

Há diferença nas características dos indivíduos com DPOC que exacerbam ou não durante um programa de reabilitação pulmonar?

Are there differences in the characteristics of individuals with COPD who exacerbate or not during a pulmonary rehabilitation program?

¿Hay diferencia en las características de los individuos con EPOC que exacerbam o no durante un programa de rehabilitación pulmonar?

Recebido: 19/08/2022 | Revisado: 29/08/2022 | Aceito: 02/09/2022 | Publicado: 11/09/2022

Mariana Rosalem Vicentim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2090-0335>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: marianarvicentim@gmail.com

Igor Lopes Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9783-9408>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: ilbrito@hotmail.com

Nídia Aparecida Hernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5219-851X>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: nidia@uel.br

Fabio Pitta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3369-6660>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: fabiopitta@uel.br

Resumo

Objetivos: Identificar características dos indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que exacerbam ou não durante programa de treinamento físico (TF), e verificar se algum destes grupos é menos suscetível aos benefícios do TF. **Métodos:** Indivíduos com DPOC foram avaliados quanto à função pulmonar, força muscular respiratória, composição corporal, teste da caminhada de 6 minutos (TC6min), força muscular periférica, qualidade de vida, estado funcional, sensação de dispneia na vida diária (escala *Medical Research Council* [MRC]), ansiedade e depressão. Os indivíduos realizaram programa de TF de alta intensidade com exercícios aeróbicos e de força (três vezes/semana, 12 semanas). Para análise os indivíduos foram separados em dois grupos (Grupo que Exacerbou [GE] e Grupo que Não Exacerbou [GNE]) e comparados quanto às suas características. **Resultados:** 44 indivíduos completaram o TF (26 no GNE [VEF₁ 46±16% predito] e 18 no GE [VEF₁ 42±18% predito]). No pré-treinamento, indivíduos do GE eram mais novos, mais ansiosos e com pior capacidade vital forçada do que o GNE. Após TF, apenas o GE apresentou melhora significativa na dispneia (pré vs pós-treinamento: MRC 4 [3–4] vs 3 [2–4]; $P=0,03$) e apenas o GNE no TC6min (478 [424–519] vs 516 [467–558]; $P<0,0001$). Ambos os grupos apresentaram melhora significativa da força muscular periférica. Por fim, considerando a comparação da mudança pós-pré TF, o GNE teve melhora mais acentuada do que o GE na qualidade de vida e TC6min. **Conclusão:** Indivíduos que exacerbam durante o TF são menos suscetíveis aos benefícios do TF, e estratégias de treinamento próprias são necessárias.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exercício físico; Exacerbação dos sintomas.

Abstract

Objectives: To identify the characteristics of individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) that exacerbate or not during a exercise training (ET) program, and check if any these groups are less likely to the benefits of ET. **Methods:** Individuals with COPD were evaluated for lung function, respiratory muscle strength, body composition, 6-minute walk test (6MWT), peripheral muscle strength, quality of life, functional status, dyspnea sensation in daily life (*Medical Research Council* [MRC] scale), anxiety and depression. All individuals performed a high-intensity exercise training (ET) program with aerobic exercises and strength training (three times/week, 12 weeks). For analysis, the individuals were separated into two groups (Group that Exacerbated [GE] and Group that did Not Exacerbate [GNE]), and compared as to their characteristics. **Results:** 44 individuals completed the ET (26 in the GNE [FEV₁ 46±16% predicted] and 18 in the GE [FEV₁ 42±18 % predicted]). In pre-training, GE individuals were younger, more anxious and with worse forced vital capacity than GNE. After the ET, only the GE showed significant improvement in dyspnea (pre vs post-training: MRC 4 [3–4] vs 3 [2–4]; $P=0.03$) and only the GNE in the 6MWT (478

[424-519] vs 516 [467-558]; $P < 0.0001$). Both groups showed improvement significant in the peripheral muscle strength. Finally, considering the comparison of the change post-pre ET, the GNE had a more marked improvement in quality of life and 6MWT. Conclusion: Individuals who exacerbate during an ET are less likely to benefit from ET, and training strategies tailored t are necessary.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Physical exercise; Symptom flare up.

Resumen

Objetivos: Identificar características de individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que se exacerbaban o no durante un programa de entrenamiento físico (EF), y verificar si alguno de estos grupos es menos susceptible a los beneficios de lo EF. **Métodos:** Individuos con EPOC fueron evaluados para función pulmonar, fuerza muscular respiratoria, composición corporal, prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), fuerza muscular periférica, calidad de vida, estado funcional, sensación de disnea en la vida diaria (escala *Medical Research Council* [MRC]), ansiedad y depresión. Individuos realizaron un programa de EF de alta intensidad con ejercicios aeróbicos y de fuerza (tres veces/semana, 12 semanas). Para el análisis, los individuos foran separados en dos grupos (Grupo que Exacerbó [GE] y Grupo que no exacerbó [GNE] y comparados em cuanto a sus características. **Resultados:** 44 individuos completaron el ET (26 en el GNE [VEF₁ 46±16%predicho] y 18 en el GE [VEF₁ 42±18%predicho]). En el preentrenamiento, los sujetos del GE eran más jóvenes, más ansiosos y con peor capacidad vital forzada. Después del ET, solo el GE mostró una mejora significativa en la disnea pre vs post entrenamiento: MRC (4[3-4] vs 3[2-4]; $P=0,03$) y solo el GNE en el 6MWT (478[424-519] vs 516[467-558]; $P < 0,0001$). Finalmente, considerando la comparación del cambio post-pre ET, el GNE tuvo mejoría más pronunciada que el GE em calidad de vida y 6MWT. **Conclusión:** Los sujetos que exacerbaban durante el ET son menos susceptibles a los beneficios de el ET y necesitan sus propias estrategias de entrenamiento.

