muscle work), total work (the ability to generate muscle force throughout the entire range of motion), work fatigue (the relationship between the first third and last third of the muscle work performed) and agonist/antagonist ratio (PT of the hamstring muscles divided by PT of the quadriceps during a given velocity of contraction) [29,30]. The highest differential value each of the variables was analysed.

Data analysis

The data were analysed using the SAS 6.11 software suite (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). A previous analysis was performed to verify the normality of the variables utilizing the Shapiro-Wilk test and a graphical analysis of the histograms. Because some variables showed non-Gaussian distribution, a natural logarithmic transformation was applied to allow parametric tests to be used. The described analysis was expressed with the appropriate measures of central tendency and dispersion. The comparisons of the anthropometric variables, clinical data, lung function and dynamometry among the four groups were made utilizing one-way analysis of variance (ANOVA) statistics and Tukey's multiple comparisons tests. The comparison between the two patient groups was made utilizing Student's t-test for independent samples. The categorical data were compared utilizing the chi-squared test. The associations between the isokinetic dynamometry and numerical variables were analysed utilizing the Pearson correlation coefficient; furthermore, the dichotomous categorical variables were analysed utilizing Student's t-test for independent samples. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

Among the 61 patients who were evaluated, 19 were excluded for the following reasons: refusal to participate in the study ($n=10$), respiratory infection in the month prior to recruitment ($n=4$), home oxygen therapy ($n=3$) and lower limb deformity ($n=2$). Thus, the study sample consisted of 21 males and 21 females. The mean smoking load was 58.2 (standard deviation (SD) 24.9) and 40 (SD 21.4) pack-years for males and females, respectively. All but three patients were treated with bronchodilators and/or inhaled corticosteroids. 25(OH)D₃ deficiency was noted in 35.7% of the patients. The anthropometric variables, clinical data, lung function and handgrip strength of males and females with COPD and their respective controls, as well as the comparisons between these subjects, are summarized in Table 1.

Table 1. Anthropometry, clinical data and pulmonary function of the studied sample.

Anthropometry	Males with COPD (n=21)	Females with COPD (n=21)	Controls males (n=21)	Controls females (n=21)
Age (years), mean (SD)	67.9 (8.7)	66.3 (7.3)	64.7 (8.3)	63.7 (6.1)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	23.6 (5.8)	23.9 (4.3)	25.4 (3.6)	25.1 (3.4)
GOLD stages, n (%)				
II	9 (42.9)	5 (23.8)	-	-
III–IV	12 (57.1)	16 (76.2)	-	-
A–B	7 (33.3)	7 (33.3)	-	-
C–D	14 (66.7)	14 (66.7)	-	-
Clinical data				
mMRC scale, n (%)				
<2	10 (47.6)	9 (42.9)	-	-
≥2	11 (52.4)	12 (57.1)	-	-
CAT score (points)	14 (7–26)	18 (8–26.5)	-	-
SF36 PCS (points), mean (SD)	48.6 (19.3)	43.2 (20.1)	-	-
SF36 MCS (points), mean (SD)	56.5 (10.3)	59.2 (9.9)	-	-
SGRQ (points), median (IQR range)	47 (23.5–79)	46 (22–76.5)		
25(OH)D₃ (ng/mL), median (IQR range)	22.2 (12.6–39.7)	26 (15.6–39)		
Lung function				
FVC (% predicted), mean (SD)	76.4 (15.3)	72.2 (13.8)	-	-
FEV ₁ (% predicted), mean (SD)	45.7 (15.4)	43.4 (15.5)	-	-
FEV ₁ /FVC (%), mean (SD)	46.2 (13.3)	47.6 (12.6)	-	-
TLC (% predicted), (IQR range)	112 (105–122)	115 (105–162)	-	-
RV (% predicted), (IQR range)	173 (142–226)	175 (147–329)	-	-
RV/TLC (%), mean (SD)	63.2 (10.1)	65.1 (13.3)	-	-
MIP (% predicted), mean (SD)	37.9 (10.8)	42.8 (16.4)	-	-
MEP (% predicted), mean (SD)	35.7 (12.4)	36 (15)	-	-
HGS (kgf), mean (SD)	29.3 (6.9) ^a	22.7 (4.6)	33.7 (7.8)	26.4 (7.1)

BMI, body mass index; GOLD, Global Initiative for Obstructive Lung Disease; mMRC, modified medical Research Council; CAT, COPD assessment test; SF36 PCS, 36-Item Short Form Health Survey–physical component summary; SF36 MCS, 36-Item Short Form Health Survey–mental component summary; SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire; 25(OH)D₃, 25-hydroxivitamin D₃; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; HGS, hand grip strength.

Values are mean (SD), median (IQR range) or n (%). ^a $P < 0.005$ between males and females with COPD.

Comparisons between the males and females with COPD according to the variables provided by isokinetic dynamometry of the knee are shown in Table 2. Most of the isokinetic parameters showed differences between COPD patients and their respective controls, as well as between males and females with COPD; however, the greatest differences were seen between females with COPD and their respective controls.

We also evaluated the correlations between isokinetic dynamometry variables of the knee with HRQoL, 25(OH)D₃ levels, lung function and handgrip strength in patients with COPD (Tables 3 and 4, Fig. 1). The strongest correlations were observed between the isokinetic parameters and the SF-36 PCS, the SGRQ, 25(OH)D₃ levels, FEV₁ and residual volume (RV), especially at an angular velocity of 240°/s.

Table 2. Parameters of isokinetic dynamometry of the knee.

