

Relação entre função pulmonar e as propriedades musculares em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Relationship between lung function and muscle properties in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Rafaella Rezende Rondelli¹; Leandra Marques Souza²; Simone Dal Corso³; Carla Malaguti³

¹ Mestre em Ciências da Reabilitação – Uninove. São Paulo, SP – Brasil. Professora do curso de Fisioterapia – Uninove. São Paulo, SP – Brasil

² Mestranda em Ciências da Reabilitação – Uninove. São Paulo, SP – Brasil.

³ Doutora em Ciências – Unifesp – São Paulo, SP – Brasil. Professora do mestrado em Ciências da Reabilitação – Uninove. São Paulo, SP – Brasil

Endereço para correspondência
 Prof^a Dr^a Carla Malaguti
 Rua Duílio 204 apto 103B
 05043-020 São Paulo-SP[Brasil]
 c_malaguti@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Determinar as interrelações entre função pulmonar e os atributos massa e força muscular em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Método:** 22 pacientes com DPOC foram submetidos à avaliação espirométrica, à composição corporal por bioimpedância elétrica e de força muscular do quadríceps femoral pela análise da contração voluntária máxima (CVM). Para testar as relações entre os indicadores volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁), massa magra (MM) e CVM foram realizadas correlações de Pearson. **Resultados:** Houve relações significantes entre o VEF₁ e a MM ($r=0,48; p=0,02$), VEF₁ e a CVM ($r=0,45; p=0,05$), assim como a MM e a CVM ($r=0,67; p=0,002$). **Conclusão:** Os resultados desse estudo demonstram que em pacientes com DPOC estáveis de grau moderado, o distúrbio ventilatório obstrutivo, evidenciado pelo indicador espirométrico VEF₁, relacionou-se com os atributos de massa e força muscular periférica, e o declínio da força foi proporcional a massa muscular remanescente.

Descritores: DPOC; Espirometria; Força muscular; Massa muscular.

Abstract

Objective: To determine the interrelationships between lung function and attributes mass and muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** 22 patients with COPD underwent spirometry evaluation, body composition by bioelectrical impedance and strength of the quadriceps muscle by the analysis of maximal voluntary contraction (MVC). To test the relationships between indicators forced expiratory volume in one second (FEV₁), lean mass (LM) and CVM Pearson correlations were performed. **Results:** There were significant relationships between FEV₁ and MM ($r = 0.48, p = 0.02$), FEV₁ and MVC ($r = 0.45, p = 0.05$), as well as MM and MVC ($r = 0.67, p = 0.002$). **Conclusion:** The results of this study demonstrate that in patients with stable moderate COPD, obstructive respiratory disorder, evidenced by spirometric indicator FEV₁ was related to the attributes of mass and peripheral muscle strength, and the decline of force was proportional to muscle mass remaining.

Key words: COPD; Muscle; Muscle strength; Spirometry.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza por obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível, sendo associada a uma resposta inflamatória anormal à inalação de fumaça de cigarro e de outras partículas e gases tóxicos¹.

Apesar da alteração primária na DPOC ser pulmonar-ventilatória, a capacidade de realizar exercício e, portanto, a habilidade de realizar atividades na vida diária, ficam marcadamente reduzidas. O modelo da “espiral da dispneia” sugere que, para evitá-la, os pacientes com DPOC adotam um estilo de vida sedentário, que conduz a uma redução da capacidade aeróbia dos músculos periféricos. A falta de condicionamento faz com que a contribuição do metabolismo anaeróbio glicolítico para a geração energética aumente substancialmente, resultando em lactacidemia precoce com consequente hiperventilação e agravamento da dispneia².

