



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia
Portugal

Brasil Santos, Dante; Assis Viegas, Carlos Alberto de
Correlação dos graus de obstrução na DPOC com lactato e teste de caminhada de seis minutos
Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XV, núm. 1, enero-febrero, 2009, pp. 11-25
Sociedade Portuguesa de Pneumología
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718539002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



CMYK



Artigo Original Original Article

Dante Brasil Santos¹
Carlos Alberto de Assis Viegas²

Correlação dos graus de obstrução na DPOC com lactato e teste de caminhada de seis minutos

Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test

Recebido para publicação/received for publication: 08.07.22
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.09.17

Resumo

Contextualização: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), importante causa de morbimortalidade em todo mundo, leva não só ao comprometimento pulmonar, mas também a alterações sistémicas, com repercussões sobre músculos esqueléticos e a capacidade de realizar esforços, mensurável pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6).

Objectivos: correlacionar obstrução da DPOC com lactato de repouso, frequência cardíaca de repouso, bem como com distância percorrida. Correlacionar distância percorrida com gasometria e ainda correlacionar dessaturação ao TC6 com lactato e frequência cardíaca pós-TC6.

Método: Portadores de DPOC realizaram espirometria, gasometria e TC6, que avaliou: distância percor-

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbid-mortality world wide, leading not only to pulmonary damage but also to multi-systemic impairment, with repercussions on skeletal muscles and the ability to undertake effort, as measured in the six-minute walk test (6-MWT).

Aims: To correlate the level of obstruction in COPD with lactate concentration and heart rate (HR) at rest, and distance walked. To correlate distance walked with blood gas analysis and correlate desaturation in 6-MWT with post 6-MWT lactate concentration and heart rate.

Methods: COPD patients underwent spirometry, blood gas analysis and 6-MWT to evaluate distance

¹ Fisioterapeuta do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB/UnB) / Physiotherapist, Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB/UnB)

² Professor Adjunto IV da Universidade de Brasília – Departamento de Clínica Médica – Universidade de Brasília / Assistant Professor IV, Universidade de Brasília, Departamento de Clínica Médica, Universidade de Brasília

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB-UnB) / Work undertaken at the Pulmonology Unit, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (HUB-UnB).

Diretora do Serviço de Pneumologia do HUB-UnB / Head, Pulmonology Unit HUB-UnB: MD Verônica Amado

Endereço para correspondência / Correspondence to:
SQN 206 BLOCO J APT 503. CEP: 70844-100 – Brasília-DF – Brasil
Telefone: 061-32452503
E-mail: dante@unb.br



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

rida, frequência cardíaca (FC), lactato capilar (Lct) pré e pós-TC6', além de dessaturação ao TC6'.

Resultados: Foram avaliados 91 doentes abrangendo todos os graus de obstrução. Os parâmetros pós-TC6', como FC e Lct, aumentaram de maneira significativa com a realização do mesmo. A queda da saturação da hemoglobina ao oxigénio diante do TC6' também foi significativa. A análise de correlação significativa mostrou-se positiva entre VEF_1 e distância percorrida, negativa entre VEF_1 e FC de repouso e negativa entre distância percorrida e $PaCO_2$, sendo não significante para as demais variáveis.

Conclusões: A progressão da obstrução na DPOC, bem como valores maiores de $PaCO_2$, contribuem para a redução da distância percorrida no TC6'. O grau de obstrução na DPOC leva a alteração hemodinâmica com o aumento da frequência cardíaca de repouso destes doentes.

Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 11-25



Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crónica, lactato, teste de esforço, dessaturação ao exercício.

walked, heart rate, capillary lactate (CL) concentration pre- and post 6MWT, and desaturation with 6-MWT.

Results: 91 patients with all levels of obstruction were evaluated. HR and CL increased significantly post 6-MWT. The decrease in peripheral saturation of haemoglobin to oxygen observed with 6-MWT was also significant. The distance walked was shorter the greater the obstruction. The correlation analysis was significantly positive between FEV_1 and distance walked, negative between FEV_1 and HR at rest and negative between distance walked and $PaCO_2$, and not significant for the other variables.

Conclusions: Increased obstruction in COPD and higher $PaCO_2$ values contribute to a reduction in distance walked in 6-MWT. The level of obstruction in COPD leads to a haodynamic impairment with increased HR at rest of these patients.

Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 11-25

Key-words: Chronic obstructive pulmonary disease, lactate, exercise test, exercise desaturation.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) recentemente vem sendo tratada como doença multissistémica, e não mais apenas como doença do sistema respiratório, como há alguns anos¹. Já foi bem estabelecido que a instalação e a manutenção dos processos inflamatórios na DPOC levam ao remodelamento da árvore respiratória, com consequente alteração da mecânica pulmonar e obstrução ao fluxo aéreo². Entretanto, nos últimos anos, o enfoque sobre a DPOC, mesmo ainda versando as alterações pulmonares, enfatiza a presen-

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has only recently been seen as a multi-systemic rather than a respiratory system disease¹. It is acknowledged that the inflammation which occurs and installs in COPD leads to remodelling of the airway, with consequent impaired pulmonary mechanism and obstructed air flow². Recent focus in COPD, even that related to lung impairment, has laid emphasis on the inflammatory process, not just at the level of the lungs, but systemic, which has



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

ça de um processo inflamatório não mais restrito apenas aos pulmões, mas também sistémico, com consequências sobre todo o organismo³. Dentre as causas que levam a este quadro sistémico, podem ser relacionadas a hipoxemia e/ou hipercapnia, o stress oxidativo, a alteração na composição das fibras musculares, com predomínio de fibras rápidas, e a atrofia muscular.

