

Artigo Original

Original Article

Sérgio Leite Rodrigues¹
César Augusto Melo e Silva²
César Ferreira Amorim³
Terezinha Lima⁴
Fernanda Almeida Ribeiro⁵
Carlos Alberto de Assis Viegas⁶

Correlação entre hipoxemia moderada e função muscular esquelética periférica na doença pulmonar obstrutiva crónica – Estudo-piloto

Correlation between mild hypoxaemia and limb skeletal muscle function in chronic obstructive pulmonary disease – Pilot study

Recebido para publicação/received for publication: 07.10.18
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.07.23

Resumo

Introdução: A capacidade de exercício em portadores de DPOC depende da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, do grau de hipoxemia e da função muscular esquelética. Nesses doentes, a atrofia e a fraqueza da musculatura periférica são consideradas consequências sistémicas da DPOC e estão associadas à redução da capacidade de exercício.

Objetivos: Investigar a possível correlação entre hipoxemia moderada e o comprometimento muscular periférico na DPOC.

Abstract

Rationale: Exercise capacity in COPD patients depends on the degree of airflow obstruction, the severity of the hypoxaemia and skeletal muscle function. Muscle atrophy and weakness are considered systemic consequences of COPD and are associated with reduced exercise capacity.

Aims: To investigate the correlation between mild hypoxaemia and muscular strength, muscular fatigue and functional capacity in COPD patients.

¹ Fisioterapeuta, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – UnB / *Physiotherapist, MSc, Health Sciences, Universidade de Brasília – UnB*

² Fisioterapeuta, Doutor em Ciências Médicas, Universidade de Brasília – UnB / *Physiotherapist, Doctor of Medical Sciences, Universidade de Brasília – UnB*

³ Engenheiro electrónico, Mestre em Engenharia Biomédica, Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP / *Electronic Engineer, MSc, Biomedical Engineering, Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP*

⁴ Médica, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília / *Physician, MSc, Health Sciences, Universidade de Brasília*

⁵ Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Pneumofuncional, Universidade de Brasília / *Physiotherapist, Respiratory Physiotherapy specialist, Universidade de Brasília*

⁶ Médico, Doutor da Universidade de Brasília – UnB, Universidade de Brasília – UnB / *Physician, Doctor at the Universidade de Brasília – UnB, Universidade de Brasília – UnB*

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário de Brasília e no Centro de Fisioterapia e Reabilitação do Hospital Universitário de Brasília / *Work carried out at the Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário de Brasília and at the Centro de Fisioterapia e Reabilitação do Hospital Universitário de Brasília*

Chefe do Serviço de Pneumologia / *Head, Pulmonology Unit:* Dra. Verônica Amado
Chefe do Centro de Fisioterapia / *Head, Physiotherapy Unit:* Sérgio Leite Rodrigues
Hospital Universitário de Brasília – HUB
Rua L2 Norte Quadras 605 CEP 70840-901 Brasília – DF Brasil

Correspondência / *Correspondence to:*

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

Doentes e métodos: Dez doentes encaminhados ao Programa de Reabilitação Pulmonar do Hospital Universitário de Brasília foram incluídos neste estudo. A função pulmonar foi avaliada por espirometria, gasometria arterial e avaliação funcional pelo teste de caminhada de seis minutos, sinal electromiográfico e força de deltóide e quadríceps.

Resultados: As correlações entre PaO₂ e a força quadríceps ($r^2 = 0,61$ e $p = 0,007$) e a distância percorrida no TC6 ($r^2 = 0,96$ e $p = 0,001$) foram positivas e significativas. Houve correlação negativa e significativa entre PaO₂ e a frequência mediana de quadríceps ($r^2 = -0,42$ e $p = 0,04$). Observámos também correlação significativa entre força de quadríceps e o TC6 ($r^2 = 0,67$ e $p = 0,001$). Assim como houve correlação negativa e significativa entre a frequência mediana de quadríceps, e o TC6 ($r^2 = -0,42$ e $p = 0,04$). Não encontramos correlação significativa entre a PaO₂ e força ou frequência mediana do músculo deltóide.

Conclusão: A PaO₂ tem correlação importante e significativa com variáveis de função muscular periférica. A hipoxemia moderada e a disfunção muscular periférica precoce possuem como principal impacto negativo a deterioração da capacidade funcional de portadores de DPOC.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 769-785

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

Methods: Ten patients enrolled on a PRP at the Hospital Universitário de Brasília – HUB were included in this study. Lung function was evaluated by spirometry and arterial blood gas analysis. Functional evaluation was made using the 6MWT and using isometric contraction of deltoid and quadriceps muscles.

Results: There were positive correlations between PaO₂, quadriceps strength ($r^2 = 0.61$ and $p = 0.007$) and PaO₂ and the 6MWT ($r^2 = 0.96$, $p = 0.001$). There were negative correlations between PaO₂ and median frequency of quadriceps ($r^2 = -0.42$ and $p = 0.04$). We observed significant correlation between quadriceps strength and the 6MWT ($r^2 = 0.67$ and $p = 0.001$). There was negative correlation between median frequency of quadriceps and the 6MWT ($r^2 = -0.42$ and $p = 0.04$). We did not observe any correlation between PaO₂ and strength or median frequency of deltoid muscle.

Conclusions: PaO₂ has important correlations with muscular function variables. The main negative impact of mild hypoxaemia and precocious limb muscular disability on COPD patients is decreased functional capacity.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 769-785

Key-words: Six-minute walk test, muscle strength, hypoxaemia, COPD, pulmonary rehabilitation, electromyography.