No entanto, além do sedentarismo, estudos recentes fornecem evidências de que a etiologia da limitação ao exercício em pacientes com DPOC é multifatorial^{1, 3, 4}, com consequências que podem convergir para a síndrome da disfunção muscular esquelética (SDM). Tal síndrome é caracterizada por atrofia (sarcopenia), perda de força e de potência musculares, constituindo um fator relevante para explicar a redução da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC⁴. Sua etiologia ainda não está totalmente elucidada, porém, é provável que envolva fatores como descondicionamento, hipóxia sistêmica e/ou hipercapnia, depleção nutricional, uso crônico ou repetitivo de drogas (esteroides), alterações induzidas pela idade, disfunção hormonal e inflamação sistêmica^{4, 5}.

Diversos estudos têm mostrado que a síndrome da disfunção muscular periférica contribui para a intolerância ao exercício⁶, piora da qualidade de vida⁷ e afeta a sobrevida em pacientes com DPOC avançada⁵.

A partir dos conhecimentos de que os músculos periféricos são potenciais sítios de melhora da capacidade funcional de pacientes com DPOC, apesar da grande irreversibilidade do comprometimento pulmonar, é de especial interesse o entendimento das relações entre estrutura e a função pulmonar e muscular desses pacientes.

Nesse contexto, esse estudo objetivou investigar as relações entre o indicador funcional respiratório (VEF₁) e as propriedades massa e força muscular periférica, bem como a relação entre composição corporal (massa magra) e a força muscular periférica em pacientes com DPOC.

Material e método

Os objetivos e procedimentos realizados foram previamente explicados aos pacientes, obtendo-se o consentimento livre e esclarecido, de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa (CoEP) da Universidade Nove de Julho, que analisou e aprovou o estudo (Processo nº 103581-2006).

Amostra

A amostra calculada foi de 18 pacientes com diagnóstico de DPOC. Dos 41 pacientes triados, dois não foram localizados após o contato inicial, sete não compareceram nas avaliações por motivos logísticos (distância do domicílio e problemas familiares), e dez foram excluídos por apresentarem comorbidades cardíacas e/ou ortopédicas associadas. Portanto, 22 pacientes totalizaram a composição da amostra.

Os critérios de inclusão abrangeram pacientes com diagnóstico clínico-funcional de DPOC (GOLD estágio II à IV)¹ de ambos os gêneros, com doença estável (sugerida por nenhuma alteração na medicação durante quatro semanas prévias ao ingresso no estudo), não envolvidos em programas de reabilitação pulmonar, sedentários⁸, e que forneceram o consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos pacientes com

doenças cardiovasculares, que passaram por cirurgias recentes, distúrbios metabólicos, deficiência de α 1-antitripsina, doenças consumptivas e neuromusculares, limitações ortopédicas e neuropatias associadas.

Todos os pacientes estavam otimizados em termos de terapia clínica: manutenção de β_2 de curta e longa duração, teofilina e esteroides inalatórios. Nenhum paciente utilizava esteroides orais ou oxigenoterapia domiciliar no momento do estudo.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado no Laboratório de Fisiologia Clínica do Esforço da Universidade Nove de Julho, São Paulo-SP. O protocolo do estudo envolveu os seguintes procedimentos:

Os pacientes inicialmente realizaram: (1) teste de função pulmonar (espirometria com prova broncodilatadora), (2) antropometria, (3) bioimpedância elétrica, e (4) contração voluntária máxima do membro dominante.

Antropometria e composição corporal

A mensuração da estatura (cm) foi realizada com o paciente descalço, em posição ereta e após inspiração profunda, mantendo os pés unidos e com o peso do corpo distribuído entre eles. A tomada dessa medida foi realizada em estadiômetro específico e os valores foram aproximados em 0,5cm. A tomada de peso corpóreo foi realizada utilizando-se uma balança mecânica antropométrica da marca Welmy®. A mensuração do peso (kg) foi tomada com os pacientes descalços e com roupas leves. O peso considerado foi aquele no 0,1kg mais próximo e o valor encontrado, expresso em quilogramas (kg).

A partir das medidas de peso e estatura obtidas, calculou-se o índice de massa corpórea (IMC) = peso/altura² (kg/m²) para a classificação do estado nutricional.