Variable	Males with COPD (n=21)	Females with COPD (n=21)	Control males (n=21)	Control females (n=21)
Extension PT at 75°/s (Nm), mean (SD)	110 (29.4) ^a	65.1 (24.4) ^b	152 (42.11)	118 (38.5)
Flexion PT at 75°/s (Nm), mean (SD)	51.7 (15.4) ^c	35.4 (19.1) ^b	91.7 (34.7)	65.7 (24.5)
Extension MRTW at 75°/s (J), mean (SD)	131 (28.4) ^{d,e}	76.6 (26.3) ^b	175 (43.7)	137 (46.4)
Flexion MRTW at 75°/s (J), mean (SD)	62.2 (18) ^c	42.8 (21.3) ^b	114 (41.8)	89.8 (43.5)
Extension total work at 75°/s (J), mean (SD)	610 (137) ^c	361 (162) ^b	816 (220)	561 (172)
Flexion total work at 75°/s (J), mean (SD)	272 (86.3) ^c	165 (77.5) ^b	524 (203)	395 (110)
Extension work fatigue at 75°/s (%), median (IQR range)	16.2 (7.9–19.6)	15.2 (12–21)	18.1 (8–35.3)	18.9 (11.3–29)
Flexion work fatigue at 75°/s (%), median (IQR range)	18 (7.5–20.1)	18.5 (12.8–31)	19.4 (11.4–24)	19.6 (16–23.3)
Agonist/antagonist ratio at 75°/s (%), mean (SD)	52.7 (15.7)	49.2 (12.1) ^b	59.3 (11.9)	63.1 (7.9)
Extension PT at 240°/s (Nm), mean (SD)	65.8 (12.6) ^{f,g}	31.4 (9.5) ^b	88.8 (23.6)	59.5 (15.1)
Flexion PT at 240°/s (Nm), mean (SD)	39.1 (14) ^c	20.6 (12.1) ^b	65.8 (23.1)	41.4 (22.2)
Extension MRTW at 240°/s (J), mean (SD)	73.4 (25.7) ^c	41.5 (19.5) ^b	103 (33.1)	72.3 (23.3)
Flexion MRTW at 240°/s (J), median (IQR range)	38.2 (18–46.7) ^c	20.4 (11–28.2) ^b	70 (44.1–102)	47.4 (33.8–64)
Extension total work at 240°/s (J), mean (SD)	817 (291) ^a	387 (208) ^b	1244 (357)	890 (286)
Flexion total work at 240°/s (J), median (IQR range)	403 (183–529) ^a	231 (114–347) ^b	759 (520–1207)	674 (391–899)
Extension work fatigue at 240°/s (%), mean (SD)	30.5 (12.3)	31.3 (14)	39.9 (12.8)	35.6 (14.8)
Flexion work fatigue at 240°/s (%), mean (SD)	43.1 (18.9)	29 (10.1) ^h	50.2 (16.8)	39.1 (18.4)
Agonist/antagonist ratio at 240°/s (%), mean (SD)	46.8 (12) ^e	42.3 (11.6) ^b	70.9 (19.4)	73.6 (16.5)

PT, peak torque; MRTW, maximum repetition of the total work. Values are mean (standard deviation) or median (IQR range).

^a $P < 0.01$ between males and females with COPD, and males with COPD and controls. ^b $P < 0.001$ between females with COPD and controls. ^c $P < 0.001$ between males and females with COPD, and males with COPD and controls. ^d $P < 0.005$ between males and females with COPD. ^e $P < 0.01$ between males with COPD and controls. ^f $P < 0.001$ between males and females with COPD. ^g $P < 0.05$ between males with COPD and controls. ^h $P < 0.005$ between females with COPD and controls.

Table 3. Pearson's correlation coefficients between the isokinetic dynamometry of the knee, quality of life and vitamin D level of patients with COPD.

Variable	CAT score	SF36 PCS	SF36 MCS	SGRQ	25(OH)D ₃
Extension PT at 75°/s (Nm)	-0.19	0.37^a	0.09	-0.23	0.27
Flexion PT at 75°/s (Nm)	-0.27	0.49^d	0.04	-0.38^a	0.43^b
Extension MRTW at 75°/s (J)	-0.16	0.32^a	0.15	-0.20	0.28
Flexion MRTW at 75°/s (J)	-0.28	0.49^d	0.11	-0.42^b	0.45^c
Extension total work at 75°/s (J)	-0.16	0.33^a	0.14	-0.21	0.28
Flexion total work at 75°/s (J)	-0.28	0.50^d	0.10	-0.40^b	0.50^d
Extension work fatigue at 75°/s (%)	-0.07	0.20	0.26	-0.14	0.35^a
Flexion work fatigue at 75°/s (%)	-0.04	-0.05	0.21	0.05	0.09
Agonist/antagonist ratio at 75°/s (%)	-0.43^b	0.63^d	0.06	-0.63^d	0.59^d
Extension PT at 240°/s (Nm)	-0.26	0.40^b	0.13	-0.32^a	0.36^a
Flexion PT at 240°/s (Nm)	-0.41^b	0.58^d	0.04	-0.56^d	0.58^d
Extension MRTW at 240°/s (J)	-0.28	0.45^c	0.20	-0.37^a	0.44^c
Flexion MRTW at 240°/s (J)	-0.42^b	0.62^d	0.06	-0.59^d	0.65^d
Extension total work at 240°/s (J)	-0.24	0.40	0.17	-0.29	0.42^b
Flexion total work at 240°/s (J)	-0.40^b	0.60^d	0.10	-0.58^d	0.69^d
Extension work fatigue at 240°/s (%)	-0.35^a	0.53	0.06	-0.55^d	0.51^d
Flexion work fatigue at 240°/s (%)	-0.34^a	0.18	0.07	-0.24	0.02
Agonist/antagonist ratio at 240°/s (%)	-0.53^d	0.65^d	0.01	-0.64^d	0.76^d

PT, peak torque; MRTW, maximum repetition of the total work; CAT, COPD assessment test; SF36 PCS, 36-Item Short Form Health Survey–physical component summary; SF36 MCS, 36-Item Short Form Health Survey–mental component summary; SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire; 25(OH)D₃, 25-hydroxvitamin D₃.

The values in bold refer to significant differences.

^a $P < 0.05$. ^b $P < 0.01$. ^c $P < 0.005$. ^d $P < 0.001$.

Table 4. Pearson's correlation coefficients between the isokinetic dynamometry of the knee, lung function and handgrip strength of patients with COPD.