Palabras clave: Enfermedade pulmonar obstructiva crónica; Ejercicio físico; Brote de los síntomas.

1. Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória com manifestações sistêmicas, prevenível e tratável, que se caracteriza pela obstrução ao fluxo aéreo, associada a uma resposta inflamatória crônica nas vias aéreas e parênquima pulmonar, comumente causada por exposição significativa a partículas ou gases nocivos (especialmente a fumaça do tabaco) (GOLD, 2022). O processo inflamatório crônico pode produzir modificações dos brônquios (bronquite crônica) e/ou causar destruição do parênquima pulmonar (enfisema) (GOLD, 2022). A presença dessas alterações em maior ou menor grau irá determinar os sintomas da doença, que incluem principalmente tosse crônica, expectoração e dispneia ao esforço (GOLD, 2022); Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica II, 2004).

Ocasionalmente, pacientes com DPOC podem apresentar exacerbações da sua condição. A exacerbação é definida como um agravamento agudo dos sintomas respiratórios que ultrapassa as variações normais do dia-a-dia (Marino, et al., 2014). De acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* (GOLD, 2022), a exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) pode ser classificada como leve, moderada e grave. Na classificação leve o indivíduo requer uma necessidade maior da medicação usual, que geralmente é administrada no seu próprio ambiente rotineiro. Na moderada o indivíduo requer uma necessidade maior de medicação e de atenção médica adicional, enquanto na grave o indivíduo tem uma piora importante na condição de saúde necessitando de hospitalização. As exacerbações são desencadeadas principalmente por infecções virais respiratórias (Seemungal, et al., 2001), embora infecções bacterianas e fatores ambientais como poluição e temperatura ambiente também possam iniciar e/ou agravar os episódios (Garcha, et al., 2012; Li, et al., 2016).

Sabe-se que a disfunção da musculatura esquelética periférica e o baixo nível de atividade física na vida diária também são achados comuns nos indivíduos portadores da doença, mesmo naqueles clinicamente estáveis (Bernard, et al., 1998; Pitta, et al., 2005). Estudos apontam que os episódios de EADPOC contribuem ainda mais para uma pior progressão da doença e têm um impacto sistêmico significativo, podendo acentuar a fraqueza muscular respiratória e periférica (Mesquita, et al., 2013; Spruit, et al., 2003) e levar a um maior declínio da função pulmonar (Halpin, et al., 2017), redução da atividade física (Donaldson, et al., 2005), piora da qualidade de vida (Seemungal, et al., 1998) e maior mortalidade (Soler-Cataluña, et al., 2005).

Programas de reabilitação pulmonar (RP) que envolvem treinamento físico (TF) tem extensa e sólida base científica demonstrando efeitos benéficos em indivíduos com DPOC estável, como redução da dispneia e fadiga, aumento da tolerância ao exercício e força muscular, e melhora da qualidade de vida (Spitzer, et al., 2019). Além disso, alguns estudos têm ressaltado o impacto da RP durante a internação hospitalar por EADPOC ou ambulatorialmente após a alta, mostrando sua eficácia na melhora da qualidade de vida e na capacidade de exercício nessas situações clínicas (Jones, et al., 2018). Contudo, ainda não se sabe se os indivíduos com DPOC que exacerbam durante a realização de um programa de RP ambulatorial apresentam diferentes características quando comparados aos que não exacerbam, não sendo possível traçar um perfil específico para esse grupo de pacientes e, portanto, impossibilitando verificar os benefícios desta intervenção e a promoção de melhorias se necessário neste grupo específico.

Com isso o objetivo do estudo foi identificar as características dos indivíduos com DPOC que exacerbam e que não exacerbam durante um programa de TF no contexto da RP, e verificar se algum destes grupos é mais suscetível a se beneficiar desta intervenção.

2. Metodologia

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP) da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os candidatos foram recrutados por meio de uma amostragem de conveniência, nos ambulatórios de Pneumologia e de Fisioterapia Respiratória dos hospitais das Clínicas e Universitário da UEL, respectivamente.

Os critérios de inclusão foram diagnóstico clínico de DPOC, estabelecido conforme os critérios do GOLD (GOLD, 2022); estabilidade clínica, sem infecções e exacerbações nos últimos 3 meses; ausência de doença cardíaca grave e/ou instável; ausência de alterações ósteoneuromusculares que pudessem limitar a realização dos testes; e não ter seguido nenhum tipo de programa de TF no último ano. O critério de exclusão foi a não realização das avaliações propostas. Este subprojeto é parte de dois projetos de pesquisa mais amplos, cadastrados na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UEL (números 10307 e 11717) e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Um termo de consentimento livre e esclarecido informando os aspectos éticos, práticos e legais da pesquisa foi assinado por todos os participantes.