Para a avaliação da composição corporal realizou-se o procedimento de bioimpedância elétrica, para isso foi utilizado um aparelho de bioimpedância *Quantum BIA-101Q* da marca *RJL-101™* (Detroit, MI, Estados Unidos), tetrapolar, com apresentação digital, fornecendo os valores de resistência e reactância. As medidas de bioimpedância foram obtidas do lado direito do paciente, que foi orientado a manter-se em posição supina, retirando os calçados e meias, tendo o cuidado de manter os membros superiores e os inferiores separados do corpo em aproximadamente 30°, a partir de uma linha média. Os pontos corporais que tiveram contato com os eletrodos foram limpos com álcool, a fim de se retirar a oleosidade da pele e garantir melhor contato com o eletrodo. Para obtenção de massa magra (Kg) e caracterização da composição corporal total dos pacientes, e realizar possíveis relações com a performance muscular, foi utilizada a equação para pacientes com DPOC, validada por Schols et al⁹:

$$\text{Massa Magra} = 2,38 + (0,58E^2 / R) + (0,23PCT)$$

Onde, E² = estatura ao quadrado, R= resistência, PCT= peso corporal total.

Espirometria

Os testes foram realizados no espirômetro CPFS/D USB (*Medical Graphics Corporation®*, St. Paul, Mo. USA) com um pneumotacógrafo calibrado. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados foram àqueles recomendados pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia¹⁰. Todos os pacientes completaram, no mínimo, três manobras de capacidade vital forçada, aceitáveis antes e após 20 minutos do uso do broncodilatador (salbutamol 400µg via inalatória). As seguintes variáveis foram registradas: CVF, VEF₁, VEF₁/CVF. Os valores obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira¹¹.

Determinação da contração voluntária máxima

Para obtenção da contração voluntária máxima, os indivíduos foram posicionados sentados numa cadeira extensora (*Carci®*) com os joelhos posicionados em 60° de flexão. Um cabo inelástico conectado a uma célula de carga e adaptada a uma tornozela (*EMG System modelo EMG800C, Brasil*), foi posicionado perpendicularmente ao membro inferior dominante. Essa célula captou a tensão desenvolvida durante a contração isométrica voluntária máxima (CVM) de extensão do joelho. Foi solicitada ao indivíduo a máxima extensão do joelho contra o cabo imóvel durante cinco segundos. Três repetições foram realizadas com intervalo de um minuto de repouso entre elas. Caso a diferença de força das três contrações excedesse 5%, outra medida de CVM seria solicitada. O maior valor das três contrações foi considerado como a contração voluntária máxima. A célula de carga interfaceada a um computador pessoal registrou a variável desfecho força (Kgf) desenvolvida durante as CVMs.

Análise estatística

Os dados coletados foram analisados em um programa específico para análise estatística (*SPSS – Statistical Package for the Social Sciences™, versão 13.0*). Uma análise descritiva inicial foi realizada para avaliar a distribuição das variáveis, assim como a presença de possíveis inconsistências na base de dados (*outliers*). As variáveis foram expressas como médias e desvio-padrão. Coeficiente de correlação de Pearson foi usado para avaliar o grau de associação entre as variáveis estudadas. A probabilidade de erro tipo I foi estabelecida em 5% para todos os testes ($p \leq 0,05$).

Resultados

Características da amostra

As características referentes às medidas antropométricas, de composição corporal, fun-

ção pulmonar e muscular da amostra estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1: Características basais do pacientes com DPOC

	DPOC (n = 22)
Características antropométricas	
Gênero (F/M)	(5 / 17)
Idade (anos)	69,7 ± 9,7
Altura (cm)	160,0 ± 0,1
Peso (Kg)	71,7 ± 14,7
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 4,6
Composição corporal	
MM (kg)	53,1 ± 9,4
MM(%)	69,0 ± 7,6
IMM (kg/m ²)	20,5 ± 3,0
Espirometria (pós -BD)	
CVF (L)	2,7 ± 1,0
CVF (% prev)	81,2 ± 22,3
VEF ₁ (L)	1,2 ± 0,5
VEF ₁ (% prev)	51,0 ± 16,3
VEF ₁ / CVF	48,5 ± 12,1
Função muscular	
CVM (kgf)	20,90 ± 6,90

Os dados estão apresentados como média ± 1 DP. Abreviaturas: F = feminino; M = masculino; IMC = índice de massa corpórea; MM = massa magra; IMM = índice de massa magra; BD = broncodilatador; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVM = contração voluntária máxima.