Variable	FEV ₁	TLC	RV	MIP	MEP	HGS
Extension PT at 75°/s (Nm)	0.49^c	-0.26	-0.39^a	0.08	0.09	0.33^a
Flexion PT at 75°/s (Nm)	0.57^d	-0.34^a	-0.47^c	0.06	0.13	0.15
Extension MRTW at 75°/s (J)	0.38^a	-0.27	-0.37^a	0.08	0.07	0.10
Flexion MRTW at 75°/s (J)	0.49^c	-0.29	-0.42^b	0.12	0.10	0.11
Extension total work at 75°/s (J)	0.37^a	-0.25	-0.35^a	0.09	0.07	0.14
Flexion total work at 75°/s (J)	0.47^c	-0.33^a	-0.46^c	0.16	0.15	0.10
Extension work fatigue at 75°/s (%)	0.31^a	-0.05	-0.14	0.31^a	0.07	0.02
Flexion work fatigue at 75°/s (%)	0.19	-0.02	-0.03	0.04	0.06	0.13
Agonist/antagonist ratio at 75°/s (%)	0.50^d	-0.30	-0.42^b	0.32^a	0.20	0.13
Extension PT at 240°/s (Nm)	0.59^d	-0.31^a	-0.45^c	0.04	0.20	0.18
Flexion PT at 240°/s (Nm)	0.69^d	-0.34^a	-0.52^d	0.17	0.23	0.31^a
Extension MRTW at 240°/s (J)	0.58^d	-0.31^a	-0.45^c	0.04	0.26	0.17
Flexion MRTW at 240°/s (J)	0.67^d	-0.27	-0.46^c	0.27	0.25	0.32^a
Extension total work at 240°/s (J)	0.57^d	-0.28	-0.44^c	0.02	0.22	0.15
Flexion total work at 240°/s (J)	0.57^d	0.22	-0.39^a	0.30	0.24	0.23
Extension work fatigue at 240°/s (%)	0.48^c	-0.19	-0.32^a	0.04	0.17	0.03
Flexion work fatigue at 240°/s (%)	0.32^a	-0.31^a	-0.33^a	0.25	0.30	0.05
Agonist/antagonist ratio at 240°/s (%)	0.65^d	-0.31^a	-0.46^c	0.43^b	0.40^b	0.33^a

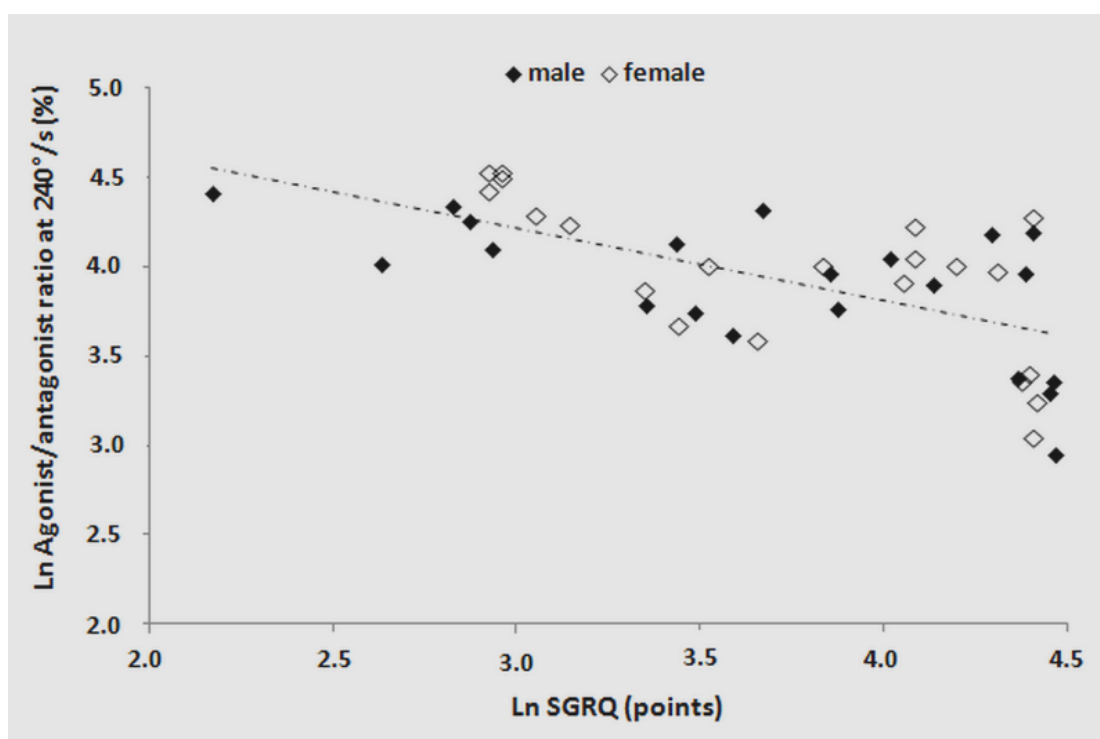
PT, peak torque; MRTW, maximum repetition of the total work; FEV₁, forced expiratory volume in one second; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; HGS, hand grip strength.

The values in bold refer to significant differences.

^a $P < 0.05$. ^b $P < 0.01$. ^c $P < 0.005$. ^d $P < 0.001$.

Fig. 1. Relationship of the natural logarithm (Ln) of agonist/antagonist ratio at 75°/s with the natural logarithm (Ln) of Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ($r=-0.64$, $P<0.0001$) (a), the natural logarithm (Ln) of forced expiratory volume in one second (FEV₁) ($r=0.65$, $P<0.0001$) (b) and the natural logarithm (Ln) of 25-hydroxivitamin D₃ (25(OH)D₃) ($r=0.76$, $P<0.0001$) (c).

