

Sérgio Leite Rodrigues¹
César Augusto Melo e Silva²
Tereza Lima³
Carlos Alberto de Assis Viegas⁴
Marcelo Palmeira Rodrigues⁵
Fernanda Almeida Ribeiro⁶

Influência da função pulmonar e da força muscular na capacidade funcional de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica

The influence of lung function and muscular strength on the functional capacity of chronic obstructive pulmonary disease patients

Recebido para publicação/received for publication: 08.08.01
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.11.07

Resumo

Objetivo: Determinar que variável entre o volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF₁), a pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO₂), a hipoxemia noturna e a força muscular do quadríceps femoral pode prever a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em doentes com DPOC.

Doentes e métodos: Um estudo observacional do tipo transversal, envolvendo trinta doentes encaminhados a

Abstract

Aim: To determine which variable (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂), nocturnal hypoxaemia and muscular strength of femoral quadriceps) can predict the distance walked in the six-minute walk test (6MWT) by COPD patients.

Methods: A cross-sectional and observational study of thirty patients referred to a pulmonary rehabilita-

¹ Mestre em Ciências da Saúde / MSC, Health Sciences

² Doutor em Ciências Médicas / PhD, Health Sciences

³ Mestre em Clínica Médica / MSC, Internal Medicine

⁴ Doutor em Fisiopatologia Respiratória / PhD, Respiratory Physiopathology

⁵ Doutor em Ciências Médicas / PhD, Medical Sciences

⁶ Mestre em Ciências da Saúde / MSC, Health Sciences

Universidade de Brasília – UnB

Correspondência/Correspondence to:

Sérgio Leite Rodrigues

Rua 05 Norte Lote 02 Bloco B Apto 1304 Residencial Cedro, Águas Claras CEP:71907-720 Brasília – DF Brasil

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário de Brasília e no Centro de Fisioterapia e Reabilitação do Hospital Universitário de Brasília / Work undertaken at the Pulmonology Unit, Hospital Universitário de Brasília, and the Physiotherapy and Rehabilitation Centre, Hospital Universitário de Brasília

Hospital Universitário de Brasília – HUB

Rua L2 Norte Quadras 605 CEP 70840-901 Brasília – DF Brasil

Chefe do Serviço de Pneumologia / Head of Pulmonology: Dra. Verônica Amado

Chefe do Centro de Fisioterapia e Reabilitação / Head of Physiotherapy and Rehabilitation: Sérgio Leite Rodrigues

um programa de reabilitação pulmonar de um hospital universitário. A função pulmonar foi avaliada por espirometria, gasometria arterial e oximetria nocturna. A função muscular pela força muscular do quadríceps femoral e a avaliação da capacidade funcional pelo TC6.

Resultados: A análise de regressão bivariada mostrou que a força do quadríceps femoral foi a única variável que se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,002$) em prever a distância, sendo responsável por 38% da variância do TC6. Para essas variáveis a relação estabelecida estatisticamente foi que para cada quilo de força do quadríceps femoral, os doentes caminharam 5,9 metros no TC6.

Conclusão: Os resultados indicam a importância da força muscular do MI em testes de esforço submáximo. Entre as variáveis estudadas, apenas a força muscular do quadríceps femoral pôde prever a distância percorrida no TC6 em portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica.

Rev Port Pneumol 2009; XV (2): 199-214

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

tion programme at a university hospital. Lung function was evaluated by spirometry, arterial blood gas analysis and nocturnal oximetry. Muscle function was evaluated by quadriceps strength and functional capacity by the 6MWT.

Results: Bivariate regression analysis showed that quadriceps strength, was the only variable to correlate significantly with the distance walked in the 6MWT ($p=0.002$), accounting for 38% of the 6MWT variance. The statistical relationship established for these variables was 1kg of quadriceps strength equalled 5.9 metres walked in the 6MWT.

Conclusions: Our results showed the importance of lower limb muscle strength in submaximal exercise testing. We conclude that femoral quadriceps muscle strength is the only one of the variables studied which can predict the distance COPD patients walk in the 6MWT.

Rev Port Pneumol 2009; XV (2): 199-214

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

Introdução

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) actualmente é utilizado em vários cenários fisiopatológicos na doença pulmonar intersticial¹, na hipertensão pulmonar², no transplante pulmonar³, no pós-operatório de cirurgias cardíacas⁴ e, principalmente, na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)⁵. Baixo custo, simplicidade operacional e reprodutibilidade qualificam o TC6 como prova de esforço de escolha na avaliação da capacidade funcional⁶. Outra propriedade

Introduction

The six-minute walk test (6MWT) is currently used as part of the physiopathology of interstitial lung disease¹, pulmonary arterial hypertension², lung transplant³, post-cardiac surgery⁴ and, mainly, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)⁵. Its low cost, user-friendliness and reproductibility make the 6MWT the functional test of choice for measuring functional capacity⁶. Another of the test's important characteristics is its strict relationship with the

importante é a forte associação com o consumo de oxigénio dispendido nas actividades de vida diária do portador de DPOC^{5,6}.