Já foi descrito que a hipoxemia desempenha importante papel como mecanismo desencadeador e perpetuador das alterações sistémicas, levando ao stress oxidativo e à redução na geração de força por parte dos músculos esqueléticos⁴. Há relato na literatura em que se observou mudanças na musculatura esquelética de portadores de DPOC, como predomínio de fibras glicolíticas e atrofia muscular⁵. Em outro estudo, foi observado também que há redução de enzimas e intermediários do metabolismo oxidativo, além da já citada maior presença de fibras glicolíticas⁶. Uma vez instaladas estas alterações musculares, tais doentes utilizam o metabolismo anaeróbio num precoce nível de esforço, levando a um acúmulo de lactato, menor resistência a fadiga por parte dos membros inferiores e menor tolerância aos esforços^{7,8,9, 10, 11}.

Em concordância com o enfoque actual da literatura científica, existe relato recente, o qual foi evidenciado com muita propriedade, que ao invés de se avaliar exclusivamente a função pulmonar, é preciso abordar numa visão multidimensional o impacto da DPOC, tendo em vista o prejuízo sistémico desta doença, reflectido por exemplo na intolerância aos esforços¹. Uma maneira simples e eficaz de realizar tal avaliação ocorre pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6)¹². Ferramenta de fácil manuseio que permite reflectir, com boa precisão, não só

consequences for the organism as a whole³. Hypoxaemia and/or hypercapnea, oxidative stress, changes in muscle fibre composition and muscular atrophy have been suggested as causes of this systemic condition.

Hypoxaemia's important role as a trigger and perpetuator of this systemic impairment, leading to oxidative stress and reduced skeletal muscular force, has been described⁴. There are reports in the literature of changes in the skeletal muscles of COPD patients, such as a predominance of glycolytic fibres and muscular atrophy⁵. Another study described decreased enzymes and oxidative metabolism intermediaries in addition to the abovementioned greater amount of glycolytic fibres⁶. Once these muscular impairments are installed, patients are forced to draw upon their anaerobic metabolism at a lower level of effort, which leads to a build up of lactate, decreased lower limb resistance to fatigue and lower tolerance to effort^{7,8,9, 10, 11}.

According to the current focus in the literature, a recent report considers it necessary to consider not only lung function, but to take a broader view of the impact of COPD, considering the systemic damage caused by the disease, which is reflected in reduced tolerance to effort¹. A simple and effective way to evaluate the latter is the six-minute walk test (6-MWT)¹². This user friendly tool allows an accurate measurement of haemoglobin desaturation with effort and also accurately predicts morbi-mortality of COPD patients and cardiac failure^{13,14,15}. Measuring capillary lactate (CL) concentration in tandem with the 6-MWT can estimate these patients' muscular metabolism profile, considering that early increase

Ao invés de se avaliar exclusivamente a função pulmonar, é preciso abordar numa visão multidimensional o impacto da DPOC



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

possível dessaturação da hemoglobina diante de esforço, mas também pode prever, com certa precisão, índices de morbimortalidade de doentes portadores de DPOC e também de insuficiência cardíaca^{13,14,15}. Em conjugação com o TC6', a medida do lactato capilar poderia estimar o perfil metabólico muscular destes doentes, visto que o seu aumento precoce diante do esforço parece estar associado a alterações do metabolismo muscular, sendo observado prejuízo da actividade oxidativa dos músculos esqueléticos¹⁶. De modo semelhante, medidas de frequência cardíaca e dessaturação ao TC6' poderiam proporcionar importantes informações para melhor compreensão dos efeitos sistémicos da DPOC com a realização de esforço.

Desta forma, buscando avaliar se as alterações musculares metabólicas e hemodinâmicas em portadores de DPOC são mais pronunciadas com a gravidade da doença, o presente estudo teve por objectivo correlacionar o grau de obstrução da DPOC com os níveis de lactato capilar e a frequência cardíaca de repouso. Buscou-se ainda correlacionar a distância percorrida com o grau de obstrução na DPOC. Para avaliar se uma eventual influência da hipoxemia e/ou hipercapnia de repouso afectam o desempenho do TC6' em doentes portadores de DPOC, o presente estudo teve por objectivo também correlacionar a distância percorrida no TC6' com pressão parcial de oxigénio no sangue arterial em repouso (PaO_2) e com a pressão parcial de gás carbónico no sangue arterial em repouso (PaCO_2). E, por fim, buscando responder se alterações na entrega periférica de oxigénio aos músculos esqueléticos têm alguma influência na concentração de lactato e na frequência cardíaca pós TC6' em doentes portadores de DPOC, procurou-se ainda

with effort seems to be associated with muscular metabolism impairment, with damage to skeletal muscle oxidative activity observed¹⁶. Similarly, heart rate (HR) and desaturation seen in the 6-MWT can provide important information, giving us a better understanding of the systemic effects of COPD which are seen when patients undertake effort.

Accordingly, to see if the muscular metabolic and haemodynamic impairment in COPD patients worsens with disease severity, we aimed to correlate the level of obstruction in COPD with CL concentration and HR at rest and distance walked. To see if hypoxaemia and/or hypercapnea at rest impacted on the 6-MWT of COPD patients, we aimed to correlate the distance walked in the 6-MWT with partial pressure of oxygen in the arterial blood at rest (PaO_2) and with partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood at rest (PaCO_2). Finally, to assess if impaired peripheral delivery of oxygen to the skeletal muscles impacts on post 6-MWT lactate concentration and HR in COPD patients, we aimed to correlate the maximum 6-MWT desaturation with post 6-MWT CL and HR values.