Siglas

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

PRP – Programa de reabilitação pulmonar

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

Abbreviations

COPD – Chronic obstructive pulmonary disease

PRP – Pulmonary rehabilitation programme

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

CORRELAÇÃO ENTRE HIPOXEMIA MODERADA E FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA PERIFÉRICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – ESTUDO-PILOTO

Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, César Ferreira Amorim, Terezinha Lima, Fernanda Almeida Ribeiro, Carlos Alberto de Assis Viegas

PaO₂ – Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (mmHg)

SaO₂ – Saturação do oxigénio no sangue arterial (%)

SpO₂ – Saturação periférica de oxigénio (%)

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (mmHg)

pH – Concentração de iões H⁺ livres

VEF₁% – Volume expirado forçado no primeiro segundo (%)

CVF% – Capacidade vital forçada (%)

VEF₁/CVF% – Relação entre o volume expirado forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada

TC6 – Teste e caminhada de seis minutos (metros)

CIVM – Contração isométrica voluntária máxima (Kgf)

SENIAM – *Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles Group*

FM – Frequência mediana (Hz)

PaO₂ – Partial pressure of oxygen in arterial blood (mmHg)

SaO₂ – Saturation of oxygen in arterial blood (%)

SpO₂ – Saturation of peripheral oxygen (%)

PaCO₂ – Partial pressure of carbon dioxide in the blood (mmHg)

pH – Concentration of hydrogen ions

FEV₁% – Forced expiratory volume in one second (%)

FVC% – Forced vital capacity (%)

FEV₁/FVC% – Relationship between forced expiratory volume in one second and forced vital capacity

6MWT – Six-minute walk test (metres)

MVIC – Maximal voluntary isometric contraction (Kgf)

SENIAM – *Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles Group*

FM – Median frequency (Hertz)

Introdução

Tradicionalmente, a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tem classificação diagnóstica e funcional estabelecida por teste espirométrico, assim como o seu prognóstico.¹ Actualmente, alterações hormonais, metabólicas e musculoesqueléticas são consideradas consequências sistémicas da DPOC, consequências de factores como *stress* oxidativo, libertação de mediadores inflamatórios sistémicos, imobilidade e disfunção da musculatura esquelética. Esta última traduzida por alterações estruturais, como perda da massa muscular e atrofia das fibras musculares tipo I, e, funcionalmente, pela perda da força e da resistência muscular²⁻⁴.

Introduction

Spirometry has long been the traditional tool for establishing the diagnostic and functional stage and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)¹. Hormonal, metabolic and skeletal muscle abnormalities are nowadays taken as systemic consequences of COPD, a result of such factors as oxidative stress, the release of systemic inflammatory mediators, immobility and loss of skeletal muscle ability. Skeletal muscle loss results in structural abnormalities such as loss of muscular strength and atrophy of the type I muscular fibres. Functional consequences are loss of strength and muscular force²⁻⁴.

O papel da hipoxemia na génese dos distúrbios sistémicos tem sido estudado, principalmente como uma forma de alteração da homeostase da musculatura esquelética periférica.⁵ 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 física.^{5,6} Essa baixa capacidade oxidativa do músculo esquelético pode influenciar negativamente a capacidade de exercício do doente portador de DPOC.^{6,7}

Hoje sabemos que a capacidade física é considerada importante marcador da evolução da DPOC, principalmente por estimar o elo de conexão entre o declínio da função pulmonar e o impacto extrapulmonar da enfermidade nos sistemas cardiovascular e muscular.⁸ Neste contexto, a avaliação multidimensional, associando variáveis pulmonares e a capacidade funcional, surge como alternativa na monitorização do tratamento clínico, na avaliação do prognóstico e na avaliação da sobrevida de doentes portadores de DPOC submetidos aos programas de reabilitação pulmonar (PRP)⁹. Pelo exposto, o objectivo deste estudo foi analisar a possível correlação entre a PaO₂ e o comprometimento da musculatura periférica em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica.

Métodos

Doentes

O diagnóstico da doença, bem como a classificação da sua gravidade, foram estabelecidos de acordo com o GOLD.¹ Os critérios de inclusão foram: (i) doentes portadores de DPOC com obstrução ao fluxo aéreo de moderada e de grave intensidade; (ii) PaO₂ = 56 a 69 mmHg no repouso e em ar ambiente¹⁰; (iii) condição clíni-

The role hypoxaemia plays in the genesis of systemic imbalances has been studied mainly as a form of abnormal homeostasis of limb skeletal muscle loss⁵. As protein synthesis is suppressed and muscular cell structure altered, aerobic metabolism is converted into anaerobic metabolism at low levels of physical activity^{5,6}. This weak oxidative capacity of the skeletal muscle function can have a negative impact on the COPD patient's exercise capacity^{6,7}.

Nowadays it is known that physical capacity is considered an important marker of COPD progress, mainly as it measures the link between the loss of lung function and the extra-pulmonary impact of the cardiovascular and muscular systems' weakness⁸. Here, a wide-ranging evaluation which associates pulmonary variables and functional capacity is an alternative monitor of clinical treatment, prognostic evaluation and survival of COPD patients enrolled on Pulmonary Rehabilitation Programmes (PRP)⁹.

Accordingly, we aimed to study the correlation between mild hypoxaemia and muscular strength, muscular fatigue and functional capacity in COPD patients.