Dos 22 pacientes, 17 (77%) eram do gênero masculino. As médias ± DP de idade do grupo de pacientes com DPOC foram 69,7± 9,7 anos. O índice de massa corpórea (IMC) caracterizou a amostra como predominantemente eutróficos, tendo apenas dois pacientes apresentado $IMC \leq 21$ kg/m². Consubstanciando com esse estado nutricional, o índice de massa magra (IMM = 20,5 ± 3) encontrado classificou a amostra como pacientes sem depleção muscular.

Como esperado, todos os pacientes apresentaram valores espirométricos compatíveis com obstrução das vias aéreas de grau moderado (Tabela 1).

Relação entre as variáveis de função pulmonar e composição corporal

A regressão linear entre a função pulmonar (VEF₁) e a massa magra foi significativa ($r=0,48 - p=0,02$) e está representada na Figura 1.

Relação entre as variáveis de função pulmonar e muscular

A regressão linear entre a função pulmonar (VEF₁) e a força obtida pela contração voluntária máxima (CVM) foi significativa ($r=0,45 - p=0,05$) e está representada na Figura 2.

Relação entre as variáveis de composição corporal e a função muscular

A regressão linear entre a massa magra e a força obtida pela contração voluntária máxima (CVM) foi significativa ($r=0,67 - p=0,002$) e está representada na Figura 3.

Discussão

Os principais achados desse estudo podem ser assim sumarizados: (i) o prejuízo funcional pulmonar, associou-se à perda de massa e força muscular; e (ii) a relação entre a massa e função (força) muscular periférica também se associou, de forma positiva, em pacientes com DPOC.

A perda de peso tem sido reconhecida como parte integrante do quadro clínico de muitos pacientes com DPOC avançada. Contudo, diferentes padrões de alterações da composição corporal podem ser observados nesses pacientes¹². O baixo peso corporal (usualmente corrigido pela altura – IMC) é frequentemente usado para determinar o estado nutricional de pacientes. Esse método, no entanto, negligencia diferenças na composição corporal. A desnutrição, por exemplo, pode ser caracterizada por pura deficiência calórica. Embora a sarcopenia seja um processo que associa o declínio idade

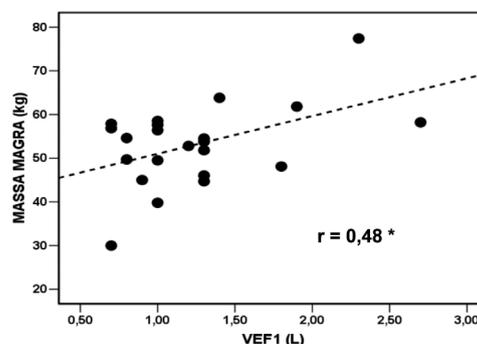


Figura 1: Representação gráfica da regressão linear entre a massa magra e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em pacientes com DPOC; * $p < 0,05$.

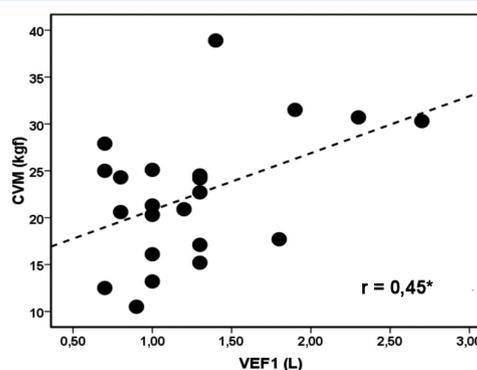


Figura 2: Representação gráfica da regressão linear entre contração voluntária máxima (CVM) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), em pacientes com DPOC; * $p < 0,05$.