Material and methods

This descriptive, prospective and transversal study was performed at the Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB/UnB). It had the prior approval of the Ethics in Research Committee of the Universidade de Brasília's Faculty of Health Sciences. The study population was composed of patients diagnosed with COPD following international criteria².





CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

correlacionar uma possível dessaturação diana-
te do TC6', com valores de lactato e frequên-
cia cardíaca pós-esforço.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo descritivo, prospecti-
vo e transversal, realizado no Hospital Uni-
versitário de Brasília da Universidade de
Brasília (HUB/UnB) com aprovação prévia
do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculda-
de de Ciências da Saúde da Universidade de
Brasília. Participaram no estudo indivíduos
com diagnóstico de DPOC segundo crité-
rios internacionais².

Os doentes foram identificados pelo pesqui-
sador principal a partir de registo existente
no ambulatório do serviço de pneumologia
deste hospital, sendo inicialmente convoca-
dos, de modo aleatório, cento e trinta doen-
tes atendidos no ano de 2004, abrangendo
todos os graus de obstrução. Foram excluí-
dos do estudo doentes que estivessem parti-
cipando ou mesmo que tenham participado
nos seis últimos meses de programa de rea-
bilitação pulmonar, doentes com disfunções
músculoesqueléticas que os inabilitassem na
deambulação correcta, portadores de órteses
e/ou próteses ortopédicos, doentes que apre-
sentassem instabilidade hemodinâmica, in-
fectados ou agudizados nas últimas oito se-
manas prévias ao estudo, bem como usuários
de oxigenoterapia domiciliar prolongada¹⁷.
Desta forma, na selecção prévia foram ex-
cluídos trinta e nove doentes.

Para a avaliação, os doentes permaneceram por
vinte minutos em repouso, sentados, momen-
to em que foi recolhido sangue da artéria radial
do braço não dominante para análise gasomé-
trica. Esta análise foi feita no aparelho ABL5
Radiometer (Copenhagen, Dinamarca –

The patients were identified by the lead re-
searcher from Pulmonology Unit outpa-
tients' records. One hundred and thirty ran-
dom 2004 patients were initially invited.
These patients had all levels of obstruction.
The following were excluded from the
study: patients enrolled on or who had ta-
ken part in a pulmonary rehabilitation pro-
gramme within the last six months; patients
whose skeletal-muscular dysfunctions pre-
vented normal walking; patients with or-
thopaedic appliances and/or prostheses; pa-
tients with haemodynamic instability with
infection or acute episodes in the eight
weeks prior to study-start and patients with
prolonged use of home oxygen therapy¹⁷.
This prior selection excluded thirty nine pa-
tients.

For the evaluation, patients remained sea-
ted at rest for twenty minutes until arterial
blood was taken from their non-dominant
arm for blood gas analysis, performed
using the ABL5 Radiometer (Copenhagen,
Denmark, 1998). A drop of capillary blood
was taken with patients in the same posi-
tion, from the end of patients' index fin-
gers of their non-dominant hand, for ana-
lysis of CL at rest using Accusport Portable
Lactate Analyzer (Mannheim, Germany,
2000) apparatus. HR at rest was also taken,
using the Polar A5 (Helsinki, Finland,
1996) apparatus, as was peripheral oxygen
saturation at rest (SpO_2) with a Health-
dyne 920M pulse oximeter (Marietta,
USA, 1998). After at rest adjustments, pa-
tients underwent lung function tests using
the SensorMedics Vmax Series 229 (Califor-
nia, USA, 1995) apparatus. Prior ad-
justments were made for each patient's
weight and height using Filizola 3134 (São
Paulo, Brazil, 1998) calibrated scales.



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

1998). Na mesma posição descrita foi colhida uma gota de sangue capilar da ponta do segundo dedo da mão não dominante para análise do lactato de repouso (Lct) no aparelho Accusport Portable Lactate Analyzer (Mannheim, Alemanha – 2000). Ainda em repouso foram aferidas frequência cardíaca de repouso (FC), com o monitor de frequência cardíaca Polar modelo A5 (Helsínquia, Finlândia – 1996) e saturação periférica de oxigénio em repouso (SpO_2) com o oxímetro de pulso da marca Healthdyne, modelo 920M (Marietta, EUA – 1998). Após as aferições em repouso, os doentes realizaram prova de função pulmonar no aparelho SensorMedics Vmax Series 229 (Califórnia, EUA – 1995), sendo previamente aferidos peso e altura de cada doente, com a utilização de uma balança calibrada da marca Filizola série 3134 (São Paulo, Brasil – 1998). Da espirometria foram registadas a capacidade vital forçada (CVF), a relação $\text{VEF}_1/\text{CVF} \%$ e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), a partir do qual os doentes foram categorizados em 4 grupos segundo o grau de gravidade da obstrução, de acordo com classificação internacional¹. A categorização em grupos segundo obstrução foi feita para melhor visualização da distribuição dos doentes nos diferentes graus de obstrução. Tal classificação abrange, no grupo I, indivíduos com $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 70\%$ e $\text{VEF}_1 \geq 80\%$ do previsto, no grupo IIa indivíduos com $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 70\%$ e $50\% \leq \text{VEF}_1 < 80\%$ do previsto, no grupo IIb $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 70\%$ e $30\% \leq \text{VEF}_1 < 50\%$ do previsto e no grupo III $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 70\%$ e $\text{VEF}_1 < 30\%$ do previsto.