Fig 1 (a)



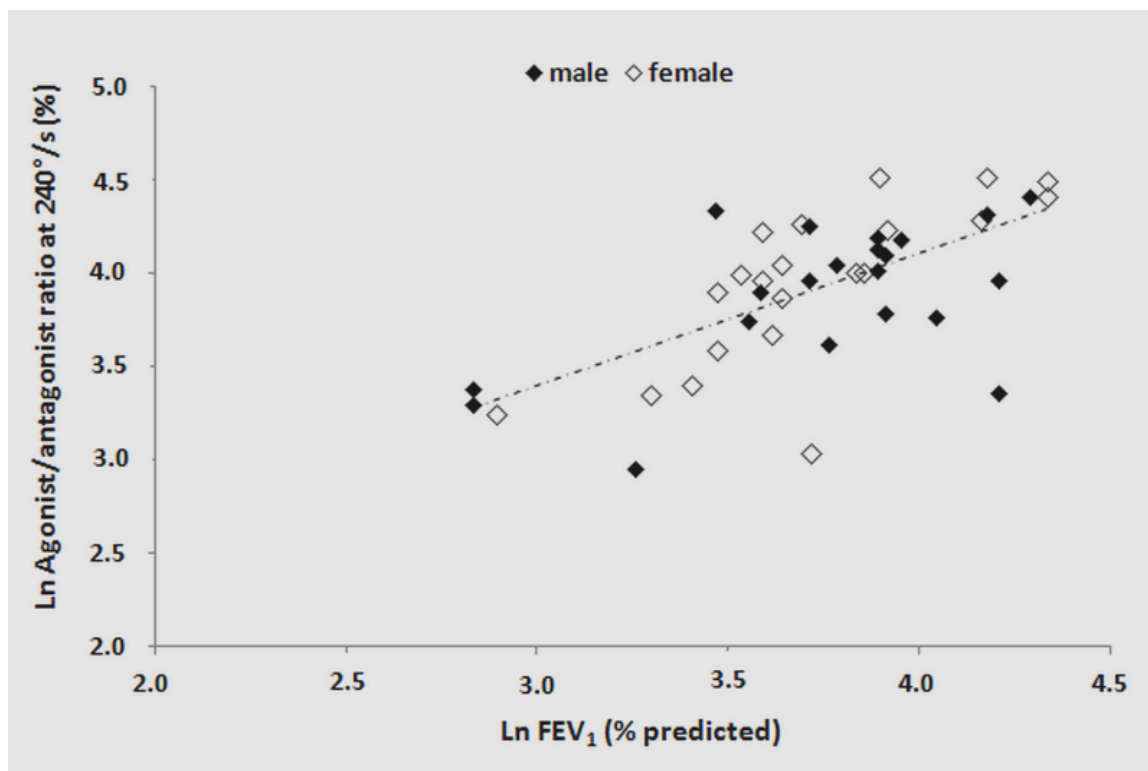


Fig 1 (b)

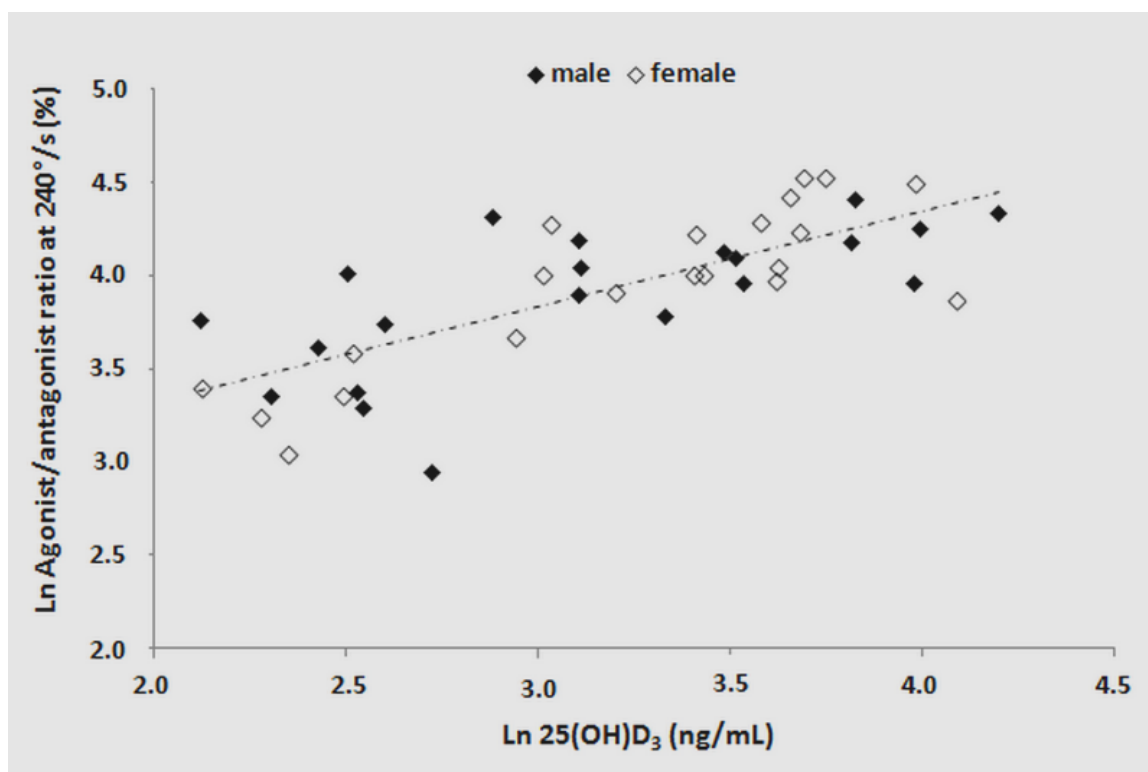


Fig 1 (c)

Discussion

The main finding of the present study is that a reduction of knee muscle strength and endurance is present in males and females with COPD compared to their respective controls; furthermore, this reduction is more pronounced in females. In these patients, knee muscle dysfunction is associated with a lower HRQoL, poorer pulmonary function and 25(OH)D₃ deficiency; moreover, these associations are more striking in patients with greater abnormalities in their hamstring/quadriceps ratio. In addition, endurance showed a stronger association with HRQoL, lung function and 25(OH)D₃ levels compared with muscle strength.