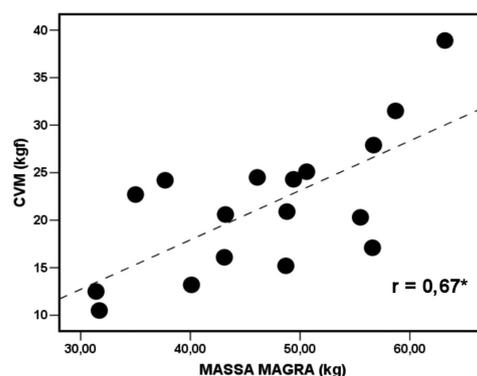


Figura 3: Representação gráfica da regressão linear entre contração voluntária máxima (CVM) e massa magra (MM) em pacientes com DPOC; * $p < 0,05$.

relacionado à perda de massa e força muscular, o predomínio de perda de massa magra, que acomete os pacientes com DPOC, envolve alterações substanciais no perfil de aminoácidos e na degradação da síntese proteica sendo, portanto, o termo depleção muscular o mais apropriado¹³. A caquexia pulmonar é um processo no qual a degradação proteica muscular está associada a condições inflamatórias, sendo o termo mais adequado para referir-se às alterações musculares observadas durante o período de exacerbação da doença nesses pacientes¹⁴.

Na maior parte dos músculos, a força gerada é derivada das unidades motoras com fibras de contração rápida, mais fadigáveis, isto é, do tipo IIX e IIb. Essa propriedade, força, também depende de algumas características intrínsecas, como: (i) razão inervação/unidade, i.e., o número de fibras inervadas por um motoneurônio; (ii) área seccional transversa funcional total das fibras musculares dentro da unidade; (iii) fibras específicas de força muscular; (iv) número e tipo de unidades motoras recrutadas; (v) tipo e velocidade de contração e (vi) relação tensão-comprimento do músculo⁴. A alteração de qualquer uma dessas propriedades resulta em um quadro de fraqueza muscular, que diminui a capacidade de exercício e aumenta a intensidade dos sintomas relacionados ao esforço¹⁵.

Diversos estudos determinam que os mesmos cofatores que conduzem à perda de massa promovem a fraqueza muscular na DPOC¹⁶⁻¹⁸. Contudo, existem muitas controvérsias acerca dos principais mecanismos locais ou sistêmicos envolvidos na perda de força muscular. Especificamente, se os mecanismos patológicos sugerem um processo generalizado tais como inflamação, nutrição inadequada, hipóxia sistêmica, disfunção hormonal ou efeito adverso de drogas esteroides, a perda da função muscular deveria ser homoganeamente distribuída. Em contrapartida, a inatividade crônica e a subsequente atrofia por desuso afetam, preferencialmente, os músculos locomotores, podendo ser esse o mecanismo etiológico predominante em pacientes com DPOC¹⁹.

Apesar da etiologia da síndrome da disfunção muscular esquelética ainda não estar totalmente elucidada, o envolvimento multifatorial é provável, envolvendo hipoxemia, estado pró-inflamatório, nutrição inadequada, estresse oxidativo aumentado, desuso, medicações e disfunção hormonal⁴. Nossos resultados demonstram que os pacientes avaliados possivelmente foram afetados pela SDM^{13,20,21}. Tal fato pode ser observado nos pacientes avaliados, que apresentaram maior gravidade de obstrução e menor massa e força muscular. Esses resultados assemelham-se aos de Franssem e colaboradores, nos quais os pacientes com DPOC e depleção de massa magra pelo IMM apresentaram redução da força muscular periférica²².

A dimensão corporal é um importante fator que afeta a força muscular. Logo, quando se quer investigar a relação entre força e massa muscular, a dimensão corporal deve ser cuidadosamente considerada. A análise dessa relação direta assume ser capaz de normalizar adequadamente a variável dependente (função), qualquer que seja o valor da variável independente (massa). Em particular, essa análise é válida quando não há heterocedasticidade no erro residual, ou seja, o erro não varia com o aumento da média; conseqüentemente assume-se que a variação do erro é constante²³.