Após a espirometria, cada doente realizou um único teste de caminhada de seis minutos (TC6') seguindo orientação de consenso internacional¹². Neste, todos realizaram uma caminhada, em passos rápidos, num corredor de-

Spirometry measurements recorded forced vital capacity (FVC), the % of FEV_1/FVC and the forced expiratory volume in the first second (FEV_1). This led to patients being divided into four groups depending on obstruction according to international classification¹. Categorising into groups according to obstruction allowed a better visualisation of patient distribution in different levels of obstruction. Group I included patients with $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ and $\text{FEV}_1 \geq 80\%$ of that predicted. Group IIa contained patients with $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ and $50\% \leq \text{FEV}_1 < 80\%$ of that predicted. Group IIb patients had $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ and $30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\%$ of that predicted and Group III had $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ and $\text{FEV}_1 < 30\%$ of that predicted. Following spirometry, each patient underwent a single 6-MWT in accordance with international consensus¹². Patients walked as far as they could briskly without running along a 20 metre long corridor for six minutes. Patients were informed when each minute was up and motivated with encouraging words.

The distance walked was measured at the end of the test. Post-effort HR and SpO_2 values were adjusted, using the same apparatus which had been used to record patients' at rest measurements during the 6-MWT. Three minutes after the test, a new sample of blood was taken to measure post-exercise CL. This measure was adopted as peak exercise values and values after three minutes of passive recovery were very close¹⁸. All the 6-MWT were carried out by the same technician to minimise methodological variations.

The data gleaned are given in descriptive statistics (mean and standard deviation).



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

marcado com vinte metros de comprimento, sendo que a orientação foi para que percorressem a maior distância possível, sem correr, em seis minutos. A cada minuto era informado aos doentes o tempo decorrido, e foram fornecidas frases de incentivo para que mantivessem a mesma disposição durante todo o teste.

Ao término deste teste foi mensurada a distância percorrida, bem como foram aferidos os valores de frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigénio (SpO_2) pós-esforço, sendo utilizados os mesmos equipamentos das medidas do repouso durante a realização do TC6'. Decorridos três minutos após o teste, nova recolha de sangue foi realizada para medida de lactato capilar pós-esforço (Lct). Tal medida foi adoptada uma vez que seus valores no pico de exercício e após três minutos de recuperação passiva se mostraram muito próximos¹⁸. Os testes de caminhada de todos os doentes foram realizados pelo mesmo examinador para minimizar variações metodológicas. Os dados obtidos estão apresentados por meio de estatística descritiva (média e desvio-padrão). A comparação entre variáveis foi feita pelo teste *t* de Student e pelo teste ANOVA quando pertinente. A correlação entre as variáveis foi feita pela análise de correlação de Pearson com *post-hoc* de Bonferroni, sendo utilizado o software SPSS 13.0. Foi considerado nível de significância de 5%.

Resultados

Foram avaliados noventa e um doentes em toda amostra, sendo a distribuição por grau de obstrução, idade, dados espirométricos e gasométricos ilustrados no Quadro I. O Quadro II ilustra a distância percorrida no TC6', valores de lactato capilar e frequência cardíaca de repouso e pós-TC6' e ainda des-

Comparison between variables was made using the Student T test and the ANOVA test when necessary. Correlation between variables was made using the Pearson correlation with Bonferroni post-hoc analysis. SPSS 13.0 software was used and a 5% level of significance considered.

Results

The total sample consisted of 91 patients distributed by level of obstruction, age and spirometry and blood gas analysis data, as Table I shows. Table II shows the distance walked in the 6-MWT, at rest and post 6-MWT CL and HR and desaturation of the total sample and each group.

The mean distance walked was shorter according to the obstruction. CL at rest and post 6-MWT maintained practically the same, showing only a slight increase according to obstruction. In all groups, post 6-MWT CL was statistically greater than CL at rest. HR at rest and post 6-MWT had increased mean values in accordance with the obstruction. Again, each group showed a statistically significant increase in post 6-MWT HR compared to HR at rest. Post 6-MWT desaturation was more pronounced the greater the obstruction.

In terms of correlation between variables, there was no significant correlation between FEV_1 and CL at rest. There was, however, a statistically significant negative correlation between FEV_1 and HR at rest ($r = -0.23$ and $p = 0.03$). There was a correlation between the distance walked and FEV_1 ($r = 0.4$ and $p < 0.001$). There was a statistically significant negative correlation between the distance walked and PaCO_2 ($r = -0.25$ and



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

Quadro I – Valores de idade, dados espirométricos e gasométricos da amostra e de cada um dos grupos

	Total	Grupo I	Grupo IIa	Grupo IIb	Grupo III
n	91	26	34	23	08
Idade (anos)	$64,4 \pm 8,5$	$63,8 \pm 9,4$	$63,3 \pm 8,9$	$65,4 \pm 6,7$	$67,6 \pm 8,5$
VEF1/CVF (%)	$50,8 \pm 12,4$	$61,0 \pm 5,9^{***}$	$54,8 \pm 8,7^{**}$	$39,1 \pm 6,0$	$34,6 \pm 12,8$
VEF1 (%previsto)	$63,4 \pm 25,3$	$94,8 \pm 14,0^{***}$	$63,9 \pm 8,4^{**}$	$40,5 \pm 5,1^*$	$25,1 \pm 2,9$
PaCO₂ (mmHg)	$33,7 \pm 5,1$	$31,9 \pm 3,9^*$	$33,8 \pm 5,2^*$	$34,3 \pm 4,9$	$37,1 \pm 6,9$
PaO₂ (mmHg)	$66,9 \pm 9,8$	$70,7 \pm 10,2^{**}$	$66,5 \pm 9,9$	$64,3 \pm 9,2$	$63,1 \pm 7,0$

*** p < 0,05 para os grupos IIa, IIb e III; ** p < 0,05 para os grupos IIb e III; * p < 0,05 para o grupo III

saturação ao teste de toda amostra e em cada um dos grupos formados pelos diferentes graus de obstrução.