Methods

Patients

Diagnosis of disease and classification of disease severity were established in line with the GOLD criteria¹. Inclusion criteria were (i) COPD patients with moderate airflow restriction of moderate to severe intensity; (ii) resting/environmental PaO₂ = 56 – 69 mmHg¹⁰; (iii) clinically

ca estável: sem sinal de doença cardíaca (angina, insuficiência cardíaca crônica) e sem história de infecção respiratória por pelo menos seis semanas antes de entrar no estudo. Os critérios de exclusão foram: (i) incapacidade para andar; (ii) incapacidade de realizar o teste de caminhada de seis minutos; (iii) portador de doenças neuromusculares, insuficiência hepática ou doenças renais que necessitassem de diálise; (iv) doentes submetidos a transplante pulmonar; (v) uso de corticosteróide oral por pelo menos 6 semanas antes de entrar no estudo. Este protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Testes de função pulmonar

A função pulmonar dos doentes foi avaliada por espirometria e gasometria arterial.

1) Foram recolhidos os valores absolutos da capacidade vital forçada (CVF), do volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF₁) e do índice VEF₁/CVF%, mensurados de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)¹¹, e os valores relativos, calculados pelas equações de referência de Knudson.¹² Para aferição dessas variáveis utilizamos o espirometro 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 de oxigênio (SaO₂%). Para aferição dessas variáveis utilizamos o gasómetro Ciba Corning 278 Gas System (Ciba Corning, Diagnostics Corp, Medifield, EUA).

stable with no cardiac disease (angina, chronic cardiac failure) and no sign of respiratory infection for at least six weeks prior to study-start. Exclusion criteria were (i) inability to walk; (ii) inability to perform the six-minute walk test; (iii) any neuromuscular, disease, liver failure or renal disease needing dialysis; (iv) lung transplant patients; (v) oral corticosteroid use for at least 6 weeks prior to study-start. The protocol was approved by the research into living beings ethics committee of the Universidade de Brasília Medical School. All participants freely gave their informed written consent prior to study-start.

Lung function tests

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

1) Absolute forced vital capacity (FVC) values, forced expiratory volume in one second (FVE₁) and the FVE₁/FVC% index measured in line with the American Thoracic Society (ATS) guidelines¹¹, and the relative values were recorded, calculated using Knudson reference equations¹². 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 turn) and oxygen saturation (SaO₂%). We used the Ciba Corning 278 Gas System (Ciba Corning, Diagnostics Corp, Medifield, USA) blood gas analyser to adjust these variables.

Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado segundo as recomendações da ATS.¹³ Os doentes foram instruídos a andar no passo mais rápido possível, sem correr, num corredor plano de vinte e cinco metros de comprimento. O teste é sintoma-limitado; assim, foi permitido que os doentes parassem de caminhar se qualquer sinal ou sintoma de desconforto fosse percebido (dispneia grave ou dor musculoesquelética). Foram instruídos também para voltar a caminhar quando o desconforto já não fosse percebido. A distância percorrida foi mensurada em metros, e, no início e ao final no 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 saturação periférica de oxigénio (SpO₂) e da frequência cardíaca (FC) durante todo o teste.

Avaliação da força muscular

A força dos músculos deltóide e quadríceps foi avaliada por meio de contração isométrica voluntária máxima (CIVM).¹⁴ Para avaliação do quadríceps, 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. No 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) fixada na parede. Os doentes foram instruídos e estimulados verbalmente para realizarem a extensão do joelho por meio da CIVM do

Six-minute walk test

The six-minute walk test (6MWT) was performed in line with the ATS guidelines¹³. Patients were instructed to walk as quickly as they could without running along a flat twenty-five metre long corridor. The test is symptom-limited; it allows patients to cease walking if any signs or symptoms of discomfort (severe dyspnoea or skeletal muscle pain) are noted. Patients were instructed to resume walking once the discomfort had ceased. The distance walked was measured in metres and after the 6MWT dyspnoea was assessed using the Borg rating of perceived exertion scale. Non-invasive oximetry (using the 920M Healthdyne technologies, Marietta-Ga, USA, oximeter) was used to adjust saturation of peripheral oxygen (SpO₂) and cardiac frequency (CF) during the test.

Evaluating muscular force

We measured the muscular strength of the deltoid and quadriceps muscles using maximal voluntary isometric contraction (MVIC) of those muscles¹⁴. Patients were seated in a chair for quadriceps assessment 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 quadriceps MVIC knee extensors for 30 seconds. They performed three MVICs with a minute's rest between each. If the force measured did not vary by

quadricípetes durante 30 segundos. Foram realizadas três CIVM com intervalos de 1 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 computada.

Para a determinação da força máxima do músculo deltóide, os doentes ficaram sentados com joelhos e quadril a 90°, pés no chão e braços pendentes. O mesmo equipamento utilizado para medir a força do quadricípete, foi utilizado para determinação da força do deltóide. Os doentes foram instruídos e estimulados verbalmente para realizarem a flexão de ombro por meio da CIVM do deltóide. Aqui também foram realizadas três CIVM com intervalo de 1 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 computada.

Aquisição e análise do sinal da célula de carga e do sinal electromiográfico

O sinal proveniente da célula de carga e do eléctrodo utilizado na recolha do sinal electromiográfico 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), enviado para transdutores de força (EMG 800-C, EMG *system* do Brasil, São José dos Campos, São Paulo) e digitalizado por uma placa analogicodigital de 12 bits (EMG System do Brasil, São José dos Campos, São Paulo) com frequência de amostragem de 1024 Hz. Para aquisição dos sinais recolhidos, utilizámos o *software* Windaq/lite (Dataq Instruments, Akron, Ohio,

more than 5% between assessments, the greatest muscular contraction was then calculated.