Our study objectively showed the importance of knee muscle dysfunction in patients with COPD in comparison to healthy controls. Pleguezuelos *et al.* [19] observed a similar reduction in the strength of knee extensors and flexors in males with COPD, although they did not evaluate female patients. In contrast, Menon *et al.* [31] did not observe significant differences in the PT and total work in extension of patients with COPD compared to controls; however, these authors evaluated only 12 COPD patients and did not separate their cohort by gender. In COPD, skeletal muscle dysfunction is the result of several factors, including deconditioning, local inflammation and the use of oral steroids, which promotes structural and functional changes in contractile tissue [2–4,19,32–34]. Like our findings, other studies [1,19] have not observed a significant reduction in handgrip strength in COPD patients, indicating that muscles are more preserved in the upper limbs. This result is likely due to greater preservation of muscle conditioning and the fact that the muscle function of the upper limbs is more related to activities of daily living than the pathogenesis of COPD. Thus, a downward disease spiral theory has been hypothesized in which worsening dyspnoea leads to a sedentary lifestyle and deconditioning of the locomotor muscles; consequently, greater inactivity and

damage to the musculature of the lower limbs results [16]. Moreover, the differences between the upper and lower limbs of COPD patients show that muscle dysfunction differs between muscle compartments; this finding is of paramount importance in the design of physical reconditioning programmes for these patients. Interestingly, we observed a greater knee muscle dysfunction in females compared to males. Previous studies have investigated the influence of gender on muscle function in COPD [1,34]. The factors that are responsible for the greater susceptibility of females to lower limb musculature changes have been debated [1,34]; however, the greater functional damage seen in females can be at least partially explained by decreased physical activity and a lower percentage of type II fibres.

Most studies on peripheral muscle function in COPD have focused on strength rather than endurance; however, endurance assessments may be more sensitive and valuable for the study of interventions that specifically target lower limb muscles [4]. In the present study, we utilized both low ($75^{\circ}/s$) and high ($240^{\circ}/s$) angular velocity; the latter preferentially activates type II fibres and is more representative of muscular endurance. Interestingly, we found more robust associations between isokinetic measures of endurance and clinical variables as well as between endurance and markers of airflow obstruction. In COPD, there is a progressive transformation of the type of muscle fibres from type I to II [4,31]; the latter are more easily fatigued; therefore, we believe that this transformation makes the muscle more vulnerable to stress at high angular velocities, resulting in a greater exposure to muscular dysfunction when endurance is tested. Interestingly, functional capacity (assessed utilizing the 6-minute walk test) appears to be more related to endurance than knee muscle strength testing in subjects with COPD [35]. Thus, our findings show the importance of evaluating the endurance of knee musculature in addition to endurance training programmes to improve the functional capacity of

subjects with COPD. A more objective assessment of endurance may identify patients who are at increased risk for exercise intolerance and premature death [4].

In the present study, the strongest correlations between isokinetic parameters and lung function indices were noted in two important markers of bronchial obstruction (FEV₁ and RV), especially when endurance was tested. Similar to our findings, a recent study in males with COPD demonstrated an association between lung function and both muscle mass (assessed by magnetic resonance imaging) and lower limb strength (assessed by leg press exercise); furthermore, this study showed a reduced inspiratory capacity to total lung capacity ratio that was associated with inflammatory markers and the overall level of physical activity [36]. Another study evaluated quadriceps biopsies of patients with COPD and found a positive correlation between the proportion of type I fibres and FEV₁ [31]; furthermore, the same study noted that neutrophils are more prevalent in the quadriceps of COPD patients when compared to controls. Thus, neutrophilic inflammation may indicate a link between pulmonary and systemic abnormalities, including changes in skeletal muscle. Neutrophils enact muscle damage via the release of proteolytic enzymes and free radicals; their presence in COPD may contribute to muscle dysfunction [31,37].

In the present study, we observed strong correlations between knee isokinetic parameters and HRQoL [4]. Similar to our findings, Seymour *et al.* [16] observed a deterioration in HRQoL measured using the SGRQ in patients with COPD and weakness of knee musculature assessed using the QMVC measure. In COPD, the impairment of myogenesis has been suggested as a potential mechanism for cachexia, which in turn may be associated with a progressive deterioration in HRQoL [38]. Interestingly, we observed that the agonist/antagonist ratio was the isokinetic parameter that was most strongly associated with HRQoL. The more severe impairment of the hamstrings may be

explained, at least in part, by the greater amount of time that these patients spend seated compared to healthy individuals. While a patient is seated, the hamstrings are in a shortened position because the knee is flexed at 90°, thus reducing the number of sarcomeres in series; therefore, the muscle area adapts to this new length [19]. With this in mind, exercises that strengthen flexor muscles may be a salient strategy for rehabilitation programmes in patients with COPD.

The 25(OH)D₃ receptor is abundantly expressed within the lower limb muscles where they mediate various gene promoters; therefore, the 25(OH)D₃ pathway may play an important role in maintaining the health of this muscle group [4,39]. The association that we observed in our study between 25(OH)D₃ levels and muscle function is not surprising [18,40]; however, the correlations were stronger between 25(OH)D₃ levels and the endurance parameters compared to the strength parameters. One possible explanation for this finding is the progressive change in the type of fibres observed in COPD because type II fibres are more abundant in COPD patients and are more prone to fatigue. Thus, 25(OH)D₃ supplementation in these patients may be an interesting approach to increase the performance of lower limb muscles and, consequently, fatigue tolerance [18].

One strength of the present study is that we evaluated several parameters provided by isokinetic testing (i.e., those related to both strength and endurance); accordingly, these parameters may be vital to the physical reconditioning of patients with COPD, especially the agonist/antagonist ratio. However, our study also has limitations. First, the cross-sectional design and relatively small sample make it difficult to generalize our findings. Second, access to isokinetic dynamometers is quite limited, despite their good test-retest reliability, safety and precision; this scarcity is often due to the cost of the equipment, the need for qualified operating technicians and the time that is required to carry out the tests [33]. Further research is still needed to determine the relevance of isokinetic measures for

functional performance and to develop adequate load protocols for endurance training programmes for patients with COPD.

Conclusions

These findings indicate that patients with COPD have a reduction in both strength and endurance; furthermore, this reduction is more marked in females. Muscle dysfunction, especially an imbalance between the quadriceps and hamstring muscles, is strongly related to worsening HRQoL and 25(OH)D₃ deficiency. The associations between muscle function, lung function, HRQoL and 25(OH)D₃ levels are stronger when endurance is tested. Our results may have implications for the understanding of the pathogenesis of skeletal muscle dysfunction in COPD and the development of physical reconditioning programmes for these patients.