A média da distância percorrida diminuiu de acordo com o grau de obstrução. Tanto o Lct de repouso quanto o Lct pós-TC6' mantiveram os seus valores praticamente inalterados, apresentando discreto de acordo com o grau de obstrução. Observamos ainda que, em cada um dos grupos, o valor do Lct pós-TC6' foi estatisticamente maior do que o encontrado no Lct de repouso. A FC de repouso e a FC pós-TC6' tiveram aumento dos seus valores médios de acordo com o grau de obstrução. Novamente, em cada um dos grupos, houve aumento estatisticamente significativo da FC pós-TC6' comparada com o repouso. Já a desaturação ao TC6' foi tanto mais pronunciada quanto maior a gravidade da obstrução.

No que se refere à análise de correlação entre as variáveis, não houve correlação significativa entre VEF₁ e Lct de repouso. Há, porém, correlação negativa e estatisticamente significativa VEF₁ e FC de repouso ($r = -0,23$ e $p = 0,03$). Foi encontrada correlação entre distância percorrida e VEF₁ ($r = 0,4$ e $p < 0,001$). Houve correlação negativa e estatisticamente significativa entre a distância percorrida com a PaCO₂ ($r = -0,25$ e $p = 0,02$) e não significativa entre distância percorrida e PaO₂.

$p = 0,02$) and a negative and not statistically significant correlation between the distance walked and PaO₂. In desaturation no correlation was found between post 6-MWT CL and HR values.

Discussion

Our results have their limitations. While it was not our aim to compare the behaviour of COPD patients with that of healthy individuals, but rather the impairment seen with COPD progression, the use of a control group could have provided other important information. Equally so, it would have been better had the groups representing different levels of obstruction contained a greater number of homogeneous individuals. Even so, considering the number of patients evaluated (91), we can observe important impairment which occurs in tandem with the level of obstruction of these patients, and several factors which contribute to these patients undertaking a submaximum effort.

One of the main impairments seen in COPD patients is reduced functional capacity⁷. As mortality is higher according to the patient's greater level of functional



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

Table I – Age and spirometry and blood gas analysis data of the sample and each group

n	Total 91	Group I 26	Group IIa 34	Group IIb 23	Group III 08
Age (years)	64.4 ± 8.5	63.8 ± 9.4	63.3 ± 8.9	65.4 ± 6.7	67.6 ± 8.5
FEV₁/FVC (%)	50.8 ± 12.4	$61.0 \pm 5.9^{***}$	$54.8 \pm 8.7^{**}$	39.1 ± 6.0	34.6 ± 12.8
FEV₁ (%predicted)	63.4 ± 25.3	$94.8 \pm 14.0^{***}$	$63.9 \pm 8.4^{**}$	$40.5 \pm 5.1^*$	25.1 ± 2.9
PaCO₂ (mmHg)	33.7 ± 5.1	$31.9 \pm 3.9^*$	$33.8 \pm 5.2^*$	34.3 ± 4.9	37.1 ± 6.9
PaO₂(mmHg)	66.9 ± 9.8	$70.7 \pm 10.2^{**}$	66.5 ± 9.9	64.3 ± 9.2	63.1 ± 7.0

*** p < 0.05 for groups IIa, IIb and III; ** p < 0.05 for groups IIb and III; * p < 0.05 for group III

A dessaturação observada também não se correlacionou com os valores de Lct e de FC, pós TC6'.

Discussão

Os resultados do presente estudo possuem algumas limitações a serem consideradas. Embora não tivesse sido objectivo deste estudo comparar o comportamento de portadores de DPOC com indivíduos saudáveis, mas as alterações observadas diante da progressão da doença, a presença de um grupo-controlo poderia trazer outras importantes informações. Da mesma forma, teria sido melhor se os grupos que representaram os diferentes graus de obstrução apresentassem um número de participantes mais homogéneos entre si. Ainda assim, considerando a amostra expressiva de doentes avaliados (91), pudemos observar importantes alterações que ocorrem paralelas ao grau de obstrução de tais doentes e alguns factores que influenciam a realização de um esforço submáximo por parte dos mesmos.

Uma das principais alterações que o doente portador de DPOC apresenta é o prejuízo da sua capacidade funcional⁷. Tendo em vista que as morbidades são maiores quanto maior o comprometimento funcional do doente¹⁹, espera-se que quanto mais gravemente com-

damage¹⁹, it is to be expected that the more severely damaged the patient, the greater the lactate concentration found, both at rest and with effort²⁰. Our study, however, found no correlation between level of obstruction and CL concentration at rest. This finding was in line with that of other authors^{9,21} who like us found no statistically significant correlation between these variables. We can suppose that the mechanisms regulating lactate concentration were unaffected by the degree of damage found in COPD. It seems to us that the lactate at rest seen in our population is higher than that of healthy individuals, which does not necessarily imply that the values would increase in line with the degree of pulmonary damage²².

We also found that the total sample had a mean CL concentration at rest of 2.13 µmol/L, greater than in other patients with the same characteristics, which is approximately 1 µmol/L, according to the literature^{8,23,24}. This could be due to the fact that we used CL samples, while other studies used arterial blood samples to analyse lactate. It is known that arterial lactate concentration at rest has a lower value than CL concentration²⁵.