Na avaliação das enfermidades pulmonares crónicas observamos que somados aos testes estáticos (espirometria)⁷, os testes dinâmicos (esforço físico máximo e submáximo) são cada vez mais prevalentes⁸. Estas formas de análise funcional contribuem tanto para a compreensão do impacto da doença e do seu estadiamento clínico, como para a elaboração de prognósticos⁹. Na DPOC, uma abordagem multidimensional associa desfechos primários às consequências sistémicas, como perda ponderal e disfunção musculoesquelética. Portanto, estes testes dinâmicos surgem superando marcadores tradicionais de mortalidade como VEF₁, e estão associados a indicadores de qualidade de vida na DPOC^{3,9}. Entretanto, não estão claramente definidos os factores que predizem o rendimento físico dos portadores de DPOC no TC6. Este questionamento torna-se relevante quando observamos que a sobrevivência de doentes submetidos ao programa de reabilitação pulmonar está associada a maior distância percorrida no TC6 pós-reabilitação¹⁰. Recentemente, um estudo longitudinal demonstrou que o declínio anual da distância percorrida no TC6 em metros é maior nos doentes mais graves, em contraste com a taxa de declínio do VEF₁, que não demonstrou mudanças significativas. Os autores sugerem que a distância percorrida no TC6 é o parâmetro mais sensível para detecção de mudanças clínicas do que os testes de função pulmonar, devendo ser utilizada de forma rotineira na DPOC grave¹¹. Está evidente a necessidade de uma melhor compreensão dos factores que potencialmente podem influenciar a *performance* no TC6.

amount of oxygen the COPD patient uses in carrying out daily life activities^{5,6}.

Statistical (spirometry)⁷ and dynamic (maximum and submaximal exercise) tests are playing an increasingly leading role in measuring chronic pulmonary disease⁸. These means of functional capacity analysis add a great deal to our knowledge of the impact of the disease, its clinical staging and prognosis⁹. A multidimensional approach to COPD associates primary end-points to systemic consequences such as weight loss and musculoskeletal dysfunction. These dynamic tests have proved more efficacious than classic markers of mortality such as FEV₁, and are associated to quality of life indicators in COPD^{3,9}.

It is not yet clear which factors predict the distance walked in the six-minute walk test (6MWT) by COPD patients, however. This is an important point when we note that survival of patients enrolled in pulmonary rehabilitation programmes is associated to a longer distance walked in the 6MWT post-rehabilitation¹⁰. A recent longitudinal study showed that the annual reduction in metres walked in the 6MWT is greater in more severely ill patients. This contrasts with the reduced FEV₁ rate, which does not show significant changes. The authors claim that the distance walked in the 6MWT is a more reliable parameter for detecting clinical changes than lung function tests and such be routinely used in severe COPD¹¹. A better understanding of the factors which could impact on performance in the 6MWT is sorely needed.

Musculoskeletal dysfunction in COPD is well documented in the literature, with loss of muscular strength and resistance emerging as end-points secondary to ob-

Não estão claramente definidos os factores que predizem o rendimento físico dos portadores de DPOC no TC6

A disfunção musculoesquelética periférica na DPOC é bem documentada pela literatura pertinente, sugerindo a perda da força e da resistência muscular como desfechos clínicos secundários à obstrução do fluxo aéreo¹². Nesse contexto, a preservação do componente neuromuscular contráctil sugere a atrofia muscular como principal mecanismo deletério no músculo esquelético¹³. Além disto, a associação entre força do quadríceps femoral e o grau de obstrução das vias aéreas indica a inatividade crónica e o descondicionamento muscular como factores importantes para incapacidade física na DPOC¹³.

O papel do défice de oxigénio na génese dos distúrbios sistémicos na DPOC tem sido estudado como uma forma de alteração da homeostase da musculatura esquelética periférica¹⁴. Assim, por meio da supressão da síntese proteica e da alteração estrutural na célula muscular, a conversão do metabolismo aeróbio em anaeróbio ocorre em baixos níveis de actividade física¹⁴. Nos doentes com DPOC, essa baixa capacidade oxidativa do músculo esquelético pode reduzir a capacidade de exercício¹³.

Por outro lado, a hipoxemia nocturna nessa população é prevalente durante os estágios de sono profundo, conseqüente à hipoventilação e, principalmente, ao distúrbio ventilação/perfusão¹⁵. Ambos são agravados pela atonia da musculatura intercostal e dos músculos acessórios da respiração, alterações que ocorrem principalmente no sono REM¹⁵. Contudo, ainda não está definida a influência do ciclo da hipoxemia durante o sono em relação à capacidade funcional na DPOC.

Pelo exposto, o objectivo deste trabalho foi determinar, por meio da análise de regressão linear múltipla, o indicador entre o volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF₁), a pressão parcial do oxigénio no sangue arterial (PaO₂), a

struction of the airflow¹². In this context the preservation of the contractive neuromuscular component suggests muscular atrophy as the biggest deteriorating mechanism of the muscular skeleton¹³. Further, the relationship between femoral quadriceps strength and degree of airway obstruction suggests that chronic inactivity and lack of muscular condition are important factors in the physical incapacity seen in COPD¹³.

The role the oxygen debt plays in the genesis of systemic disorders in COPD has been studied as a form of altered musculoskeletal homeostasis¹⁴. Here, suppression of protein synthesis and structural alteration in the muscle cell results in aerobic to anaerobic metabolism conversion at low levels of physical activity¹⁴. This low musculoskeletal oxidative capacity could lower COPD patients' exercise capacity¹³.

Nocturnal hypoxaemia is common in COPD patients' deep sleep, a result of hypoventilation and more due to an imbalance in the ventilation/perfusion ratio¹⁵. While both are worsened by lack of muscle tone in the intercostal musculature and the auxiliary breathing muscles, changes that take place mainly in REM sleep¹⁵, the impact of hypoxaemia during sleep has on functional capacity in COPD remains to be defined.