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram inicialmente submetidos à avaliação da função pulmonar, força muscular respiratória e periférica, composição corporal, atividade física na vida diária, capacidade funcional de exercício, qualidade de vida, estado funcional, sensação de dispneia na vida diária, ansiedade e depressão (todos descritos em detalhe abaixo). Após a avaliação inicial, os indivíduos passaram por um programa de TF linear, pré-programado, de alta intensidade e que envolvia treinamento de *endurance* de membros inferiores utilizando cicloergômetro de membros inferiores e esteira ergométrica (progressão 70% no início a 110% no final), e treinamento de força dos músculos de membros superiores e inferiores no multiestação de musculação (progressão 70% no início a 100% no final). O programa foi realizado três vezes por semana, durante 12 semanas, sendo a primeira semana para adaptação com 30% da carga no treino de *endurance* e 50% no treino resistido. Durante o programa os indivíduos foram acompanhados quanto à ocorrência de EADPOC. Após o TF, os indivíduos foram divididos em dois grupos: um grupo com os indivíduos que apresentaram episódio(s) de EADPOC durante o treinamento físico (grupo que exacerbou, GE) e um grupo com os indivíduos que não apresentaram episódios de EADPOC durante o programa (grupo que não exacerbou, GNE).

Função Pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi realizada utilizando-se um espirômetro (Spirobank G, MIR, Itália). A técnica foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (Miller, et al., 2005) determinando-se o volume expiratório

forçado no primeiro segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF), índice VEF₁/CVF e ventilação voluntária máxima (VVM) pré e pós broncodilatador. Foram utilizados os valores de referência de Pereira *et al.* (Pereira, et al., 2007) e Neder *et al.* (Neder, et al., 1999)

Composição Corporal

A composição corporal foi avaliada por meio da bioimpedância elétrica (Biodynamics, EUA). Os valores de massa magra corpórea da bioimpedância foram obtidos diretamente do aparelho (de acordo com a idade e sexo) e também aplicados em uma fórmula proposta por Kyle *et al.* (Kyle, et al., 1998) específica para pacientes com insuficiência respiratória crônica. Os valores obtidos pela aplicação da fórmula foram utilizados como referência (Kyle, et al., 1998).

Atividade Física da Vida Diária

A avaliação do nível de AFVD foi realizada por meio de dois monitores de atividade física utilizados simultaneamente: o DynaPort Minimod® (McRoberts, Holanda) e o SenseWear® Pro Armband (BodyMedia, EUA). Ambos são aparelhos leves e portáteis. O DynaPort Minimod® é utilizado na cintura e fornece como principais variáveis o tempo gasto em diferentes atividades e posturas (andando, correndo, pedalando, em pé, sentado, deitado) e a intensidade da caminhada (em 11 m/s²). O SenseWear® Pro Armband é utilizado na parte superior e posterior do braço esquerdo (região do tríceps), e fornece como principal variável o gasto energético durante a atividade física. Ambos os aparelhos já foram validados para a população de DPOC e vêm sendo amplamente utilizados em pesquisas ao redor do mundo (Spruit, et al., 2013; Pitta, et al., 2008; Pitta, et al., 2009). Nenhum dos dois aparelhos envolve qualquer risco para os indivíduos, pois não se utilizam de ondas eletromagnéticas, calor ou qualquer corrente elétrica, mas sim apenas a detecção de movimentos corporais por meio de acelerometria. Os aparelhos foram utilizados durante o período do dia em que o indivíduo estava acordado, por sete dias consecutivos.

Capacidade funcional de exercício

O teste de caminhada de seis minutos (TC6min) foi realizado de acordo com a padronização da American Thoracic Society – European Respiratory Society (Holland, et al., 2014). Os indivíduos foram orientados a caminhar e percorrer a maior distância possível em 6 minutos em um corredor plano de 30 metros de extensão. Foram realizados dois testes com intervalo mínimo de 30 minutos, e os valores de referência utilizados foram os de Britto et al (Britto, et al., 2013).

Força muscular periférica

Teste de 1 Repetição Máxima

O teste de uma repetição máxima (1RM) foi realizado utilizando-se uma multi estação de musculação (CRW 1000, Brasil). Esse teste objetiva determinar o máximo de peso que pode ser levantado em apenas um movimento do grupo muscular testado em toda a amplitude de movimento e sem movimentos compensatórios (Spruit, et al., 2002). Foram avaliados os grupos musculares: extensores de joelho, flexores e extensores de cotovelo. Os valores obtidos do teste de 1RM foram utilizados como base para a prescrição da carga a ser utilizada no treinamento de força.

Contração voluntária máxima isométrica de quadríceps (dinamometria)

A mensuração do pico de força muscular de extensores de joelho foi realizada por meio do dinamômetro tração-compressão 200 Kgf (EMG System, Brasil), e o sinal foi captado pelo sistema de aquisição de sinais (EMG System, Brasil). O dinamômetro foi fixado em uma multi estação de musculação (CRW 1000; Brasil), com fixação do ângulo de avaliação em 30°

de extensão de joelho. O indivíduo foi posicionado sentado com postura ereta e apoio para as costas, com 90° de flexão de quadril e mãos sobre os respectivos membros inferiores. Essa avaliação incluiu a contração máxima isométrica de quadríceps (extensão de joelho) que teve duração de seis segundos. Foram realizados no mínimo quatro e no máximo quinze medidas de cada membro inferior avaliado, sendo que para a análise será considerado o maior valor, levando-se em consideração que os dois valores mais altos se diferenciem menos de 5% (Hopkinson, et al., 2007). Os valores de referência foram aqueles estabelecidos por Decramer et al. (Decramer, et al., 1994). O teste foi realizado por um único avaliador devidamente treinado, e houve encorajamento verbal padronizado durante a realização da manobra de contração voluntária máxima e isométrica de extensão de joelho.