Patients were seated with knees and hip joint at a 90° angle, feet on the floor and arms in natural balance for deltoid muscle assessment. Patients were instructed and encouraged to perform deltoid MVIC shoulder flexes. Again 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.

Acquisition and analysis of the load cell and electromyograph signal

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. The electromyograph signal was analysed using frequency capture, allowing the median frequency of the power spectrum to be determined¹⁴. The electrodes were positioned in line with SENIAM guidelines¹⁵.

EUA) e para a sua análise o *software* Windaq Playback (Dataq Instruments, Akron, Ohio, EUA). A análise do sinal electromiográfico foi realizada no domínio da frequência, o que permitiu a determinação da frequência mediana do espectro de potência.¹⁴ Os eléctrodos foram posicionados de acordo com as recomendações do *Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles Group* (SENIAM).¹⁵

Análise estatística

Utilizámos o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade da distribuição dos dados gasométricos, espirométricos, do teste de caminhada de seis minutos, da força muscular e da frequência mediana do quadríceps e do deltóide. Como a hipótese nula foi aceite em todos os testes, o teste de Pearson foi utilizado para avaliar a possível correlação entre os dados da gasometria, da distância percorrida, da fadiga e da força muscular de deltóide e quadríceps. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

Resultados

Dez doentes portadores de DPOC foram incluídos no estudo, 8 homens e 2 mulheres, com idades entre 63 e 74 anos. O valor médio da CVF foi de $86 \pm 15\%$ do previsto, com valor máximo de 105% e mínimo de 57%. Em relação ao VEF₁, observámos o valor médio de $53 \pm 21\%$ do previsto, com valor máximo de 83% e mínimo de 31%. A relação VEF₁/CVF obteve valor médio de $47 \pm 16\%$, atingindo valor máximo de 69 e mínimo de 31. Em relação à gasometria arterial, encontramos valor médio de pH com $7,40 \pm 0,09$, atingindo valor máximo de 7,48 e mínimo de 7,30. Aferimos a PaCO₂ com valor médio de

Statistical analysis

We used the Shapiro-Wilk test to test the regular distribution of the arterial blood gas analysis, spirometry, 6MWT, muscular force and median frequency of quadriceps and deltoid data. As the null hypothesis was accepted in all tests, we used the Pearson test to evaluate any correlation between the arterial blood gas analysis, 6MWT, fatigue and quadriceps and deltoid strength data. We set a 5% statistical significance level.

Results

Ten COPD patients, 8 male and 2 female aged 63 – 74 years old, were included in the study. Mean FVC was $86 \pm 15\%$ of the expected amount, max. 105% and min. 57%. Mean FEV₁ was $53 \pm 21\%$ of the expected amount, max. 83% and min. 31%. Mean FEV₁/FVC ratio was $47 \pm 16\%$, max. 69 and min. 31. Mean arterial blood gas pH was 7.40 ± 0.09 , max. 7.48 and min. 7.30. We put the mean PaCO₂ at 31 ± 05 mmHg and PaO₂ at 68 ± 09 mmHg, varying from 55 mmHg – 69 mmHg, when only two patients had measurements under 60 mmHg (Table 01).

In adjusting for the 6MWT we found mean distance was 435 ± 76 metres, max. 527 metres and min. 329 metres. In relation to quadriceps and deltoid force we found mean 33 ± 07 KgF and 10 ± 03 KgF, in turn. Median frequency (MF) of quadriceps was mean 172 ± 17 Hz and median frequency of deltoid was mean 186 ± 14 Hz (Table 01).

We found positive and significant Pearson correlations between PaO₂ and quadriceps strength ($r^2 = 0.61$ and $p = 0.007$) and the 6MWT ($r^2 = 0.96$ and $p = 0.001$) (Figs. 1 and 2). We found negative and significant

CORRELAÇÃO ENTRE HIPOXEMIA MODERADA E FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA PERIFÉRICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – ESTUDO PILOTO

Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, César Ferreira Amorim, Terezinha Lima, Fernanda Almeida Ribeiro, Carlos Alberto de Assis Viegas

31 ± 05 mmHg e de PaO₂ de 68 ± 09 mmHg, variando de 55 mmHg a 69 mmHg, onde apenas dois doentes apresentaram valores abaixo de 60 mmHg (Quadro I).

Na aferição da distância percorrida no TC6, observámos valor médio de 435 ± 76 metros, valor máximo de 527 metros e distância mínima de 329 metros. Em relação à força de quadríceps e deltóide encontrámos valor médio de 33 ± 07 KgF e de 10 ± 03 KgF, respectivamente. A frequência mediana (FM) de quadríceps atingiu o valor médio de 172 ± 17 Hz e de deltóide de 186 ± 14 Hz (Quadro I). Considerando a análise de Pearson, as correlações entre PaO₂ e a força de quadríceps ($r^2 = 0,61$ e $p = 0,007$) e a distância percorrida no TC6 ($r^2 = 0,96$ e $p = 0,001$) foram positivas e significativas (Figs. 1 e 2). Percebemos correlação negativa e significativa entre PaO₂ e a frequência mediana de quadríceps ($r^2 = -0,42$ e $p = 0,04$) (Fig. 3).