Accordingly, our study aimed to use multiple linear regression analysis to determine which variable (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂), nocturnal hypoxaemia and muscular strength of femoral quadriceps) can predict the distance walked in the six-minute walk test (6MWT) by COPD patients.

hipoxemia noturna e a força muscular do quadríceps femoral que pode prever a distância percorrida no TCG em doentes com DPOC.

Doentes e métodos

Foi realizado um estudo transversal do tipo observacional em doentes com DPOC. O diagnóstico da doença e classificação da sua gravidade foram estabelecidos de acordo com o *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD)⁷.

Os critérios de inclusão foram doentes portadores de DPOC com obstrução do fluxo aéreo de leve a grave intensidade e em condição clínica estável: sem sinal de doença cardíaca e sem história de infecção respiratória de pelo menos seis semanas antes de entrar no estudo.

Os critérios de exclusão foram doentes com incapacidade para andar, incapazes de realizar o teste de caminhada de seis minutos, portadores de doenças neuromusculares, de insuficiência hepática ou de doenças renais, doentes submetidos a transplante pulmonar e em uso corticosteroide oral por pelo menos 6 semanas antes do estudo.

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

A função pulmonar foi avaliada por espirometria e gasometria arterial.

1) Foram recolhidos os valores absolutos da capacidade vital forçada (CVF), do VEF₁ e do índice VEF₁/CVF%, mensurados de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)¹⁶, e os valores relativos, calculados pelas equações de referência de

Methods

This was a cross-sectional and observational study involving COPD patients. COPD was diagnosed and classified per Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) guidelines⁷.

The study population was COPD patients with mild to severe obstruction of the air-flow and stable clinical condition, meaning no sign of heart disease or history of respiratory infection for at least six months prior to study-start.

Exclusion criteria were patient inability to walk, inability to perform the 6MWT, any neuromuscular disease, liver failure or renal disease, and transplant patients with oral corticosteroid use for at least six weeks prior to study-start.

The protocol was approved by the research ethics committee of the Universidade de Brasília School of Health Science. All participants gave their informed written consent prior to study-start.

Spirometry and arterial blood gas analysis were used to evaluate lung function.

1) Absolute forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and the FEV₁/FVC% index measured in line with the American Thoracic Society (ATS)¹⁶ guidelines were collected, and the relative values calculated using Knudson reference equations¹⁷. The Vmax 22 series (Sensor Medics, Yorba Linda, California, USA) spirometer was used to adjust these variables.

2) Arterial blood gas analysis was performed in environmental air, with radial arterial blood collected to analyse concentration of hydrogen ions (pH), partial oxygen and carbonic gas pressure (PaO₂ and PaCO₂ in

Knudson¹⁷. Para aferição dessas variáveis utilizamos o espirómetro Vmax 22 series (Sensor Medics, Yorba Linda, Califórnia, EUA).

2) A gasometria arterial foi realizada em ar ambiente, com sangue da artéria radial recolhido para análise do potencial hidrogeniônico (pH), pressões parciais de oxigênio e gás carbônico (PaO₂ e PaCO₂, respectivamente) e saturação arterial da hemoglobina pelo oxigênio (SaO₂%). Para aferição dessas variáveis utilizamos o gasómetro AVL Compact 3, Medifield, EUA.

A força do músculo quadríceps foi avaliada por meio de contração isométrica voluntária máxima (CIVM)¹⁸. Os doentes foram sentados numa cadeira, posicionados de forma que os joelhos e o quadril ficassem flectidos a 90°, coluna erecta, braços flexionados em forma de "X" na porção anterior do tórax e pés pendentes. Ao tornozelo do membro inferior dominante foi colocada uma braçadeira de couro que estava conectada, por meio de um cabo de aço, a uma célula de carga (Kratos, São Paulo, São Paulo) fixada na parede. Os doentes foram instruídos e estimulados verbalmente para realizarem a extensão do joelho por meio da CIVM do quadríceps durante 6 segundos. Foram realizadas três CIVM com intervalos de um minuto de descanso entre elas. Se a variabilidade da força medida não excedesse 5% entre as medidas, a contração muscular de maior valor era, então, registada.

O sinal proveniente da célula de carga foi condicionado (amplificado 300 vezes, filtrado – filtro passa-baixa de 50 Hz, a rejeição do modo comum maior que 100 dB, a impedância do sistema era de 10⁹ ohms e a taxa de ruído do sinal inferior a 3 µV RMS) num condicionador de sinais para transdutores de força (EMG 800-C, EMG system do Brasil, São José dos Campos, São Paulo) e digitalizado por uma placa analógico-digital de 12 bits

turn) and oxygen saturation (SaO₂%). We used the AVL Compact 3 (Medifield, USA) blood gas analyser to adjust these variables. We measured the strength of the quadriceps muscles using maximal voluntary isometric contraction (MVIC)¹⁸. Patients were seated in a chair with their knees and hip joint flexed at a 90° angle, their spines straight, arms flexed into an 'X' shape in front of their lower thorax and their feet in natural balance. The ankle of patient's dominant lower limb was placed in a leather stirrup which was connected by a steel cable to a load cell (Kratos, São Paulo, Brazil) attached to the wall. Patients were instructed and encouraged to perform MVIC knee extensors for six seconds. They performed three MVICs with a minute's rest between each. If the force measured did not vary by more than 5% between assessments, the greatest muscular contraction was then calculated. The load cell signal and the signal from the electrode used in capturing the electromyograph signal had 300 times pre-amplification and a bandpass filter at under 50 Hz, with a common mode rejection rate of over 100 dB. System impedance was 10⁹ ohms and the noise rate of the minor signal was 3 µV RMS. The data was sent to force transducers (EMG 800-C, EMG system, São José dos Campos, São Paulo, Brazil) and sent to a 12-bit A/D converter (EMG System, São José dos Campos, São Paulo, Brazil) and sampled at 1024 Hz. We used the Windaq/lite software (Dataq Instruments, Akron, Ohio, USA) for acquisition of the captured signals and Windaq Playback software (Dataq Instruments, Akron, Ohio, USA) for data analysis.