Qualidade de Vida e Estado de Saúde

Chronic Respiratory Questionnaire

O Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) foi o primeiro instrumento desenvolvido para mensurar a qualidade de vida em pacientes com DPOC (Williams, et al., 2001), é o mais utilizado em estudos internacionais e já foi validado na língua portuguesa (Moreira, et al., 2009). Contém 20 questões divididas em 4 domínios: dispneia (5 questões), fadiga (4 questões), função emocional (7 questões) e autocontrole (4 questões). O domínio da dispneia é individualizado, ou seja, cada paciente escolhe 5 atividades que considera mais importante e através de uma escala de 7 pontos gradua a sua dispneia para cada uma destas atividades. Nesta escala a pontuação vai de 1 (máximo comprometimento) a 7 (nenhum comprometimento). Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida do indivíduo. Os resultados foram expressos em média da pontuação de cada domínio.

Estado funcional

London Chest Activity of Daily Living

O estado funcional foi avaliado por meio da aplicação da escala London Chest Activity of Daily Living (LCADL) (Caroes, et al., 2008), validada para a língua portuguesa (Pitta, et al., 2008). Essa escala possui 15 itens de atividades de vida diária, divididas em quatro domínios: cuidado pessoal (4 itens), cuidado doméstico (6 itens), atividade física (2 itens) e lazer (3 itens). Por meio desses quatro domínios, o indivíduo relata o quanto a dispneia interfere nas AVDs, escolhendo para cada atividade um valor de 0 a 5, como se segue: 0 (não faço isso), 1 (não tenho falta de ar ao fazer), 2 (tenho falta de ar moderada), 3 (tenho muita falta de ar), 4 (desisti de fazer isso) e 5 (preciso de ajuda para fazer ou que alguém faça por mim). Valores mais altos na escala indicam maior limitação nas AVDs. A LCADL tem se mostrado um instrumento confiável, válido e responsivo na avaliação da limitação das AVDs em pacientes com DPOC.

Sensação de dispneia na vida diária

Escala do Medical Research Council

A escala do Medical Research Council (MRC) também foi validada em língua portuguesa (Kovelis, et al., 2008). É composta por apenas cinco itens, dentre os quais o paciente escolhe o item que corresponde o quanto a dispneia limita sua vida diária, podendo então a sua pontuação variar entre 1 e 5.

Ansiedade e depressão

Hospital Anxiety and Depression Scale

A Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond, et al., 1983) é um instrumento utilizado para avaliar ansiedade e depressão, validado para a língua portuguesa por Botega et al. (Botega, et al., 1995). Essa escala é composta por 14 itens sendo 7 voltados para a avaliação da ansiedade e 7 para a depressão. Cada item varia de 0 a 3, com pontuação máxima de

21 pontos para cada subescala. O questionário foi utilizado apenas para quantificação pré e pós-intervenção, sem qualquer uso diagnóstico do instrumento.

Exacerbação aguda da DPOC

A partir do momento da inclusão dos indivíduos no estudo, a frequência e a gravidade de eventuais exacerbações agudas da DPOC foram adicionalmente investigadas. Durante o período da intervenção, os participantes foram questionados sobre mudanças nos sintomas e no uso de medicação pelos fisioterapeutas responsáveis pela execução do treinamento físico. Se fossem relatadas mudanças nos sintomas e/ou no uso de medicações, essas informações eram coletadas para investigar se essas mudanças eram de fato ocasionadas por um episódio de exacerbação aguda da DPOC. Caso constatada a exacerbação, a data e a gravidade eram anotadas para análise. O questionário implica na obtenção da informação sobre eventual piora dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse, aumento e alteração do aspecto da secreção, fadiga muscular e outros. Além disso, foi questionado se o indivíduo necessitou de internação hospitalar ou domiciliar devido à piora dos sintomas e se necessitou alterar os medicamentos de rotina (e.g., dose ou adição de medicamentos durante o período). Com as informações obtidas no questionário foi realizada a classificação da exacerbação como leve, moderada ou grave, conforme critérios já descritos.

Análise estatística

Para a tabulação dos dados e a análise estatística, foram utilizados os softwares Microsoft Excel 2010 (Microsoft, EUA) e SPSS versão 20.0 (IBM, EUA), respectivamente. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para analisar a normalidade na distribuição dos dados. Os dados que apresentam distribuição normal foram descritos em média \pm desvio-padrão e os dados que apresentarem distribuição não normal, em mediana [intervalo interquartil 25-75%]. Para as comparações intragrupo foi realizado o teste t pareado ou Wilcoxon, enquanto as comparações intergrupos foi realizada através do teste t não pareado ou Mann-Whitney. Significância estatística foi definida com um valor de $P < 0,05$.

3. Resultados

Foram recrutados inicialmente 77 indivíduos com DPOC; porém destes, 44 permaneceram no estudo e completaram o programa de RP. Ao final do programa o GNE era composto por 26 indivíduos (59%) e o GE por 18 (41%). No GE, 12 (67%) dos indivíduos eram mulheres e 6 (33%) eram homens, e o grupo apresentava obstrução moderada a grave das vias aéreas (Tabela 1).

A Tabela 1 mostra a comparação entre o pré-treinamento dos GNE e GE e, de forma geral, os participantes do estudo do GE eram mais novos, mais ansiosos e apresentam pior CVF. A tabela 1 também mostra que, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas variáveis LCADL e MRC, a diferença entre os grupos atingiu a diferença mínima clinicamente importante.

Tabela 1: Características basais dos grupos que exacerbou (GE) e não exacerbou (GNE) durante o programa de treinamento físico.