Pearson correlations between PaO₂ and median quadriceps frequency ($r^2 = -0.42$ and $p = 0.04$) (Fig. 3). We also found significant correlation between quadriceps force and the 6MWT ($r^2 = 0.67$ and $p = 0.001$) (Fig. 4). There was also negative and significant correlation between the median quadriceps frequency and the 6MWT ($r^2 = -0.42$ and $p = 0.04$) (Fig. 5). There was no significant correlation between the PaO₂ and deltoid strength or median frequency.

Discussion

We aimed to investigate the correlation between the PaO₂ and limb skeletal muscle function in COPD patients. Our main findings were: 1) The PaO₂ has a strong and significant correlation with femoral quadri-

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

Variáveis	Características
Género	8 homens 2 mulheres
Idade	67 ± 06 anos
Espirometria	CVF = 86 ± 15% VEF ₁ = 53 ± 22% VEF ₁ /CVF% = 47 ± 16
Gasometria	pH = 7.40 ± 09 PaCO ₂ = 31 ± 05 mmHg PaO ₂ = 68 ± 09 mmHg SaO ₂ = 92 ± 03%
TC6*	435 ± 76 metros
Força muscular	Deltóide = 10 ± 03 KgF Quadríceps = 33 ± 07 KgF
Frequência mediana	Deltóide = 186 ± 14 Hz Quadríceps = 172 ± 17 Hz

* Teste de caminhada de seis minutos

Table I – Demographic and functional characteristics of COPD patients. Numbers given as means and standard deviations

Variables	Characteristics
Gender	8 males 2 females
Age	67±06 anos
Spirometry	FVC = 86±15% FEV ₁ = 53±22% FEV ₁ /FVC% = 47±16
Arterial blood gas analysis	pH = 7.40± 9 PaCO ₂ = 31±05 mmHg PaO ₂ = 68±09 mmHg SaO ₂ = 92±03%
6MWT*	435±76 metres
Muscular strength	Deltoid = 10±03 KgF Quadriceps = 33±07 KgF
Median frequency	Deltoid = 186±14 Hz Quadriceps = 172±17 Hz

* Six-minute walk test

Podemos observar também correlação significativa entre força de quadríceps e o TC6 ($r^2 = 0,67$ e $p = 0,001$) (Fig. 4). Assim como houve correlação negativa e significativa entre a frequência mediana de quadríceps, e o TC6 ($r^2 = -0,42$ e $p = 0,04$) (Fig. 5). Não encontramos correlação significativa entre a PaO_2 em relação ao músculo deltóide.

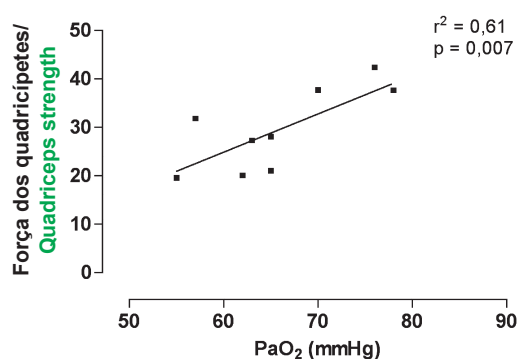
Discussão

O presente estudo teve o objectivo de aferir e analisar a correlação existente entre a PaO_2 e o comprometimento da musculatura periférica em doentes com DPOC. Os principais achados foram: 1) a PaO_2 tem forte e significativa correlação com a força e a frequência mediana do quadríceps femoral; 2) a capacidade funcional sofre influência da PaO_2 e é associada a indicadores de fadiga muscular. Na população estudada, mesmo apresentando hipoxemia moderada, observámos que apenas dois doentes apresentaram $PaO_2 < 60$ mmHg e nenhum possuía indicação formal para utiliza-

ceps muscular strength and median frequency; 2) The PaO_2 has a strong impact on functional capacity, and is associated to muscular fatigue.

Our population presented only mild hypoxaemia, and two patients had $PaO_2 < 60$ mmHg while none were prescribed supplementary oxygen intake, in line with the criteria established in the literature^{1,16,17}. Romer *et al.* found that hypoxaemia negatively impacted on exercise performance, reducing time to exhaustion by up to 70% in healthy humans, mainly by decreased contractility of limb locomotor muscles¹⁸. This suggests that functional capacity essentially depends on oxidative muscular metabolism^{18,19}. The strong and positive correlation between the PaO_2 and the 6MWT in our study bears out this hypothesis.

It is a known fact that muscle fatigue by definition involves indexes based on several physical variables, including strength, power, or variables associated to motor unit recruit-



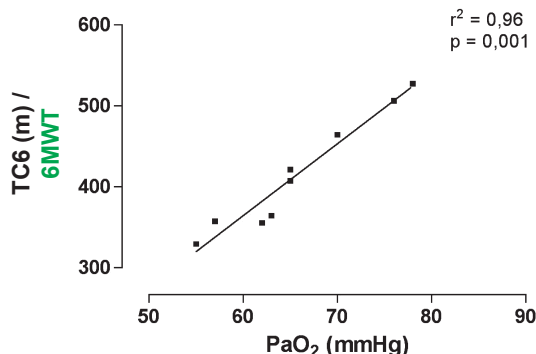
PaO_2 = Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (mmHg) / PaO_2 = Partial pressure of oxygen in arterial blood (mmHg)
Força dos quadríceps = Força muscular do músculo quadríceps femoral (kgF) / Quadriceps Strength = Muscular strength of femoral quadriceps muscles (KgF)