We determined nocturnal hypoxaemia via nocturnal oximetry. We adjusted the percen-

(EMG System do Brasil, São José dos Campos, São Paulo, Brasil) com frequência de amostragem de 1024 Hz. Para aquisição dos sinais recolhidos, utilizamos o *software* Windaq/lite (Dataq Instruments, Akron, Ohio, EUA) e para sua análise o Windaq Playback (Dataq Instruments, Akron, Ohio, EUA).

A avaliação do parâmetro noturno foi realizada por meio da oximetria de noite inteira para quantificação da hipoxemia. Aferimos a percentagem do tempo de sono que os doentes permaneceram com saturação periférica de oxigénio (SpO_2) abaixo de 90% (T90%) por meio do oxímetro de pulso Healthdyne 930 Pulse Oximeter Marietta, Georgia, EUA e para análise em função do tempo, o *software* Alice 3[®] Computadorized Polysomnographic System, Marietta, Georgia, EUA.

O TC6 foi realizado, como referência da capacidade funcional, segundo as recomendações da ATS¹⁹. Os doentes foram instruídos a andar no passo mais rápido possível, sem correr, num corredor plano de vinte e cinco metros de comprimento. Cada doente realizou dois testes, o primeiro com o propósito de se adaptar ao procedimento e eliminar o efeito da aprendizagem na distância caminhada e o segundo para aferir os valores utilizados no estudo. A distância percorrida foi mensurada em metros, e, no início e no final do TC6, a sensação de dispneia foi avaliada por meio da escala de percepção de esforço de Borg. A oximetria não invasiva (oxímetro modelo 920M, Healthdyne technologies, Marietta, Ga, EUA) foi utilizada na aferição da SpO_2 e da frequência cardíaca durante todo o teste.

Em relação à análise estatística, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição dos dados espirométrico, gasométricos, do T90%, da força muscular do quadríceps e do teste de cami-

tage of sleep time in which patient saturation of peripheral oxygen (SpO_2) was below 90% (T90%) using the Healthdyne technologies 930 Pulse Oximeter (Marietta, Georgia, USA) and analysed the time function using Alice 3[®] Computerized Polysomnographic System (Marietta, Georgia, USA).

The six-minute walk test (6MWT) was performed in line with the ATS guidelines¹⁹. Patients were instructed to walk as quickly as they could without running along a flat twenty-five metre long corridor. Patients performed two tests, one for adaptation and the second for adjustment. The distance walked was measured in metres and dyspnoea was assessed using the Borg rating of perceived exertion scale pre- and post test. Non-invasive oximetry (using the 920M Healthdyne technologies, Marietta, Georgia, USA, oximeter) was used to adjust SpO_2 and cardiac frequency during the test.

In terms of statistical significance, we used the Kolmogorov-Smirnov test to assess the normal distribution of the spirometry, arterial blood gas analysis, T90%, quadriceps muscle strength and 6MWT data. The data are given as mean±standard deviation.

We used stepwise (1) and non-stepwise (2) multiple linear regression analysis to define which variable could predict distance walked in the 6MWT:

- Method 1 used the determinant variables FEV_1 (expressed in percentage of predicted amount), PaO_2 , T90% and the muscle strength of the femoral quadriceps individually in relation to the 6MWT.
- Method 2 analysed the conjunction of all the variables in relation to the 6MWT for relative comparison with the individual analysis model.

nhada de seis minutos. Os dados foram apresentados com média \pm desvio-padrão. Para definirmos quais das variáveis podem prever a distância caminhada no TC6, utilizamos os métodos de regressão linear múltipla passo a passo (1.º) e a regressão linear múltipla não passo a passo (2.º):

- No primeiro método utilizamos individualmente as variáveis determinantes VEF₁ (expresso em percentagem do valor previsto), PaO₂, T90% e a força muscular do quadríceps femoral em relação ao TC6.
- No segundo método analisamos o conjunto de todas as variáveis em relação ao TC6 para comparação relativa com o modelo de análise individual.

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

Resultados

Foram avaliados 30 doentes, dos quais 17 eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino. Destes, quatro desistiram do estudo recusando-se a realizar a oximetria nocturna. A idade apresentou valor médio de 68 \pm 10 anos, com valor máximo de 84 e mínimo de 45 anos. O índice de massa corporal foi de 24 \pm 04 kg/m², com valor máximo de 32 e mínimo de 15 kg/m².

Em relação à classificação da gravidade da DPOC, um doente possuía DPOC leve, onze (42%) apresentavam DPOC moderada, onze (42%) doença grave e três (11%) apresentavam DPOC muito grave. O valor médio do VEF₁ foi de 50 \pm 17%, variando de 28% a 106%. No que se refere a CVF, o valor médio foi de 83 \pm 22%, já a relação

We set a 5% level of significance and used the SPSS version 13.0 for Windows statistical software programme.