Variáveis	GNE (n=26)	GE (n=18)	P
Sexo (M/F)	16 / 10	6 / 12	0,06
Idade (anos)	68 ± 8	61 ± 7	0,001
IMC (kg/m ²)	26 ± 5	28 ± 5	0,40
IMG (kg/m ²)	10 ± 4	11 ± 4	0,30
IMMC (kg/m ²)	18 ± 2	17 ± 2	0,90
VEF1 (% pred)	46 ± 16	42 ± 18	0,50
CVF (L)	2,65 ± 0,8	2 ± 0,76	0,03
CVF (%pred)	76 ± 28	68 ± 23	0,40
LCADL (pontos)	19 [15 – 27]	24[21 – 35]	0,14
CRQ (pontos)	6 [5 – 7]	5,6[5 – 6]	0,56
MRC (pontos)	3 [2 – 4]	4 [3 – 4]	0,11
TC6min (m)	460 ± 84	448 ± 63	0,59
Força QF	20 [14 – 24]	17 [13 – 25]	0,70
Força BB	13 ± 4	13 ± 4	0,95
Força TB	14 ± 5	14 ± 4	0,64
HADS_A	4 ± 3	7 ± 4,6	0,02
HADS_D	4 ± 3	5 [1 – 10]	0,28

Os dados são descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico]. TF: treinamento físico; GNE: grupo que não exacerbou durante o programa de treinamento físico; GE: grupo que exacerbou durante o programa de treinamento físico; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; Kg: quilograma; m: metro; IMG: índice de massa de gordura; IMMC: índice de massa magra corpórea; VEF1: volume expirado no primeiro segundo; % pred: porcentagem do predito; LCADL: *London Chest Activities of Daily Living*; CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*; MRC: *Medical Research Council*; TC6min: Teste de caminhada de seis minutos; QF: quadriceps femoral; BB: bíceps braquial; TB: tríceps braquial. Fonte: Dados dos autores.

As Tabelas 2 e 3 comparam o pré e pós TF em cada grupo. Na Tabela 2 a comparação no GE mostrou melhora significativa apenas na dispneia na vida diária. Já na tabela 3 a comparação no GNE mostra melhora significativa apenas no TC6min. Além disso, ambos os grupos (GE e GNE) apresentaram melhora significante na força muscular de quadríceps femoral, bíceps e tríceps braquial (Tabelas 2 e 3)

Tabela 2: Comparação entre as variáveis pré e pós TF no GE.

Variáveis	Pré-treinamento	Pós-treinamento	P
VEF1 (% pred)	42 ± 18	43 ± 22	0,94
LCADL (pontos)	24 [21 – 36]	20 [17 – 31]	0,16
CRQ (pontos)	5,6 [4,7 – 6,3]	5,2 ± 1,3	0,36
MRC (pontos)	4 [3 – 4]	3 [2 – 4]	0,03
TC6min (m)	448 ± 63	458 ± 79	0,55
Força QF (kg)	17 [13 – 25]	26 ± 9	0,002
Força BB (kg)	13 ± 4	17 ± 5	<0,001
Força TB (kg)	14 ± 4	19 ± 5	<0,001

Os dados são descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico]. TF: treinamento físico; GE: grupo que exacerbou durante o treinamento físico; VEF1: volume expirado no primeiro segundo; % pred: porcentagem do predito; LCADL: *London Chest Activities of Daily Living*; CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*; MRC: *Medical Research Council*; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; QF: quadríceps femoral; BB: bíceps braquial; TB: tríceps braquial. Fonte: Dados dos autores.

Tabela 3: Comparação entre as variáveis pré e pós TF no GE.

Variáveis	Pré-treinamento	Pós-treinamento	P
VEF1 (% pred)	46 ± 16	47 ± 16	0,87
LCADL (pontos)	19 [15 – 27]	18 [15 – 23]	0,06
CRQ (pontos)	5,8 [4,8 – 6,8]	6,5 [4,9 – 6,5]	0,09
MRC (pontos)	3 [2 – 4]	3 [2 – 4]	0,68
TC6min (m)	478 [424-519]	516 [467 – 558]	<0,0001
Força QF	20 [14 – 24]	24 [20 – 34]	<0,0001
Força BB	13 ± 4	17 ± 5	<0,0001
Força TB	14 ± 5	18 ± 6	<0,0001

Os dados são descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico]. TF: treinamento físico; GE: grupo que exacerbou durante o treinamento físico; VEF1: volume expirado no primeiro segundo; % pred: porcentagem do predito; LCADL: *London Chest Activities of Daily Living*; CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*; MRC: *Medical Research Council*; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; QF: quadríceps femoral; BB: bíceps braquial; TB: tríceps braquial. Fonte: Dados dos autores.

A Tabela 4 mostra que, quando comparada a mudança pós – pré (delta) TF, o GNE apresentou melhora mais acentuada do que o GE no TC6min (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação da mudança pós-pré TF entre o GE e GNE.

Variáveis	GNE (n=26)	GE (n=18)	P
VEF ₁ (% pred)	-1 [-6 – 3]	0,3 ± 22	0,55
LCADL (pontos)	-2,8 ± 9,3	-2,8 ± 8	0,99
CRQ (pontos)	0,4 [0-0,93]	-0,3 [-1 – 0,5]	0,02
MRC (pontos)	0 [0 – 1]	0 [-1 – 0]	0,08
TC6min (m)	40 [22-62]	8[-21 – 53]	0,04
Força QF	5 [1 – 12]	5 ± 8	0,70
Força BB	4 ± 2,3	4 [2 – 6]	0,74
Força TB	4 ± 4	5 [3 – 9]	0,27

Os dados são descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico]. TF: treinamento físico; GNE: grupo que não exacerbou durante o treinamento físico; GE: grupo que exacerbou durante o treinamento físico; VEF₁: volume expirado no primeiro segundo; % pred: porcentagem do predito; LCADL: *London Chest Activities of Daily Living*; CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*; MRC: *Medical Research Council*; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; QF: quadríceps femoral; BB: bíceps braquial; TB: tríceps braquial. Fonte: Dados dos autores.