Fig. 1 – Análise de correlação entre a PaO_2 e força muscular de quadríceps dos doentes portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica estudados

Fig. 1 – Analysis of the correlation between COPD patients' PaO_2 and quadriceps muscle strength

CORRELAÇÃO ENTRE HIPOXEMIA MODERADA E FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA PERIFÉRICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – ESTUDO PILOTO

Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, César Ferreira Amorim, Terezinha Lima, Fernanda Almeida Ribeiro, Carlos Alberto de Assis Viegas



PaO₂ = Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (mmHg) / PaO₂ = Partial pressure of oxygen in arterial blood (mmHg)
TC6 = Teste de caminhada de seis minutos (metros) / 6MWT = Six-minute walk test (metres)

Fig. 2 – Análise de correlação entre PaO₂ e o teste de caminhada de seis minutos dos doentes portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica dos doentes estudados

Fig. 2 – Analysis of the correlation between COPD patients' PaO₂ and the six-minute walk test

ção de oxigénio suplementar, segundo os critérios estabelecidos pela literatura.^{1,16,17} Para Romer e colaboradores, os efeitos deletérios da hipóxia no rendimento físico reduzem em até 70% o tempo de exaustão em indivíduos saudáveis, principalmente por diminuir a contractilidade da musculatura locomotora.¹⁸ Isto sugere que a capacidade funcional depende essencialmente do metabolismo muscular oxidativo.^{18,19} Neste estudo, a forte e positiva correlação entre a PaO₂ e a distância percorrida no TC6 concorda com esta hipótese.

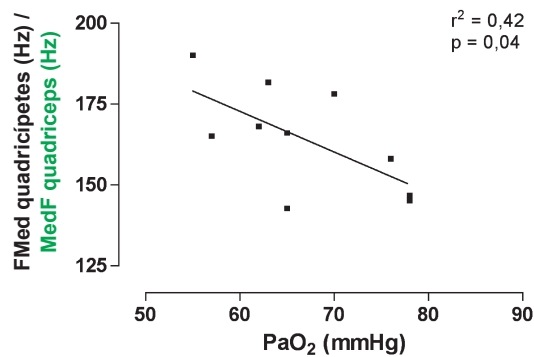
Sabemos que a fadiga muscular, por definição, envolve índices baseados em variáveis físicas, como força, potência ou variáveis associadas ao recrutamento das unidades motoras, como a velocidade de condução do impulso nervoso e a amplitude espectral do sinal electromiográfico²⁰. Neste estudo, utilizamos a técnica da contração isométrica voluntária máxima para aferição da fadiga muscular, por meio da análise do espectro de potência desenvolvido durante a contração. Como sugerem Merletti e colegas, esta forma de análise permite uma di-

ment, such as the conduction speed of the nerve impulse and the spectrum range of the electromyograph signal²⁰. We used maximal voluntary isometric contraction to measure muscle fatigue, to analyse the power spectrum used during the contraction. As Merletti *et al.* suggest, this form of analysis allows a differentiation between distinct muscle groups to be made, and also defines the muscle strategy adopted to avoid fatigue²⁰. In our study the power spectrum did not have a normal distribution and so our choice was to analyse the median frequency of the electromyograph signal to analyse muscular fatigue.

We found that the greater distribution of oxygen in arterial blood bore an inverse relationship to the median frequency of the femoral quadriceps muscle. Gosselin *et al.* studied physically active COPD patients and found that when the aerobic metabolism predominated in physical activity, the decreased median frequency indicated greater recruitment of slow-twitch fibres²¹.

CORRELAÇÃO ENTRE HIPOXEMIA MODERADA E FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA PERIFÉRICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – ESTUDO PILOTO

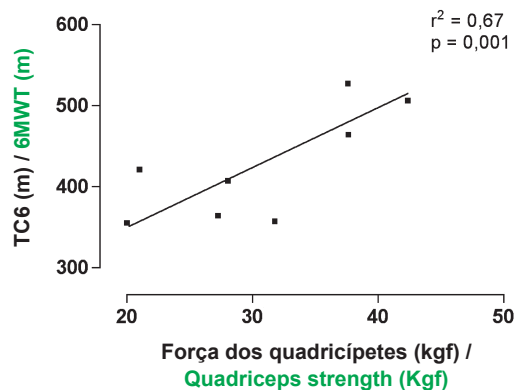
Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, César Ferreira Amorim, Terezinha Lima, Fernanda Almeida Ribeiro, Carlos Alberto de Assis Viegas



PaO₂ = Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (mmHg) / *PaO₂ = Partial pressure of oxygen in arterial blood (mmHg)*
FMed quadrícepetes = Frequência mediana do músculo quadrícepetes femoral (Hz) / *MedF Quadriceps = Median frequency of femoral quadriceps muscle (Hz)*

Fig. 3 – Análise de correlação entre PaO₂ e a frequência mediana de quadrícepetes dos doentes portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica estudados

Fig. 3 – Analysis of the correlation between COPD patients' PaO₂ and median frequency of quadriceps muscle



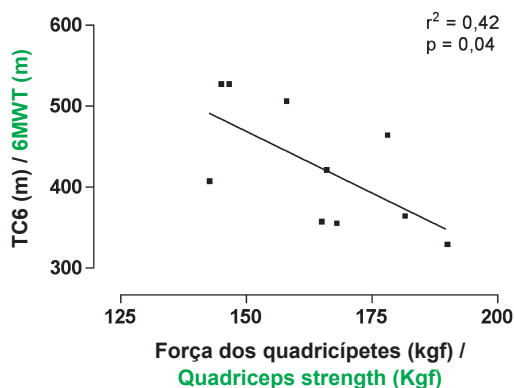
Força dos quadrícepetes = Força muscular do músculo quadrícepete femoral (kgF) / *Quadriceps Strength = Muscular strength of femoral quadriceps muscle (KgF)*
TC6 = Teste de caminhada de seis minutos (metros) / *6MWT = Six-minute walk test (metres)*