Todavia, a depleção muscular observada nos pacientes foi também acompanhada de maior déficit funcional muscular. Esses resultados apontam para a valorização de estratégias reabilitadoras que promovam a hipertrofia muscular nesses pacientes. Estudos prospectivos com estratégias de aumento da massa muscular em DPOC, como terapias ergogênicas, nutricionais, eletroestimulação neuromuscular e exercícios resistidos, são necessários para verificar o impacto do ganho de massa muscular sobre a performance dos músculos periféricos. Como um todo, os achados desse estudo sugerem que o grau de hipertrofia muscular – que, sabidamente, não é fácil de ser atingida nessa população²⁴ – deve ser crucial para que ocorram ganhos de força.

Esse estudo apresentou algumas importantes limitações. Primeiro, esse foi um estudo transversal, envolvendo pacientes com DPOC, no qual não se pôde verificar o impacto do ganho de massa muscular sobre o desempenho dos músculos periféricos. Logo, as hipóteses aqui levantadas devem ser cotejadas com dados obtidos de futuros estudos longitudinais. Segundo, com o protocolo utilizado, não foi possível avaliar a massa e a força isoladas do músculo quadríceps, tendo, certamente, o envolvimento confundidor de outros músculos na avaliação da macroestrutura e performance musculares. Deve-se ressaltar, entretanto, que mais de 80% da força rotacional do joelho é gerada por esse músculo²⁵. E, finalmente, nenhuma inferência pôde ser feita acerca da possível etiopatogenia das alterações musculares sugeridas por esse estudo.

Os resultados desse estudo demonstram que pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável de grau moderado, o distúrbio ventilatório obstrutivo, evidenciado pelo indicador espirométrico VEF₁, relacionou-se com os atributos de massa e força muscular periférica, bem como o declínio da força muscular periférica foi proporcional a massa muscular remanescente.

Referências

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;163:1256-76.
2. Serres I, Hayot M, Prefaut C, Mercier J. Skeletal muscle abnormalities in patients with COPD: contribution to exercise intolerance. *Med Sci Sports Exerc.*1998;30:1019-27.
3. Folgering H, von Herwaarden C. Exercise limitations in patients with pulmonary diseases. *Int J Sports Med.*1994;15:107-11.
4. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:S1-40.
5. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ and Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr.*2000;71:1033-47.
6. ATS/ERS. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. 1999. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*159:S1-40.
7. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.*1996;153:976-80.
8. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.*1982;36:936-42.
9. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.*1991;46:695-9.
10. Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.*2002;28.
11. Pereira CB, Simões JG, Pereira FWJ, Gerstler JG, Nakatami J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.*1992;18:10-22.
12. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000;94:859-67.
13. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.*1993;147:1151-6.
14. Schols AM. Pulmonary cachexia. *Int J Cardiol.*2002;85:101-10.
15. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Deutz NE, Wouters EF. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;161:98-103.



16. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, Bouillon R and Decramer M. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*.2003;58:752-6.
17. Bernard S, LeBlanc P, Whitton F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*.1998;158:629-34.
18. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*.1996;153:976-80.
19. Man WD, Soliman MG, Nikolettou D, Harris ML, Rafferty GF, Mustfa N, Polkey MI, Moxham J. et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*.2003;58:665-9.
20. Baarends EM, Schols AM, van Marken Lichtenbelt WD, Wouters EF. Analysis of body water compartments in relation to tissue depletion in clinically stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*.1997;65:88-94.
21. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J*.1994;7:1793-7.
22. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37:2-9.
23. Markovic G, Jaric S. Movement performance and body size: the relationship for different groups of tests. *Eur J Appl Physiol*.2004;92:139-49.
24. Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*.1997;156:1800-6.
25. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Andreoni S, Whipp BJ. Maximal aerobic power and leg muscle mass and strength related to age in non-athletic males and females. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*.1999;79:522-30.