4. Discussão

O presente estudo objetivou identificar um perfil para os indivíduos com DPOC que exacerbam durante um programa de RP com TF e mostrou que estes indivíduos que exacerbaram durante o programa (e o completaram) eram mais novos, apresentam maior ansiedade e pior CVF na avaliação basal. Apesar da ocorrência da exacerbação, o GE apresentou melhora na dispneia e na força muscular tanto de membros superiores quanto inferiores, sendo essa melhora da força muscular semelhante aos indivíduos que não exacerbaram. Por outro lado, o grupo que não exacerbou durante o programa apresentou melhora significativa na capacidade de exercício e uma melhora mais acentuada na qualidade de vida.

Neste estudo foi observada melhora do TC6min em favor do GNE. Tanto Kessler et al. (Kessler, et al., 1999) como Carr et al. (Carr, et al., 2007) observaram, assim como o presente estudo, que os indivíduos após um EADPOC apresentam menor TC6min quando comparados aos que não exacerbaram. Kessler et al. (Kessler, et al., 1999) verificaram que o aumento do risco de hospitalização desses indivíduos ocorreu quando estes apresentaram uma TC6min menor que 367 metros. No entanto, no presente estudo apenas um dos 18 participantes do GE teve o TC6min menor que 367m na avaliação pré-treinamento, sendo os outros 17 indivíduos com o TC6min acima de 400m. Portanto, no caso do presente estudo, o preditor de risco para novas exacerbações e hospitalizações pode não ser o proposto por Kessler et al. (Kessler, et al., 1999), mas sim hipoteticamente pela interação do TC6min com o IMC (Índice de Massa Corporal) e a MM (Massa Magra) dos indivíduos (Marino, et al., 2014). Contudo, o presente estudo não teve seu enfoque nesta análise, sendo recomendados novos estudos para estudá-la. Uma outra questão que merece atenção no presente estudo é que os indivíduos que exacerbaram (GE) são mais novos, discordando de estudos anteriores (Hernandes, et al., 2009; Garcia-Rio, et al., 2012) que mostram que quanto maior a idade, menor a TC6min. Esse fato pode ajudar a explicar não ter havido diferença estatística quando comparado ao GNE.

Outro achado deste estudo foi referente à qualidade de vida, avaliada pelo Chronic Respiratory Questionnaire. A maioria dos estudos destaca a melhora da qualidade de vida como um dos principais benefícios de um programa de RP (Bohn Júnior, et al., 2020; Spruit, et al., 2012; Troosters, et al., 2014). No entanto, este presente estudo observou mudança estatisticamente limítrofe pós-RP na qualidade de vida nos participantes do GNE. Tal resultado pode ser explicado pelas alterações sistêmicas

ocorridas durante a EADPOC causadas pela redução do condicionamento físico secundário à limitação ventilatória (Dourado, et al., 2006) e alterações musculares pelo processo inflamatório e tempo de hospitalização, fazendo com que o paciente perca o que já havia se beneficiado com a RP.

Corroborando com o estudo de Bohn Júnior et al. (Bohn Júnior, et al., 2020), ao analisar o comportamento da dispneia na vida diária medida pela escala MRC pré e pós-treinamento, o presente estudo observou que o GE se beneficiou. O mecanismo para tal efeito ainda não é totalmente claro, mas poderia ser explicado pela redução da ventilação pulmonar necessária durante um mesmo esforço e consequente diminuição da hiperinsuflação dinâmica (Troosters, et al., 2014). Além disso, também poderia ser explicada a melhora somente no GE pela otimização da medicação bronco dilatadora decorrente da exacerbação.

Alahmari et al. (Alahmari, et al., 2016) em seu estudo observaram que indivíduos com DPOC que são tratados em casa e estão livres para manter atividade normal, ou seja, sem o acompanhamento de um programa de RP, apresentam capacidade funcional e força muscular reduzida após exacerbação. Comparando-o com o presente estudo, no qual indivíduos exacerbaram e continuaram com a reabilitação pulmonar, foram muito além de manter sua força muscular, o programa de TF foi capaz de promover o aumento dessa força, destacando a força de quadríceps, que é conhecida como um fator prognóstico da DPOC (Swallow, et al., 2007). A força muscular periférica teve significativa melhora em ambos os grupos. Ao comparar a força no pré e pós-treinamento do grupo que completou e exacerbou durante o programa, o presente estudo observou que mesmo o GE se beneficiou, tendo uma melhora significativa da força de quadríceps femoral, bíceps e tríceps braquial. Isso reforça a iniciativa de manter o TF, com readequações se necessário, durante uma exacerbação ou logo após a sua resolução em indivíduos com EADPOC.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, dessa caracterização inicial dos indivíduos que exacerbam e sabendo que os que são tratados em casa sem o acompanhamento de um programa de RP diminuem sua capacidade de exercício e força muscular (um fator de risco para novas exacerbações (Alahmari, et al., 2016)), é possível e recomendável traçar abordagens específicas e apropriadas durante o programa de TF. Essas abordagens tentam minimizar os efeitos da exacerbação e/ou potencializar os efeitos do treinamento físico nesse grupo e garantir a continuidade no programa, enfatizando a habilidade de automanejo dos sintomas para evitar novas exacerbações. Também é possível individualizar o treinamento para que cada participante se beneficie de acordo com suas necessidades e da melhor forma possível. Pode-se também readequar o TF com descansos mais longos, reduzir a carga no treino de força e a velocidade no treino de endurance e incentivar caminhadas de lazer.