Ethical Approval: The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center under CAAE No. 52711116.7.0000.5235, and written informed consent was obtained from all participants.

Funding: This study was supported by Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ).

Conflict of interest: None.

References

1. Ausín P, Martínez-Llorens J, Sabaté-Bresco M, Casadevall C, Barreiro E, Gea J. Sex differences in function and structure of the quadriceps muscle in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis* 2016. [Epub ahead of print]
2. Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, *et al.* Is quadriceps endurance reduced in COPD? a systematic review. *Chest* 2015;147:673–84.
3. Nellessen AG, Donária L, Hernandes NA, Pitta F. Analysis of three different equations for predicting quadriceps femoris muscle strength in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2015;41:305–12.
4. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré 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* 2014;189:e15–62.
5. Spruit MA, Pitta F, Garvey C, ZuWallack RL, Roberts CM, Collins EG, *et al.* Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J* 2014;43:1326–37.
6. Kharbanda S, Ramakrishna A, Krishnan S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1727–35.
7. Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* 2015;53:249–58.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [accessed 25.02.2017].
9. Nyberg A, Saey D, Maltais F. Why and how limb muscle mass and function should be measured in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(9):1269–77.
10. Ribeiro F, Lépine PA, Garceau-Bolduc C, Coats V, Allard E, Maltais F, Saey D. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: a comparison of angular velocities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1163–72.
11. Barreiro E, Gea J. Respiratory and limb muscle dysfunction in COPD. *COPD* 2014; 12(4):1–14.
12. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013; 114:1222–34.

13. Homem T, Guimarães FS, Santos MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *J Aging Phys Act* 2017;25:218–227.
14. Rodrigues FM, Demeyer H, Hornikx M, Camillo CA, Calik-Kutukcu E, Burtin C, et al. Validity and reliability of strain gauge measurement of volitional quadriceps force in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2017. [Epub ahead of print]
15. Martinez L, Pitta F. A pulmonary index able to predict peripheral muscle function in COPD. *Rev Port Pneumol* 2017;23:1–2.
16. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010;36:81–8.
17. Zhang L, Yuan QY. Vitamin D should be supplemented more actively in elderly patients with coronary heart disease combined with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1359–65.
18. Yumrutepe T, Aytemur ZA, Baysal O, Taskapan H, Taskapan CM, Hacievliyagil SS. Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61:132–138.
19. Pleguezuelos E, Esquinas C, Moreno E, Guirao L, Ortiz J, Garcia-Alsina J, et al. Muscular dysfunction in COPD: systemic effect or deconditioning? *Lung* 2016;194:249–57.
20. Barboza ML, Barbosa AC, Spina GD, Sperandio EF, Arantes RL, Gagliardi AR, et al. Association between physical activity in daily life and pulmonary function in adult smokers. *J Bras Pneumol* 2016;42:130–5.
21. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2013;39:402–8.
22. Wehrmeister FC, Knorst M, Jardim JR, Macedo EC, Noal RB, Martínez-Mesa J, et al. Pulmonary rehabilitation programs for patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2011;37:544–55.
23. Park Y, Kim YS, Kang YA, Shin JH, Oh YM, Seo JB, et al. Relationship between vitamin D-binding protein polymorphisms and blood vitamin D level in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:731–8.
24. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, Von Essen SG, et al. Official American Thoracic Society technical standards:

- spirometry in the occupational setting. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:983–93.
25. Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(suppl 3):1–82.
 26. Crosby CA, Wehbe MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am* 1994;19:665–70.
 27. Felicio DC, Pereira DS, Queiroz BZ, Assumpção AM, Dias JMD, Pereira LSM. Isokinetic performance of knee flexor and extensor muscles in community-dwelling elderly women. *Fisioter Mov* 2015;28:555–62.
 28. Lopes AJ, Ferreira AS, Walchan EM, Soares MS, Bunn PS, Guimarães FS. Explanatory models of muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: Implications for rehabilitation. *Hum Mov Sci* 2016;49:160–9.
 29. Walchan EM, Guimarães FS, Soares MS, Pinho LKJ, Gadelha MR, Lopes AJ. Parameters of knee isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: association with growth hormone levels and general fatigue. *Isokinet Exerc Sci* 2016;24:331–40.
 30. Dvir Z. *Isokinetics: Muscle Testing, Interpretation and Clinical Applications*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2004.
 31. Menon MK, Houchen L, Singh SJ, Morgan MD, Bradding P, Steiner MC. Inflammatory and satellite cells in the quadriceps of patients with COPD and response to resistance training. *Chest* 2012;142:1134–42.
 32. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, *et al*. Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:295–306.
 33. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:11–24.
 34. Janaudis-Ferreira T, Wadell K, Sundelin G, Lindström B. Thigh muscle strength and endurance in patients with COPD compared with healthy controls. *Respir Med* 2006;100:1451–7.
 35. Nyberg A, Törnberg A, Wadell K. Correlation between limb muscle endurance, strength, and functional capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Can* 2016;68:46–53.

36. Cebollero P, Zambom-Ferraresi F, Hernández M, Hueto J, Cascante J, Anton MM. Inspiratory fraction as a marker of skeletal muscle dysfunction in patients with COPD. *Rev Port Pneumol* 2017;23:3–9.
37. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:101–30.
38. Hansen MJ, Gualano RC, Bozinovski S, Vlahos R, Anderson GP. Therapeutic prospects to treat skeletal muscle wasting in COPD (chronic obstructive lung disease). *Pharmacol Ther* 2006;109:162–172.
39. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1907–16.
40. Jackson AS, Shrikrishna D, Kelly JL, Hart N, Moxham J, Polkey MI, *et al.* Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur Respir J* 2013;41:309–316.