Uma das principais alterações que o doente portador de DPOC apresenta é o prejuízo da sua capacidade funcional



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

prometido for o doente, maior a concentração de lactato encontrada, tanto em repouso quanto diante de esforço²⁰. Entretanto, no nosso estudo, não encontramos correlação entre o grau de obstrução e valores de lactato capilar de repouso. Este achado foi semelhante a outros relatos^{9,21}, que, tal como no nosso estudo, não observaram correlação estatisticamente significativa entre estas variáveis. Podemos supor que os mecanismos que regulam a concentração de lactato não tenham sido afectados pela severidade do comprometimento da DPOC. Ao que nos parece, os valores de lactato de repouso na amostra estudada são maiores do que em indivíduos normais, o que não implica, entretanto, o aumento dos seus valores com a severidade do comprometimento pulmonar²².

Observamos também que toda a amostra apresentou valor médio da concentração de lactato capilar em repouso de 2,13 µmol/L, o qual foi maior do que o de outros doentes com as mesmas características, que gira em torno de 1 µmol/L, segundo comparação com a literatura^{8,23,24}. Isto provavelmente deve-se ao facto de utilizarmos amostra de lactato capilar, enquanto outros estudos utilizaram a recolha de sangue arterial para análise do lactato. Sabe-se que, em repouso, a concentração arterial de

Comparing the different obstruction groups showed that Group IIb had an unexpected CL profile, with lower pre and post 6-MWT values than Group I. A likely explanation is that this group was in a better state of cardiovascular health at the time the study were performed, which could have given them an edge over the other groups, with increased mitochondrial content and greater aerobic muscle capacity^{26,27}. Table II in fact shows that this group had the lowest mean post-effort HR of all the groups in the study. In corroboration of this hypothesis, it is reported that patients enrolled on pulmonary rehabilitation programmes have decreased mean lactate values after treatment, as a result of their improved physical condition²⁷.

Analysing the different levels of obstruction allows us to understand that the stress caused by the 6-MWT is clearly seen in the four groups. Important impairment in both CL and HR is seen in all the groups. The 6-MWT exposes the COPD patient to a determined level of effort-related stress, which was greater the more the obstruction, seen in the shorter distance walked. Desaturation, unlike what was expected, did not correlate with post-effort CL and

Tabela II – Valores de distância percorrida, lactato capilar, frequência cardíaca, saturação periférica de oxigénio e dessaturação diante do teste de caminhada de seis minutos de toda a amostra e de cada um dos grupos

	Total	Grupo I	Grupo IIa	Grupo IIb	Grupo III
Distância (metros)	476,4 ± 99,4	512,1 ± 82,7**	491,1 ± 80,0**	445,0 ± 109,9*	388,3 ± 128,6
Lct (µmol/L)	Repouso 2,13 ± 0,53 Pós TC6' 3,35 ± 1,32 ¥	2,1 ± 3,49 3,3 ± 1,12 ¥	2,16 ± 0,45 3,41 ± 1,54 ¥	2,0 ± 0,56* 3,15 ± 1,06 ¥	2,44 ± 0,82 3,85 ± 1,65 ¥
FC (bpm)	Repouso 80,4 ± 13,4 Pós TC6' 116,0 ± 18,6 ¥	78,2 ± 12,5* 114,2 ± 16,3*¥	79,0 ± 13,0* 116,8 ± 19,6 ¥	81,7 ± 11,9 111,8 ± 11,6* ¥	90,1 ± 18,9 130,6 ± 31,3 ¥
Dessaturação	5,1 ± 5,4	3,7 ± 4,6*	3,8 ± 3,6*	6,9 ± 7,1	10,4 ± 4,7

** p < 0,05 para os grupos IIb e III; * p < 0,05 para o grupo III; ¥ p < 0,05 para mesma variável em repouso



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

lactato apresenta valor inferior ao da concentração capilar de lactato²⁵.

A comparação entre os diferentes graus de obstrução revelou um perfil inesperado de Lct apresentado pelo grupo IIb, sendo os seus valores, tanto pré quanto pós-TC6', inferiores aos do grupo I. Uma das hipóteses plausíveis para tal facto é que este grupo fosse, à época da realização do estudo, o de melhor condicionamento cardiovascular, o que poderia conferir vantagem em relação aos demais grupos, com aumento do conteúdo mitocondrial e maior capacidade aeróbia por parte do músculo^{26,27}. De facto, o Quadro II evidenciou que este grupo foi o que atingiu menor valor de frequência cardíaca pós-esforço de todos os grupos estudados. Para corroborar esta hipótese, existe relato de que doentes que foram submetidos a programa de reabilitação pulmonar apresentaram redução dos valores médios de lactato após treinamento, como resultado do condicionamento físico²⁷.

Através da análise dos diferentes graus de obstrução, percebemos que o *stress* provocado pelo TC6' ficou claro nos quatro grupos, ficando evidenciadas alterações significativas não só do Lct, mas também de FC, em todos os grupos. O TC6' expôs o doente portador de DPOC a determinado nível de *stress* diante do esforço, que foi maior quanto maior o grau de obstrução, sendo evidenciado pela menor distância percorrida.

HR values. It is possible that had we used lactic acid, a more reliable indicator of anaerobiosis than lactate²⁸, we would have found the expected correlation between post-effort CL and desaturation. We can note, however, that patients with a higher level of obstruction had more desaturation (Table II), in accordance with similar studies^{9,22,29}.