Apesar de todos os esforços e embora tenha sido respondido com clareza o objetivo proposto, o estudo apresenta algumas limitações: não foi especificada a gravidade da EADPOC no período do TF; e a falta de indivíduos com DPOC leve (GOLD I) e muito grave (GOLD IV) dificulta a extrapolação dos resultados para toda a população de DPOC. Ademais, nas sessões educativas do programa de RP, foi incentivada a cessação tabágica e alimentação saudável, porém não tivemos controle sobre essas variáveis. Essa educação pode influenciar na quantidade de participantes que exacerbaram, na gravidade do episódio e consequentemente nas hipóteses de explicação dos resultados deste estudo.

5. Conclusão

O presente estudo mostrou que as características basais identificadas dos indivíduos com DPOC que exacerbaram durante um programa de TF são: mais novos, mais ansiosos e com pior CVF. Apesar da exacerbação, após a RP eles melhoram dispneia e força muscular periférica (quadríceps, bíceps e tríceps), porém melhoram menos acentuadamente a qualidade de vida e a capacidade de exercício em relação aos indivíduos que não exacerbaram. Portanto, indivíduos que exacerbam durante o TF são menos suscetíveis a se beneficiarem do programa, e estratégias de treinamento próprias para esses pacientes são necessárias.

Diante do exposto, estudos futuros podem abranger todas as gravidades da DPOC, assim como das EADPOC. Além

disso, sugere-se realizar a análise da composição corporal dos participantes do TF no intuito de permitir uma melhor compreensão dos resultados.

Referências

- Alahmari, A. D., Kowlessar, B. S., Patel, A. R., Mackay, A. J., Allinson, J. P., Wedzicha, J. A., & Donaldson, G. C. (2016). Physical activity and exercise capacity in patients with moderate COPD exacerbations. *Eur Respir J*, *48*(2), 340–349. <https://doi.org/10.1183/13993003.01105-2015>
- Bernard, S., LeBlanc, P., Whittom, F., Carrier, G., Jobin, J., Belleau, R., & Maltais, F. (1998). Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *158*(2), 629–634.
- Bohn Júnior, I., Costa, C., Souza, R. M., Santos, Á., & Teixeira, P. (2020). Influence of pulmonary rehabilitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbator phenotype. *J Bras Pneumol*, *46*(6), e20190309. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190309>
- Botega, N. J., Bio, M. R., Zomignani, M. A., Garcia, C., Jr, & Pereira, W. A. (1995). Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. *Rev Saúde Pública*, *29*(5), 355–363. <https://doi.org/10.1590/s0034-89101995000500004>
- Britto, R. R., Probst, V. S., de Andrade, A. F., Samora, G. A., Hernandez, N. A., Marinho, P. E., Karsten, M., Pitta, F., & Parreira, V. F. (2013). Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*, *17*(6), 556–563. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
- Carpes, M. F., Mayer, A. F., Simon, K. M., Jardim, J. R. & Garrod, R. (2008). The Brazilian Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living scale for use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*, *34*, 143-51. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000300004>
- Carr, S. J., Goldstein, R. S., & Brooks, D. (2007). Acute exacerbations of COPD in subjects completing pulmonary rehabilitation. *Chest*, *132*(1), 127–134. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0269>
- Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica II – DPOC. (2004). *J Bras. Pneumol*, *30*(Supl 5), S1-42.
- Decramer, M., Lacquet, L. M., Fagard, R., & Rogiers, P. (1994). Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, *150*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.1.8025735>
- Donaldson, G. C., Wilkinson, T. M., Hurst, J. R., Perera, W. R., & Wedzicha, J. A. (2005). Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *171*(5), 446–452. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1054OC>
- Dourado, V. Z., Tanni, S. E., Vale, S. A., Faganello, M. M., Sanchez, F. F., & Godoy, I. (2006). Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*, *32*(2), 161–171. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132006000200012>
- Garcha, D. S., Thurston, S. J., Patel, A. R., Mackay, A. J., Goldring, J. J., Donaldson, G. C., McHugh, T. D. & Wedzicha, J. A. (2012). Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*, *67*, 1075-1080.
- Garcia-Rio, F., Rojo, B., Casitas, R., Lores, V., Madero, R., Romero, D., Galera, R., & Villasante, C. (2012). Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*, *142*(2), 338–346. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2014>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2022). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.goldcopd.org/>.
- Halpin, D., Decramer, M., Celli, B. R., Mueller, A., Metzdorf, N., & Tashkin, D. P. (2017). Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*, *128*, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.013>
- Hernandes, N. A., Teixeira, D., Probst, V. S., Brunetto, A. F., Ramos, E. M., & Pitta, F. (2009). Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*, *35*(10), 949–956. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009001000002>
- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., McCormack, M. C., Carlin, B. W., Sciruba, F. C., Pitta, F., Wanger, J., MacIntyre, N., Kaminsky, D. A., Culver, B. H., Revill, S. M., Hernandez, N. A., Andrianopoulos, V., Camillo, C. A., Mitchell, K. E., Lee, A. L., Hill, C. J., & Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, *44*(6), 1428–1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Hopkinson, N. S., Tennant, R. C., Dayer, M. J., Swallow, E. B., Hansel, T. T., Moxham, J., & Polkey, M. I. (2007). A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, *8*(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-25>
- Jones, S. E., Barker, R. E., Nolan, C. M., Patel, S., Maddocks, M., & Man, W. (2018). Pulmonary rehabilitation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thor Dis*, *10*(Suppl 12), S1390–S1399. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.18>
- Kessler, R., Faller, M., Fourgaut, G., Menecier, B., & Weitzenblum, E. (1999). Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *159*(1), 158–164. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9803117>
- Kovelis, D., Segretti, N. O., Probst, V. S., Lareau, S. C., Brunetto, A. F., & Pitta, F. (2008). Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*, *34*(12), 1008–1018. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001200005>
- Kyle, U. G., Pichard, C., Rochat, T., Slosman, D. O., Fitting, J. W., & Thiebaud, D. (1998). New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J*, *12*(4), 960–966. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12040960>