Results

We studied 30 patients, 17 male and 13 female. Four patients dropped out of the study, refusing to undergo nocturnal oximetry. Mean age of the sample was 68 \pm 10 years old, maximum 84 and minimum 45 years old. Body mass index (BMI) was 24 \pm 04 kg/m², maximum 32 and minimum 15 kg/m².

In terms of COPD severity classification, 1 patient had mild COPD, 11 (42%) moderate, 11 (42%) severe and 3 (11%) very severe COPD. Mean FEV₁ was 50 \pm 17%, with range 28 – 106%. Mean FVC was 83 \pm 22% and FEV₁/FVC 44 \pm 12%, maximum 67 and minimum 28%.

Mean PaO₂ was 61 \pm 06 mmHg, maximum 82 and minimum 55 mmHg, with 13 patients (50%) having PaO₂ below 60 mmHg. Mean PaCO₂ was 36 \pm 05 mmHg with just 2 patients (8%) with hypercapnea (PaCO₂ > 45 mmHg). Mean pH was 7.40 \pm 03.

Mean muscle strength of the femoral quadriceps was 27 \pm 08 kgf, with maximum 42 and minimum 8 kgf. Mean distance walked in the 6MWT was 436 \pm 79 metres; 84 \pm 16% of the predicted amount.

In terms of nocturnal oximetry, we found the T90% had a mean measurement of 31 \pm 34% with maximum 100 and minimum 0%. We also found a positive and significant correlation between PaO₂ and T90% (r²=0.20 and p=0.02).

We found no significant relationship between age (p=0.2), BMI (p=0.4) and distance walked in the 6MWT. Table I shows

VEF₁/CVF% foi de $44 \pm 12\%$, com valor máximo de 67% e mínimo de 28%.

Com referência às variáveis gasométricas, encontramos um valor médio de PaO₂ de 61 ± 06 mmHg, com valor máximo de 82 mmHg e mínimo de 55 mmHg, onde treze doentes (50%) apresentavam PaO₂ abaixo de 60 mmHg. O valor médio da PaCO₂ foi de 36 ± 05 mmHg, com apenas dois doentes (08%) com hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg). O pH obteve valor médio de $7,40 \pm 03$.

Com relação aos testes funcionais, o valor médio da força muscular do quadríceps femoral foi de 27 ± 08 kgf, com valor máximo de 42 kgf e mínimo de 08 kgf. O valor médio da distância percorrida no TC6 foi de 436 ± 79 metros, correspondendo a $84 \pm 16\%$ do valor previsto.

Em relação à oximetria nocturna, observamos que o T90% obteve valor médio de $31 \pm 34\%$ com valor máximo de 100% e mínimo de 0%. Encontramos também uma correlação positiva e significativa entre PaO₂ e T90% ($r^2 = 0,20$ e $p = 0,02$).

Não observamos correlação significativa entre idade ($p = 0,2$) e IMC ($p = 0,4$) e distância percorrida no TC6. As características demográficas e funcionais dos doentes são apresentadas no Quadro I

Quanto à análise de regressão linear múltipla, o modelo do conjunto das variáveis determinantes mostrou significância estatística ($p = 0,034$). Contudo, na análise de regressão bivariada, a força do quadríceps femoral foi a única variável que se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,002$) em prever a distância percorrida, sendo responsável por 38% da variância do TC6 (Quadro II). Para estas variáveis, a relação estabelecida estatisticamente foi que para cada 1 kgf do quadríceps femoral foram caminhados 5,9 metros na distância no TC6.

the patients' demographic and functional capacity profile.

Turning to the multiple linear regression analysis, the conjunction of determinant variables model showed statistical significance ($p=0.034$). Bivariate regression analysis showed that femoral quadriceps strength was the only variable to correlate significantly with the distance walked in the 6MWT ($p=0.002$), accounting for 38% of the 6MWT variance (Table II).

The statistical relationship established for these variables was 1kg of quadriceps strength equalled 5.9 metres walked in the 6MWT.

Discussion

The 6MWT is becomingly more used in studies due to its strong correlation with lung function tests such as respiratory pressure, maximum inspiratory pressure (maxPI) and maximum expiratory pressure (maxEP), FEV₁ and PaO₂^{20,21}. In our study, lower limb muscle strength was the only variable able to predict the distance walked in the 6MWT, accounting for 38% of the 6MWT variance.

However, in the transversal study, when analysed in tandem with other variables, lower limb muscle strength was not a variable able to predict the distance walked in the 6MWT²⁰. This datum must be treated with caution, however, as there may have been multi-collinearity, meaning that a variable loses the power to measure when it is alongside other variables which bring about very similar phenomena in the linear regression statistical model. The same study²⁰ found a significantly predictive correlation when lower limb muscle strength was used

Quadro I – Características demográficas e funcionais dos doentes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica estudados, valores apresentados como média e desvio-padrão

Variáveis	Características
Género	17 homens 9 mulheres
Idade	68 ± 10 anos
IMC	24 ± 4 kg/m ²
Espirometria	CVF = 83 ± 22% VEF ₁ = 50 ± 17% VEF ₁ /CVF% = 44 ± 12
Gasometria	pH = 7,40 ± 3 PaCO ₂ = 36 ± 5 mmHg PaO ₂ = 61 ± 6 mmHg HCO ₃ = 22 ± 2 mmol/l SaO ₂ = 92 ± 2%
Força muscular do quadríceps	27 ± 8 kgf
T90%#	31 ± 34%
TC6*	436 ± 79 metros

Tempo total de sono com saturação de oxigénio abaixo de 90%
* Teste de caminhada de seis minutos