Fig. 4 – Análise de correlação entre teste de caminhada de seis minutos e a frequência mediana de quadrícepetes dos doentes portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica estudados

Fig. 4 – Analysis of the correlation between COPD patients' six-minute walk test and quadriceps muscle strength

CORRELAÇÃO ENTRE HIPOXEMIA MODERADA E FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA PERIFÉRICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – ESTUDO PILOTO

Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, César Ferreira Amorim, Terezinha Lima, Fernanda Almeida Ribeiro, Carlos Alberto de Assis Viegas



FMed quadricéptes = Frequência mediana do músculo quadricéptes femoral (Hz) / MedF Quadriceps = Median frequency of femoral quadriceps muscle (Hz)

TC6 = Teste de caminhada de seis minutos (metros) / 6MWT = Six-minute walk test (metres)

Fig. 5 – Análise de correlação entre teste de caminhada de seis minutos e a frequência mediana de quadricéptes dos doentes portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica estudados

Fig. 5 – Analysis of the correlation between COPD patients' six-minute walk test and median frequency of quadriceps muscle

ferenciação entre grupos musculares distintos, assim como define a estratégia muscular adoptada para se evitar a fadiga.²⁰ Neste estudo, como o espectro de potência não apresentou uma distribuição normal, optamos pela análise da frequência mediana do sinal electromiográfico para estimarmos a fadiga muscular.

No presente estudo, observámos que a maior disponibilidade do oxigénio no sangue arterial se relacionou inversamente com a frequência mediana do quadricéptes femoral. Gosse-lin e colegas, estudando doentes portadores de DPOC submetidos a treinamento físico, sugerem que quando há predominância do metabolismo aeróbio na realização da actividade física, a redução da frequência mediana indica maior recrutamento de fibras resistentes à fadiga.²¹ Esta afirmativa define, objectivamente, a frequência mediana como uma variável electromiográfica capaz de identificar o padrão de recrutamento das fibras musculares esqueléticas durante a actividade física e

This finding objectively defines the median frequency as an electromyographic variable able to identify the skeletal muscle fibre recruitment pattern during physical activity and also as a marker of muscle fatigue in COPD patients.

The 6MWT has also been described in the literature as an important tool for evaluating the functional capacity of COPD patients. The main advantage it has over traditional indexes is its strong relationship with the maximal rate of oxygen consumption (VO_2) expended in daily life activities (DLAs)^{22,23}. In our population, a significant ($p < 0.05$) inverse correlation between the MF of the quadriceps muscle and the 6MWT reinforced the idea that functional capacity is more dependant on muscular function than on any other variable²¹. It appears that even mild chronic hypoxaemia has an early and significant impact on the genesis of muscular disability in COPD.

como marcador da fadiga muscular em doentes portadores de DPOC.

Por outro lado, o TC6 tem sido referido na literatura como importante instrumento de avaliação da capacidade funcional de portadores de DPOC. A sua principal vantagem, em relação aos índices tradicionalmente utilizados, é a forte associação ao consumo máximo de oxigénio (VO_2) despendido nas actividades de vida diária (AVD).^{22,23} Na nossa população, a significativa ($p < 0,05$) correlação inversa entre a FM do quadríceps e o TC6 reforça o conceito de que a capacidade funcional é mais dependente da função muscular do que de qualquer outra variável.²¹ Isto sugere que, mesmo em níveis moderados, a hipoxemia crónica tem participação precoce e significativa na génese dos distúrbios musculares da DPOC. Segundo Maltais e colegas, a redução da actividade de enzimas musculares oxidativas é determinante do VO_2 , independente da função pulmonar, e tem forte correlação com a capacidade funcional dos doentes com DPOC.²⁴ Possivelmente, na nossa amostra a produção das enzimas oxidativas musculares e a acção das fibras musculares resistentes à fadiga, factores directamente responsáveis pela capacidade funcional dos portadores de DPOC, já estejam prejudicadas.

Contudo, na nossa população, o comportamento funcional do músculo deltóide foi distinto do quadríceps femoral, não observamos correlação entre PaO_2 e a força ou fadiga muscular do deltóide, assim como não houve correlação entre a frequência mediana do músculo deltóide e o TC6. Este resultado concorda com os encontrados na literatura, onde a fraqueza muscular periférica na DPOC é mais prevalente nos membros inferiores do que nos superiores.²⁵ Bernard e colegas, estudando doentes com DPOC, afirmam que há correlação entre a força do quadríceps femoral e o VO_2 , o que não

Maltais *et al.* show that decreased oxidative enzyme activities are a determinant of VO_2 , independent of lung function, and have a strict correlation with COPD patients' functional capacity²⁴. It could be the case that muscular oxidative enzyme production and slow-twitch muscular fibres, factors with a direct bearing on COPD patients' functional capacity, were already compromised in our sample.