We saw in addition that obstruction had a direct bearing on the haemodynamic pattern of the patients studied; in addition to a negative and significant correlation between HR at rest and obstruction (Fig. 1), Group III also presented a greater HR at rest than the groups with lesser obstruction (Table II). Although this group had the fewest participants, it should be underlined that the impairment COPD brings to the pulmonary mechanism can reduce venous return, leading to increased HR even at rest³⁰. In this way the degree of obstruction seen in COPD, affecting HR at rest, can play an important role in decreasing the reserve HR available for the undertaking of effort.

It should be stressed that we did not find hypoxaemia and/or hypercapnia in the mean sample values, in line with the relevant literature²⁴. We did not see any correlation between PaO₂ and distance

Table II – Distance walked, capillary lactate concentration, heart rate, peripheral oxygen saturation and desaturation during the 6-MWT of the sample and each group

	Total	Group I	Group IIa	Group IIb	Group III
Distance (metres)	476.4 ± 99.4	512.1 ± 82.7**	491.1 ± 80.0**	445.0 ± 109.9*	388.3 ± 128.6
CL (μmol/L)	Rest	2.13 ± 0.53	2.1 ± 3.49	2.16 ± 0.45	2.0 ± 0.56*
	Post 6-MWT	3.35 ± 1.32 ¥	3.3 ± 1.12 ¥	3.41 ± 1.54 ¥	3.15 ± 1.06 ¥
HR (bpm)	Rest	80.4 ± 13.4	78.2 ± 12.5*	79.0 ± 13.0*	81.7 ± 11.9
	Post 6-MWT	116.0 ± 18.6 ¥	114.2 ± 16.3* ¥	116.8 ± 19.6 ¥	111.8 ± 11.6* ¥
Desaturation	5.1 ± 5.4	3.7 ± 4.6*	3.8 ± 3.6*	6.9 ± 7.1	10.4 ± 4.7

** p < 0.05 for groups IIb and III; * p < 0.05 for group III; ¥ p < 0.05 for the same variable at rest



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

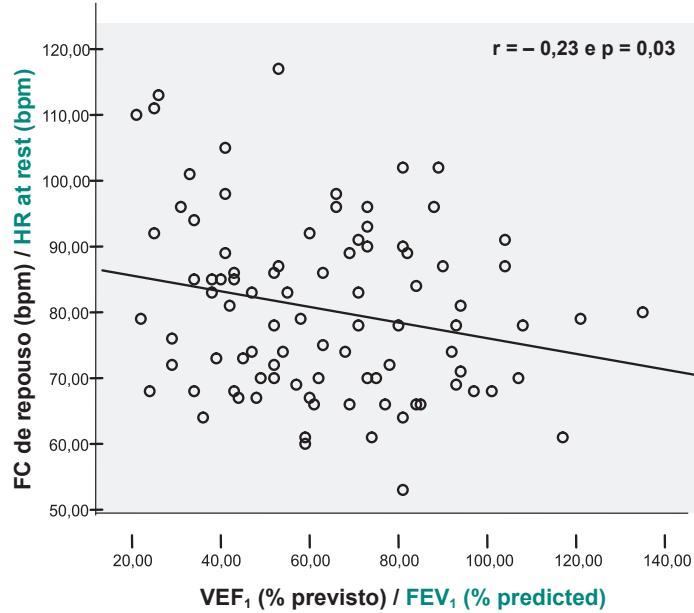


Fig. 1 – Correlação entre frequência cardíaca de repouso e volume expiratório forçado no primeiro segundo de toda a amostra

Fig. 1 – Correlation between heart rate at rest and forced expiratory volume in the first second for the total sample

A dessaturação, ao contrário do esperado, não se correlacionou com os valores de Lct e FC pós-esforço. É possível que, se tivéssemos utilizado o ácido láctico, indicador mais fiel de anaerobiose do que o lactato²⁸, a esperada correlação entre lactato capilar pós-esforço e dessaturação surgisse. Pudemos notar, porém, que doentes mais obstruídos dessaturaram mais, de acordo com o Quadro II, em concordância com estudos semelhantes^{9,22,29}. Constatamos também que o grau de obstrução afectou directamente o padrão hemodinâmico dos doentes estudados, já que não só foi encontrada correlação negativa e significante entre frequência cardíaca de repouso e grau de obstrução, conforme a Fig. 1, mas também o grupo III apresentou, mesmo em repouso, FC maior do que os grupos de menor obstrução,

walked, but increasing PaCO₂ values made patients walk less distance in the 6-MWT, presenting a significant negative correlation (Fig. 2).

Conclusions

In this way, we show that the level of pulmonary damage causes haemodynamic impairment, increasing the HR at rest of COPD patients, although it does not cause muscular metabolism impairment. Accordingly, CL does not seem able to precisely reflect muscular metabolism impairment resulting from the severity of the obstruction. In our population, we saw in addition that the obstruction caused by COPD is one of the factors



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

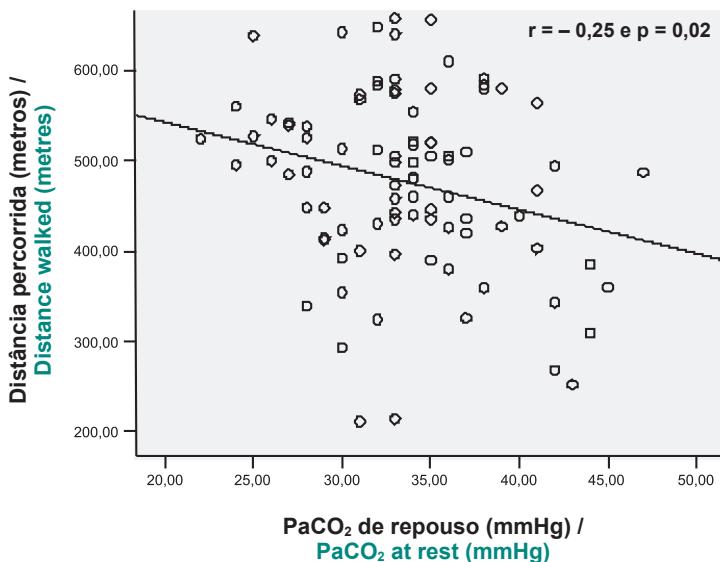


Fig. 2 – Correlação entre distância percorrida e pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial em repouso de toda a amostra