Discussão

A distância percorrida no TC6 está cada vez mais valorizada pela literatura devido às fortes correlações com testes de função pulmonar, como as pressões respiratórias, pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e pressão expiratória máxima (PE_{max}), o VEF₁ e a PaO₂^{20,21}. Neste estudo, a força muscular do

Quadro II – Análise de regressão linear múltipla indicando a influência individual das variáveis incluídas no modelo estatístico em relação à distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

Variáveis determinantes	Coefficientes	Valor de p
VEF ₁ (%)	-0,525	0,54
PaO ₂ (mmHg)	0,315	0,90
T90%	0,490	0,33
Força do quadríceps (kgf)*	6,370	0,002

* r² = 0,38

Table I – Demographic and functional capacity profile of the COPD patient sample. Measurements given as mean and standard deviation

Variables	Characteristics
Gender	17 male 9 female
Age	68 ± 10 years old
BMI	24 ± 04 kg/m ²
Spirometry	FVC = 83 ± 22% FEV ₁ = 50 ± 17% FEV ₁ /FVC% = 44 ± 12
Arterial blood gas analysis	pH = 7.40 ± 03 PaCO ₂ = 36 ± 05 mmHg PaO ₂ = 61 ± 06 mmHg HCO ₃ = 22 ± 02 mmol/l SaO ₂ = 92 ± 02%
Quadriceps muscle strength	27 ± 08 kgf
T90%#	31 ± 34%
6MWT*	436 ± 79 metres

= Total sleep time with oxygen saturation under 90%
* = Six-minute walk test

in isolation in the analysis. It is possible that variables such as maxPI, BMI and upper limb muscle strength in the model blunt the importance of lower limb muscle strength. These authors²⁰ also found maxPI, body weight, BMI, and upper limb muscle strength accounted for 59% of the variance in the distance walked in the 6MWT. This shows the complexity of the end-point

Table II – Multiple linear regression analysis showing the individual weight of variables of the statistical model in relation to the distance walked in the 6MWT

Determinant variables	Co-efficients	p value
FEV ₁ (%)	-0.525	0.54
PaO ₂ (mmHg)	0.315	0.90
T90%	0.490	0.33
Quadriceps strength (kgf)*	6.370	0.002

* r² = 0.38

membro inferior (MI) foi a única variável com poder para prever a distância percorrida no TC6, sendo isoladamente responsável por 38% da variância do teste.

Diferentemente, em estudo com delineamento transversal, quando analisada simultaneamente com outras variáveis, a força muscular do MI não foi observada como variável preditora da distância percorrida no TC6²⁰. Este dado, todavia, deve ser observado com cautela em função da provável existência de multicolinearidade, o que significa dizer que uma variável perde força à medida que compartilha presença no modelo estatístico de regressão linear com outras que traduzem fenómenos muito parecidos. De facto, neste mesmo estudo²⁰, quando na análise se tomou de forma isolada a força muscular do MI, observou-se relação de predição significativa. Portanto, é possível que variáveis como P_{Imax}, IMC e força de membros superiores, presentes no modelo, obscureçam a importância da força muscular do MI.

Contudo, aqueles autores²⁰ observaram também que a P_{Imax}, o peso corporal, o IMC e a força do membro superior foram responsáveis por 59% da variância do TC6. Isto reflecte a complexidade do desfecho analisado, tendo em vista a semelhança entre os valores médios do VEF₁ e da força muscular deste estudo (50 ± 17% e 27 ± 08kgf, respectivamente) e os valores encontrados no estudo de Dourado e colaboradores (VEF₁ = 57 ± 22% e força de quadríceps = 32 ± 11kgf)²⁰. Outro factor que pode ter influenciado os resultados divergentes entre os estudos foi a diferença metodológica para aferição da força muscular.

Para Marin e colaboradores, na DPOC grave (VEF₁ ≥ 30% < 50% do previsto pós-broncodilatador) o exercício aumenta significativamente o aprisionamento aéreo, conse-

studied, taking into account the similarity between mean FEV₁ and muscle strength in our study (50±17% and 27±08kgf, in turn) and the measurements found in the Dourado *et al* study (FEV₁ 57±22% and quadriceps strength 32±11kgf)²⁰. Another factor which could have influenced the divergent results in the studies was the different methodology used to adjust for muscle strength.

Marin *et al* found exercise significantly increases airflow constriction, and restricts inspiratory capacity in severe COPD (FEV₁ ≥ 30% < 50% of that predicted post-broncodilatar). This leads to progressive reduction in dynamic compliance, which, in tandem with carbon monoxide diffusing capacity, accounts for 51% of the variance in the distance walked in the 6MWT. These authors also highlight the lack of impact the FEV₁ has when part of the linear regression model, accounting for only 0.5% of the variance in the distance walked in the 6MWT²². These results are in line with our findings about the FEV₁; there was no relationship seen between this variable and the distance walked in the 6MWT. As 45% of our patients had mild to moderate COPD, it is likely that the preserved lung function resulted in the FEV₁'s even more minor impact on the distance walked in the 6MWT.