While in our population the functional behaviour of the deltoid muscle was distinct from that of the femoral quadriceps muscle, we saw no correlation between PaO_2 and deltoid muscular strength or weakness. Equally so, there was no correlation between median frequency of the deltoid muscle and the 6MWT. This result tallies with those seen in the literature, in which muscular weakness in COPD is more prevalent in the lower limbs than the upper²⁵. Bernard *et al.* in their studies into COPD patients affirmed that there was correlation between femoral quadriceps muscle strength and the VO_2 , something which did not occur in other muscle groups. They feel the weakness can be partially explained by atrophy caused by lack of use and the poor physical condition of the patients studied²⁶. It is possible that the maintained muscular activity of the muscles of the shoulder girdle in everyday activities, which demand a low VO_2 , had a lesser functional impact than hypoxaemia on the upper limbs.

Our study had limitations which must be taken into consideration. The small patient size, a hallmark of a pilot study, and the transversal design did not allow us to determine causal relationships between the PaO_2 and muscular disability in COPD. Spirometry evaluation did not include lung vo-

ocorre em outros grupos musculares. Com isto, sugerem que a fraqueza pode ser explicada, parcialmente, pela atrofia por desuso e pelo descondição físico dos doentes estudados²⁶. Na presente amostra, possivelmente, a manutenção da actividade dos músculos da cintura escapular em funções quotidianas, que demandam baixo VO₂, geraram um menor impacto funcional da hipoxemia nos membros superiores.

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. O número reduzido de doentes, que caracteriza o estudo-piloto, e o delineamento transversal não nos permitiram determinar as relações causais entre PaO₂ e disfunção muscular periférica na DPOC. A avaliação espirométrica não contemplou os volumes pulmonares e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO), importantes variáveis relacionados com o desempenho físico na DPOC.²⁷ Para corroborar este conceito, Carter e colegas encontraram correlação significativa da DCO com a capacidade funcional, analisada por meio do TC6, de doentes com DPOC.²² Sabemos que a incapacidade pulmonar para troca gasosa pode ser traduzida como limitação ventilatória ao exercício.

Por fim, podemos concluir que a PaO₂ tem correlação importante e significativa com variáveis de rendimento físico (força, frequência mediana do músculo quadríceps femoral e TC6). Assim como a hipoxemia, mesmo em grau moderado, e a disfunção muscular periférica precoce possuem como principal impacto negativo a deterioração da capacidade funcional de doentes portadores de DPOC.

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Tavares, Dra. Verônica Amado e ao Dr. Marcelo Palmeira pela revisão do manuscrito e pelas importantes sugestões para a versão final do texto.

lume and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), both important variables in physical performance in COPD²⁷. To corroborate this, Carter *et al.* found significant DLCO correlations with COPD patients' functional capacity, assessed using the 6MWT²². It is a known fact that lung incapacity for gas exchange can translate into ventilatory limitation on exercise.

To end, we can conclude that PaO₂ has an important and significant correlation with variables of muscular function (strength, median frequency of the femoral quadriceps muscle and the 6MWT). As such, the main negative impact of mild hypoxaemia and precocious limb muscular disability on COPD patients is decreased functional capacity.

Acknowledgements

The authors thank Dr. Paulo Tavares, Dr. Verônica Amado and Dr. Marcelo Palmeira for their help in reviewing this manuscript and for their valuable suggestions for the final version of the text.

Bibliografia / Bibliography

1. 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; 176:532-55.
2. Couillard A, Préfaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005; 26(4):703-19.
3. Pitta F, Troosters, T Spruit M A, Probst V S, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 972-7.
4. Decramer M, Gosselink R, Mólken MR, Buffels J, Schayck O V, Gevenois P A, *et al.* Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11-12 March 2004. *Thorax* 2005; 60(4):335-42.
5. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda AJ, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(2):347-60.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 630-6.
10. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, *et al.* Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10(8):1730-5.
11. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(5):1202-18.
12. 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.
13. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-7.
14. 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.
15. www.seniam.com [homepage on the internet]. Surface ElectroMyoGraphy for the non-invasive assessment of muscles (SENIAM). Disponível em: www.seniam.com.
16. Oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT. *J Pneumol* 2000; 26(6):341-50.
17. AARC Clinical Practice Guideline – Oxygen Therapy in the Home or Extended Care Facility. *Respir Care* 1992; 37(8):918-22.
18. Romer ML, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DE, Dempsey JA. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1):598-606.
19. Amann M, Romer ML, Pegelow DE, Anthony J, Jacques AJ, Hess CJ, Dempsey JA. Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J Appl Physiol* 2006; 101(1):119-27.
20. Merletti R, Rainoldi A, Farina D. In: Merletti R, Parker PA, editors. *Electromyography – physiology, engineering and noninvasive applications* New Jersey: Wiley Inter-Science 2004; 233-41.
21. Gosselin N, Lambert K, Poulain M, Martin A, Préfaut C, Varray A, *et al.* Endurance training improves skeletal muscle electrical activity in active COPD patients. *Muscle Nerve* 2003; 28(6):744-53.
22. 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.
23. 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.
24. Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, *et al.* Oxidative enzyme activities of

CORRELAÇÃO ENTRE HIPOXEMIA MODERADA E FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA PERIFÉRICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – ESTUDO PILOTO

Sérgio Leite Rodrigues, César Augusto Melo e Silva, César Ferreira Amorim, Terezinha Lima, Fernanda Almeida Ribeiro, Carlos Alberto de Assis Viegas

the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55(10):848-53.

25. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3): 976-80.

26. Bernard S, Le-Blanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, *et al.* Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary di-

sease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2): 629-34.

27. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minutes-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1395-9.