- Li, J., Sun, S., Tang, R., Qiu, H., Huang, Q., Mason, T. G., & Tian, L. (2016). Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Intern J COPD*, *11*, 3079–3091. <https://doi.org/10.2147/COPD.S122282>
- Marino, D. M., Marrara, K. T., Arcuri, J. F., Candolo, C., Jamami, M., & Di Lorenzo, V. A. (2014). Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical therapy - a longitudinal study. *Braz J Phys Ther*, *18*(2), 127–136. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000146>
- Mesquita, R., Donária, L., Genz, I. C., Pitta, F., & Probst, V. S. (2013). Respiratory muscle strength during and after hospitalization for COPD exacerbation. *Respir care*, *58*(12), 2142–2149. <https://doi.org/10.4187/respcare.02393>
- Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., van der Grinten, C. P., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., & ATS/ERS Task Force (2005). General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*, *26*(1), 153–161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
- Moreira, G. L., Pitta, F., Ramos, D., Nascimento, C. S., Barzon, D., Kovelis, D., Colange, A. L., Brunetto, A. F., & Ramos, E. M. (2009). Portuguese-language version of the Chronic Respiratory Questionnaire: a validity and reproducibility study. *J Bras Pneumol*, *35*(8), 737–744. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000800004>
- Neder, J. A., Andreoni, S., Lerario, M. C., & Nery, L. E. (1999). Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*, *32*(6), 719–727. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600007>
- Pereira, C. A., Sato, T., & Rodrigues, S. C. (2007). New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, *33*(4), 397–406. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132007000400008>
- Pitta, F., Breyer, M. K., Hernandes, N. A., Teixeira, D., Sant'Anna, T. J., Fontana, A. D., Probst, V. S., Brunetto, A. F., Spruit, M. A., Wouters, E. F., Burghuber, O. C., & Hartl, S. (2009). Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*, *103*, 421–6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
- Pitta, F., Probst, V. S., Kovelis, D., Segretti, N. O., Mt Leoni, A., Garrod, R., & Brunetto, A. F. (2008). Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol*, *14*(1), 27–47.
- Pitta, F., Troosters, T., Probst, V. S., Langer, D., Decramer, M., & Gosselink, R. (2008). Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation?. *Chest*, *134*(2), 273–280. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2655>
- Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M. A., Probst, V. S., Decramer, M., & Gosselink, R. (2005). Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *171*(9), 972–977. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
- Seemungal, T., Harper-Owen, R., Bhowmik, A., Moric, I., Sanderson, G., Message, S., Maccallum, P., Meade, T. W., Jeffries, D. J., Johnston, S. L., & Wedzicha, J. A. (2001). Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *164*(9), 1618–1623. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2105011>
- Seemungal, T. A., Donaldson, G. C., Paul, E. A., Bestall, J. C., Jeffries, D. J., & Wedzicha, J. A. (1998). Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (5 Pt 1), 1418–1422. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9709032>
- Soler-Cataluña, J. J., Martínez-García, M. A., Román Sánchez, P., Salcedo, E., Navarro, M., & Ochando, R. (2005). Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *60*(11), 925–931. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
- Spitzer, K. A., Stefan, M. S., Priya, A., Pack, Q. R., Pekow, P. S., Lagu, T., Pinto-Plata, V. M., ZuWallack, R. L., & Lindenauer, P. K. (2019). Participation in Pulmonary Rehabilitation after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Medicare Beneficiaries. *Annals Am Thorac Soc*, *16*(1), 99–106. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201805-332OC>
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., De Paepe, K., & Decramer, M. (2002). Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J*, *19*(6), 1072–1078. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00287102>
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., Kasran, A., Gayan-Ramirez, G., Bogaerts, P., Bouillon, R., & Decramer, M. (2003). Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*, *58*(9), 752–756. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.9.752>
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., et al. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, *188*(8), e13–e64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Swallow, E. B., Reyes, D., Hopkinson, N. S., Man, W. D., Porcher, R., Cetti, E. J., Moore, A. J., Moxham, J., & Polkey, M. I. (2007). Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *62*(2), 115–120. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062026>
- Troosters, T., Demeyer, H., Hornikx, M., Camillo, C. A., & Janssens, W. (2014). Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med*, *35*(1), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.006>
- Williams, J. E., Singh, S. J., Sewell, L., Guyatt, G. H., & Morgan, M. D. (2001). Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax*, *56*(12), 954–959. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.12.954>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psych Scand*, *67*(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>