Day hypoxaemia is closely linked to the level of muscular oxidative stress in COPD. The physiopathological process involved suggests recruitment of intense inflammatory cells, such as neutrophils, and tumour necrosis factor to the muscle¹². Koechlin *et al* say that muscular function can be preserved even in hypoxaemic patients showing oxidative deterioration. This is possible

quentemente deteriora a capacidade inspiratória. Este factor leva à progressiva redução na complacência dinâmica, que juntamente com a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) são responsáveis por 51% da variância do TC6. Os autores ressaltam também a inexpressiva influência do VEF₁ quando acrescentado ao modelo de regressão linear, sendo responsável por apenas 0,5% da variância do TC6²². Estes resultados corroboram os nossos achados em relação ao VEF₁, onde não observamos relação desta variável com a distância percorrida no TC6. Contudo, como 45% dos nossos doentes possuíam DPOC leve a moderada gravidade, possivelmente a preservação da função pulmonar resultou em impacto ainda menor do VEF₁ em relação ao TC6.

A hipoxemia diurna está intimamente ligada ao nível de *stress* oxidativo muscular na DPOC. O processo fisiopatológico envolvido sugere intenso recrutamento de células inflamatórias, como neutrófilos e o factor de necrose tumoral para o músculo¹². Entretanto, Koechlin e colaboradores sugerem que mesmo em doentes hipoxémicos, com evidência de deterioração oxidativa na célula muscular, a função muscular periférica pode estar preservada. Isto é possível quando o dano oxidativo está associado à discreta hipoxemia, incapaz de alterar a força e a resistência muscular²³. De forma semelhante ao estudo de Dourado e colaboradores²⁰, no presente estudo, mesmo em doentes com DPOC grave a muito grave (53% da amostra), não observamos associação entre PaO₂ e o TC6. Na população estudada, a PaO₂ (61 ± 06 mmHg) não teve impacto significativo na capacidade funcional, resultado este semelhante aos obtidos em outros estudos^{20,23}. O que sugere que níveis de PaO₂ acima de 55 mmHg possam minimizar os efeitos do *stress* oxidativo e manter a função muscular preservada.

when the oxidative damage is associated to mild hypoxaemia which cannot change muscle strength and resistance²³. Similarly to the Dourado *et al* study²⁰, we found no PaO₂ / 6MWT correlation, even in patients with severe to very severe COPD (53% of the sample). We found, in line with other authors^{20,23}, PaO₂ (61±06 mmHg) had no significant impact on functional capacity. This suggests PaO₂ over 55 mmHg can minimise the effects of oxidative stress and maintain preserved muscular function.

We know that nocturnal hypoxaemia depends on such factors as day PaO₂, PaCO₂ and ventilatory response to hypercapnea²⁴. We found that while it correlates with day PaO₂, the T90% (mean 31% of sleep time) has no impact on the distance walked in the 6MWT. This suggests that even under the influence of the oxy-haemoglobin dissociation curve, nocturnal hypoxaemia does not exert a significant deterioration on functional capacity. In corroboration of these results, Mulloy *et al* saw no correlation between desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in COPD. The researchers also state that nocturnal desaturation is more severe than day desaturation in patients with severe COPD, even during maximal exercise testing²⁴.

Physical exercise is a main component of pulmonary rehabilitation programmes and benefits to exercise include breaking the vicious circle in COPD in which dyspnoea is seen with gentler and gentler activities²⁵. Recent use of the morphological characteristics of the muscular skeleton as markers of COPD prognosis²⁶ has suggested that the reversal of muscular dysfunction plays a weighty role in improving quality of life and

Sabemos que a hipoxemia nocturna depende de factores como a PaO_2 diurna, da $PaCO_2$ e da resposta ventilatória à hipercapnia²⁴. Entretanto, neste trabalho observamos que mesmo tendo correlação com a PaO_2 diurna, o T90% (valor médio de 31% do tempo de sono) não exerceu influência no desempenho do TC6. Isto sugere que mesmo sob a influência da curva de dissociação da oxihemoglobina, a hipoxemia nocturna não gera uma deterioração importante da capacidade funcional. Para corroborar estes resultados, Mulloy e colaboradores não observaram correlação entre a dessaturação durante o exercício e a hipoxemia nocturna na DPOC. Afirmaram também que em doentes graves a dessaturação nocturna é mais severa que a diurna, mesmo na actividade física máxima²⁴.

O treino físico é considerado o principal componente do programa de reabilitação pulmonar e os seus benefícios envolvem a ruptura do ciclo vicioso na DPOC, onde níveis de dispneia ocorrem em actividades cada vez mais brandas²⁵. Recentemente, a utilização das características morfológicas do músculo esquelético como marcadores de prognóstico na DPOC²⁶ tem sugerido que a reversão da disfunção muscular tem papel importante tanto na melhoria da qualidade de vida como no aumento da sobrevivência destes doentes¹⁰. Este estudo indica que o ganho de força muscular no MI potencializa a capacidade funcional traduzido por uma melhor *performance* no TC6. Para Bernard e colaboradores²⁷, este efeito é compreendido pelo facto de doentes com DPOC, em comparação com indivíduos saudáveis, terem perda de massa muscular, principalmente dos músculos da deambulação, e, conseqüentemente, a força muscular dos membros inferiores deteriora-se.

survival in COPD patients¹⁰. We found that gaining lower limb muscle strength increases functional capacity, as seen in a better performance in the 6MWT. Bernard *et al*²⁷ found this understandable in that COPD patients have a greater loss of muscle mass than healthy individuals, mainly in muscles connected to walking, and consequently experience lower limb muscle strength deterioration.

In COPD patients with reduced functional capacity, exercise training which stimulates type II muscle fibres has a positive effect on submaximal exercise testing. It is likely that physical training to gain strength and increase muscle mass could be the best strategy for patients with severe COPD. Other studies back up this hypothesis, showing that muscle strength is a strong indicator of muscular function in chronic pulmonary diseases²⁸, and impacts on functional capacity and oxygen consumption, particularly in submaximal exercise testing²⁹. Spruit *et al* show the positive impact of increased muscle strength can be seen in the improved quality of life and mainly in the increased distance walked in the 6MWT³⁰.