14. CONCLUSÕES

- A maioria dos parâmetros isocinéticos mostrou diferenças entre homens e mulheres com DPOC e seus respectivos controles, assim como entre homens e mulheres saudáveis. As diferenças mais significativas ocorreram entre mulheres com DPOC e seus respectivos controles.
- As correlações mais fortes foram observadas entre os parâmetros isocinéticos com SF36 PCS, SGRQ, 25(OH)D₃, VEF₁ e VR, especialmente na velocidade angular de 240°/s, ou seja, durante o teste de resistência muscular.
- A disfunção muscular observada pelo desequilíbrio da relação agonista/antagonista (isquiotibiais e quadríceps, respectivamente), tem forte correlação com o decréscimo da QVRS e deficiência de 25(OH)D₃.
- Não foram observadas reduções significativas nas medidas da força de preensão palmar dos pacientes com DPOC, quando comparados aos controles saudáveis.

15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados resultantes desta pesquisa indicam que pacientes com DPOC apresentam diminuição tanto na força quanto na resistência dos músculos relacionados com a articulação do joelho, sendo essa redução mais evidente nas mulheres. A disfunção muscular (especialmente o desequilíbrio entre os músculos quadríceps e isquiotibiais) relaciona-se fortemente com a piora da qualidade de vida relacionada à saúde, a deterioração da função pulmonar e a deficiência de vitamina D. As associações entre função muscular, função pulmonar, qualidade de vida e 25(OH)D₃ são mais marcantes quando a resistência é avaliada no teste isocinético.

Nossos resultados podem promover implicações no entendimento da patogênese da disfunção do músculo esquelético na DPOC e, por conseguinte, na prescrição de programas de condicionamento físico para esses pacientes.

16. APÊNDICES

APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento livre e esclarecido para pesquisa

(Resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, do estudo intitulado **Associação da função muscular respiratória e periférica com os níveis de vitamina D e qualidade de vida em pacientes com DPOC**, conduzido pela pesquisadora **Ádrea Leal da Hora**. Este estudo tem como objetivo verificar a associação da disfunção muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de vitamina D e qualidade de vida em pacientes com DPOC, e justifica-se, pois, a análise das variáveis inerentes ao estudo é de grande interesse no campo das ciências da reabilitação, uma vez que pode direcionar o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento dos pacientes com DPOC.

Sua participação no estudo será submeter-se a alguns testes para avaliar vários aspectos do seu estado de saúde. Será feito um teste para medir a força muscular de uma de suas pernas e de uma de suas mãos; será coletada uma amostra de sangue para quantificar os níveis de vitamina D; o (a) sr(a) responderá a 3 questionários para avaliar sua qualidade de vida; e vai soprar com força, em um equipamento especializado a medir sua capacidade respiratória. Durante estes testes, sempre haverá um médico e/ou fisioterapeuta, além da pesquisadora responsável, garantindo a supervisão de todos os procedimentos.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor (a) terá alguns benefícios como: informações sobre seu estado de saúde relacionado ao funcionamento dos músculos respiratórios e dos braços e pernas (periféricos) e verificação do adequado andamento do seu tratamento clínico nos últimos meses. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Poderão existir desconfortos e riscos decorrentes do estudo, entre eles: tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial, dor muscular após algumas horas dos testes de força, falta de ar nos testes de sopro e dor no momento da coleta de sangue.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo. Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Este estudo não deve lhe gerar despesas pessoais, nem compensação financeira relacionada a sua participação. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso à pesquisadora responsável (Ádrea Leal da Hora) que pode ser encontrada nos telefones (21) 99530-8544 ou (21) 3298-7685. Se tiver alguma observação ou dúvida sobre a conduta da pesquisa, poderá

entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9702, e-mail: comitedeeticaunisuaam@unisuaam.edu.br. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, o (a) Sr. (a) poderá declarar seu livre consentimento em participar, demonstrando estar ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

APÊNDICE 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-FUNCIONAL

Data: ____/____/____

Registro: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Raça: _____

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Estado civil: _____

Profissão: _____

Classe GOLD: _____

Fumante atual: SIM () NÃO ()

Se sim, quantos cigarros por dia? _____

Ex-fumante? Há quanto tempo? _____

HDA: _____

HPP: _____

Medicações em uso: _____

FC: _____

PA: _____

SpO₂: _____

IPAQ: _____

17. ANEXOS

ANEXO 1. Questionário de qualidade de vida SF-36

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA - SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 2. Questionário Internacional de Atividade Física
(IPAQ – versão curta)



**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –
VERSÃO CURTA -**

Nome: _____
Data: ____/____/____ **Idade :** ____ **Sexo:** F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por **pelo menos 10 minutos contínuos** em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
 Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração **(POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)**

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

ANEXO 3. Escala de dispneia da *Medical Research Council* - MRC
(versão em Português)

0. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
1. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
2. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
3. Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
4. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo.

ANEXO 4. Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*

* Esse questionário foi traduzido e validado no Brasil por Thais Costa de Sousa, José Roberto Jardim e Paul Jones

Este questionário nos ajuda a compreender até que ponto a sua dificuldade respiratória o perturba e afeta a sua vida. Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que causam mais problemas. Estamos interessados em saber o que você sente e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas acham que você sente. Leia atentamente as instruções. Esclareça as dúvidas que tiver. Não perca muito tempo nas suas respostas.

Parte 1

+ Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.

+ Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias na semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1) durante os últimos 3 meses tosse	☐	☐	☐	☐	☐
2) durante os últimos 3 meses tive catarro	☐	☐	☐	☐	☐
3) durante os últimos 3 meses tive falta de ar	☐	☐	☐	☐	☐
4) durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"	☐	☐	☐	☐	☐
5) Durante os últimos 3 meses, quantas vezes você teve crises graves de problemas respiratórios:					
mais de 3	3	2	1	nenhuma	
☐	☐	☐	☐	☐	
6) Quanto tempo durou a pior dessas crises? (passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)					
1 semana ou mais	3 ou mais dias		1 ou 2 dias	menos de 1 dia	
☐	☐		☐	☐	
7) Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:					
nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	todos os dias	
☐	☐	☐	☐	☐	
8) Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã?					
Não	Sim				
☐	☐				

• Parte 2

+ Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Me causa muitos problemas	Me causa alguns problemas	Não me causa nenhum problema
☐	☐	☐	☐

B) Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados:

(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

- minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	☐
- minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	☐
- minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho	☐