Fig. 2 – Correlation between distance walked and partial pressure of carbon dioxide in arterial blood at rest in the total sample

conforme o Quadro II. Embora este grupo tenha contado com um pequeno número de participantes, cabe ressaltar que as alterações de mecânica pulmonar da DPOC podem reduzir o retorno venoso, levando ao aumento da frequência cardíaca mesmo em repouso³⁰. Desta forma, o grau de obstrução da DPOC, afectando a frequência cardíaca de repouso, pode ter assumido papel importante na diminuição da frequência cardíaca de reserva disponível para realização de esforço.

Importante frisar que não encontramos hipoxemia e/ou hipercapnia nos valores médios da amostra, em concordância com literatura pertinente²⁴. Não observamos correlação entre PaO₂ e distância percorrida, mas valores crescentes de PaCO₂ fizeram com que os doentes percorressem menor distância no TC6', apresentando correlação negativa e significante, conforme a Fig. 2.

conditioning these patients' functional capacity, leading to a worse 6-MWT performance, and, although we found no hypercapnia in our sample, increased PaCO₂ values also lead to a poor 6-MWT performance.



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

Conclusões

Deste modo, evidenciamos que a severidade do comprometimento pulmonar provoca alterações hemodinâmicas, elevando a frequência cardíaca de repouso em portadores de DPOC, muito embora não provoque alterações metabólicas musculares. Assim, o lactato capilar não parece ser capaz de refletir com exactidão alterações metabólicas musculares advindas com a severidade da obstrução. Para a amostra estudada observamos também que o grau de comprometimento pulmonar da DPOC é um dos factores determinantes na capacidade funcional destes doentes, com pior desempenho no TC6', e que, embora não encontrássemos hipercapnia na amostra em questão, valores crescentes de PaCO₂ também influenciaram num pior desempenho diante do TC6'.



Bibliografia / Bibliography

1. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary Disease. NEJM 2004; 350(10):1005-12.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-76.
3. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21:347-60.
4. Faucher M, Steinberg JG, Barbier D, Hug F, Jammes Y. Influence of chronic hypoxemia on peripheral muscle dysfunction and oxidative stress in humans. Clin Physiol Funct Imaging 2004; 24:75-84.
5. Gosker HR, van Maneren H, van Dijk PJ, Engelen MPKJ, van der Vusse GJ, Wouters EFM, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19:617-25.
6. Allaire J, Maltais F, Doyon J-F, Noel M, LeBlanc P, Carrier G, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. Thorax 2004; 59:673-8.
7. ATS, ERS. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159 4(2):510-40.
8. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Deutz NEP, Wouters EFM. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:98-103.
9. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Gosker HR, Deuts NEP, Wouters EFM. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1697-704.
10. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1664-9.
11. Richardson RS, Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle meta-



CMYK



CORRELAÇÃO DOS GRAUS DE OBSTRUÇÃO NA DPOC COM LACTATO E TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Dante Brasil Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas

- bolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:881-5.
12. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-7.
 13. Poulaïn M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, *et al.* 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest* 2003; 123:1401-7.
 14. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, *et al.* Prediction of mortality and morbidity with a 6 minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270(14):1702-7.
 15. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B, *et al.* Six minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 2003; 123:1408-15.
 16. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin P, Desgagnes P, LeBlanc. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288-93.
 17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP). *J Pneumol* 2000;26 (6):341-9.
 18. Souza GF. Produção de acidose láctica durante teste de exercício com membros superiores sem apoio em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. Tese de mestrado. UNIFESP-SP, 2002.
 19. Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma – effect on approach to management. *Chest* 2000; 117:15S-19S.
 20. Wasserman K, Beaver WL, Davis JA, Pu, JZ, Heber D, Whipp BJ. Lactate, pyruvate and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1985; 59(3):935-40.
 21. Engelen MPKJ, Casaburi R, Rucker R, Carithers E. Contribution of respiratory muscles to the lactic acidosis of heavy exercise in COPD. *Chest* 1995; 108:1246-51.
 22. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Kieran J, *et al.* Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84(5):1573-80.
 23. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991; 28(4):253-68.
 24. Saey D, Michaud A, Couillard A, Côté CH, Mador MJ, LeBlanc P, *et al.* Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1109-15.
 25. Williams JR, Armstrong N, Kirby BJ. The influence of site sampling and assay medium upon the measurement and interpretation of blood lactate responses to exercise. *J Sports Sci* 1992; 10:95-107.
 26. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984; 56(4):831-8.
 27. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:9-18.
 28. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. Principles of exercise testing & interpretation. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
 29. Engelen MPKJ, Wouters EFM, Deutz NEP, Does JD, Schols AMWJ. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:859-64.
 30. Malthay RA. Clínicas médicas da América do Norte – doenças pulmonares obstrutivas crônicas. Rio de Janeiro; Ed Interamericana, 1981.