Accordingly, it seems possible to state that physical exercise aimed at increasing lower limb muscle strength increases the distance walked in the 6MWT. This in its turn has a strong correlation with prognosis in COPD^{9,10}, suggesting that muscular condition plays an important role in the morbid process in COPD.

The importance of the clinical end-points in our study led us to a better understanding of the functional impact of the muscular condition in COPD. However, the small number of patients in our sample could

O treino físico é considerado o principal componente do programa de reabilitação pulmonar e os seus benefícios envolvem a ruptura do ciclo vicioso na DPOC

O treino físico, com enfoque no aumento da força muscular de MI, otimiza o TC6

Nos doentes com DPOC com redução da capacidade funcional, o treino que estimula as fibras musculares do tipo II tem efeito positivo nos testes submáximos de esforço. Possivelmente, o treino físico para ganho de força e aumento da massa muscular é a melhor estratégia para doentes com DPOC grave. Outros trabalhos corroboram esta hipótese assegurando que a força muscular é um forte marcador da função muscular nas enfermidades pulmonares crônicas²⁸, influenciando a capacidade funcional e o consumo de oxigénio, particularmente no exercício submáximo²⁹. Para Spruit e colaboradores, o impacto positivo do aumento da força muscular periférica pode ser demonstrado pela melhoria na qualidade de vida e, principalmente, pelo aumento da distância percorrida no TC6³⁰.

Por isso, é lícito afirmar que o treino físico, com enfoque no aumento da força muscular de MI, otimiza o TC6. Este, por sua vez, tem forte associação com o prognóstico da DPOC^{9,10}, sugerindo que a condição da musculatura periférica tem papel importante no processo mórbido da DPOC.

O significado dos desfechos clínicos do presente estudo levam-nos a compreender melhor o impacto funcional da condição muscular periférica na DPOC. Entretanto, o número reduzido de doentes pode ter influenciado a força do modelo estatístico utilizado e o delineamento transversal não nos permitiu determinar relações causais entre força de MI e TC6. Este estudo indica a importância da força muscular do MI em testes de esforço submáximo. Para a população estudada, entre as variáveis VEF₁, hipoxemia nocturna e força muscular de membro inferior, esta última é a que prediz a distância percorrida no TC6 em portadores de DPOC.

have underpowered the statistical force of the model used and the transversal structure did not allow us to determine any causal correlation between lower limb muscle strength and the distance walked in the 6MWT.

Our results show the importance of lower limb muscle strength in submaximal exercise testing. We conclude that femoral quadriceps muscle strength is the only one of the variables studied which can predict the distance COPD patients walk in the 6MWT.

Bibliografia/Bibliography

1. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):803-9.
2. Deboeck G, Niset G, Vachier JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26(4):667-72.
3. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation. A 7 year comparison to functional outcome. *Chest* 2005;128(3):1371-78.
4. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, Furgi G, Pedretti R, Scrutinio D, *et al.* Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery. toward an efficient use in the individual patient. *Chest* 2004;126(6):1796-801.
5. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 2003;123(5):1408-15.
6. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119(1):256-70.
7. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.
8. Ziegler B, Rovedder PME, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PTR. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol* 2007;33(3):263-69.
9. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(4):1005-12.
10. Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, *et al.* Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000;118(3):697-703.
11. Casanova C, Cote CG, Marin JM, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, *et al.* The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29(3):535-40.
12. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):161-71.
13. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whitton F, Killian KJ, *et al.* Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1573-80.
14. Bigard AX, Sanchez H, Birot O, Serrurier B. Myosin heavy chain composition of skeletal muscles in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):479-86.
15. Krieger, AC. Perturbação respiratória durante o sono em doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2005;31(2):162-72.
16. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(5):1202-18.
17. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal expiration flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(6):725-34.
18. Gosselin N, Durand F, Poulain M, Lambert K, Ceugniet F, Préfaut C, *et al.* Electrophysiologic changes during exercise testing in patients with chronic obstructive respiratory disease. *Muscle Nerve* 2003;27(2):170-9.
19. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-7.
20. Dourado VZ, Antunes LCO, Tanni SE, Paiva SAR, Padovani CR, Godoy I. Relationship of upper-limb and thoracic muscle strength to 6-min walk distance in COPD patients. *Chest* 2006;129(3):551-7.
21. Rodrigues SL, Viegas CAA. Estudo de correlação entre provas funcionais respiratórias e o teste de caminhada de seis minutos em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica *J Pneumol* 2002; 28(6):324-8.
22. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego BA, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1395-9.

INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORTALEZA MUSCULAR NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, Tereza Lima, Carlos Alberto de Assis Viegas, Marcelo Palmeira Rodrigues, Fernanda Almeida Ribeiro

23. Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M, *et al.* Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(10):834-41.
24. Mulloy E, Fitzpatrick M, Bourke S, O'Regan A, McNicholas WT. Oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1995;89(3):193-8.
25. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CE, Mahler DA, *et al.* Pulmonary rehabilitation joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131(5):4S-42S.
26. Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005;128(4):2108-15.
27. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, Jobin J, Belleau R, Bérubé C, *et al.* Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):629-34.
28. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2036-45.
29. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 2000;15(1):92-7.
30. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19(6):1072-8.