ã + Seção 2

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado falta de ar em você nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- sentado/a ou deitado/a	☐	☐
- tomando banho ou vestindo	☐	☐
- caminhando dentro de casa	☐	☐
- caminhando em terreno plano	☐	☐
- subindo um lance de escada	☐	☐
- subindo ladeiras	☐	☐
- praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	☐	☐

+ Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- minha tosse me causa dor	☐	☐
- minha tosse me cansa	☐	☐
- tenho falta de ar quando falo	☐	☐
- tenho falta de ar quando dobro o corpo para frente	☐	☐
- minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	☐	☐
- fico exausto/a com facilidade	☐	☐

+ Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	☐	☐
- minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	☐	☐
- tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	☐	☐
- sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	☐	☐
- eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	☐	☐
- minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	☐	☐
- fazer exercício é arriscado para mim	☐	☐
- tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	☐	☐

+ Seção 5

A) Perguntas sobre a sua medicação. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

(passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
- minha medicação não está me ajudando muito	☐	☐
- fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	☐	☐
- minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	☐	☐
- minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia	☐	☐

ã + Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale *Não*.

	Sim	Não
- levo muito tempo para me lavar ou me vestir	☐	☐
- demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	☐	☐
- ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	☐	☐
- demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar	☐	☐
- quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	☐	☐
- se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	☐	☐
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar	☐	☐
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldades para fazer atividades como: carregar grandes pesos, fazer "cooper", andar muito rápido ou nadar	☐	☐
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos	☐	☐

+ Seção 7

A) Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia: (não se esqueça que *Sim* só se aplica ao seu caso quando você não puder fazer essa atividade devido à sua doença respiratória).

	Sim	Não
- praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	☐	☐
- sair de casa para me divertir	☐	☐
- sair de casa para fazer compras	☐	☐
- fazer o trabalho da casa	☐	☐
- sair da cama ou da cadeira	☐	☐

B) A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (você não tem que assinalar nenhuma das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

- Passear a pé ou passear com o seu cachorro
- fazer o trabalho doméstico ou jardinagem
- ter relações sexuais
- ir à igreja, bar ou a locais de diversão
- sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro
- visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

C) Assinale com um "x" somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

- não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	☐
- me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	☐
- me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	☐
- me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	☐

Obrigado por responder ao questionário. Antes de terminar, verifique se você respondeu a todas as perguntas.

ANEXO 5. Teste de avaliação da DPOC (CAT) (Versão em português)

O seu nome:	Data de hoje:
--	--



COPD Assessment Test

Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™ – CAT)

Este questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem-estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐			Estou muito triste		PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Tenho tosse o tempo todo			
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)			
Não sinto nenhuma pressão no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto uma grande pressão no peito			
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada			
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa			
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar			
Durmo profundamente	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar			
Tenho muita energia (disposição)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)			
O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial do grupo de empresas GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados. PONTUAÇÃO TOTAL					

ANEXO 6. Parecer de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA COM OS NÍVEIS DE VITAMINA D E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DPOC

Pesquisador: Adrea Leal da Hora

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52711116.7.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.429.269

Apresentação do Projeto:

o presente estudo visa avaliar a correlação da disfunção muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de vitamina D e qualidade de vida em pacientes com DPOC. Este é um estudo transversal e observacional, no qual serão recrutados 60 pacientes portadores de DPOC grave e muito grave em tratamento ambulatorial. O grupo de participantes controles (60 indivíduos) será constituído por voluntários saudáveis, que serão pareados por idade, gênero, peso, altura e índice de massa corporal. Todos os participantes da pesquisa serão orientados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

O projeto está bem apresentado, possui embasamento científico e atende os preceitos éticos de acordo com a Resolução 466/12.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo está claro e em consonância com a literatura apresentada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram apresentados tanto no projeto quanto no termo de consentimento livre e esclarecido atendendo as normas da Resolução 466/12.

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unisuum.edu.br



Continuação do Parecer: 1.429.269

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta: título claro, embasamento científico, objetivo bem definido, explicação clara dos instrumentos a serem aplicados, cálculo do tamanho amostral, orçamento detalhado e cronograma adequado, critérios para suspensão da pesquisa e a forma de recrutamento. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos. A solicitação do parecer anterior foi atendida (inclusão das cartas de anuência).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE possui linguagem acessível, apresenta o objetivo do estudo, garantia de esclarecimento a qualquer momento, a não penalização pela recusa em participar, garantia de sigilo, compromisso de divulgação dos resultados, menção sobre ressarcimento, contatos do pesquisador e do CEP.

Recomendações:

Nenhuma recomendação a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também por meio da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)	
Bairro: Bonsucesso	CEP: 21.041-010
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797	E-mail: comitedeetica@unuam.edu.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM**



Continuação do Parecer: 1.429.269

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_649220.pdf	24/02/2016 13:04:42		Aceito
Outros	CARTEANUENCIACEFAN.jpg	24/02/2016 11:21:37	Adrea Leal da Hora	Aceito
Outros	CARTEANUENCIAHUPE.pdf	24/02/2016 11:08:49	Adrea Leal da Hora	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEPROJETOADREA.docx	08/01/2016 22:58:46	Adrea Leal da Hora	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOADREACEP.doc	08/01/2016 22:57:14	Adrea Leal da Hora	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.docx	08/01/2016 22:56:08	Adrea Leal da Hora	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unisiam.edu.br

ANEXO 7. Comprovante de submissão do manuscrito

Physiotherapy Elsevier Editorial System(tm) for
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Relationship between muscle strength, lung function and quality of life in patients with COPD

Article Type: Original Research

Keywords: Musculoskeletal dysfunction; Respiratory function tests; Quality of life; Vitamin D

Corresponding Author: Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES, Ph.D

Corresponding Author's Institution: University of the State of Rio de Janeiro

First Author: Ádrea Hora

Order of Authors: Ádrea Hora; Fernando Guimarães; Sara Menezes; Mauricio Soares; Priscila Bunn; AGNALDO JOSÉ LOPES, Ph.D

Manuscript Region of Origin: BRAZIL