

Influência do exercício físico sobre o estresse oxidativo na DPOC: revisão bibliográfica

Eduardo Matias dos Santos Steidl*, Cadi Caroline da Rocha Tassinari**, Simone Gonçalves Machado**, Vivian da Pieve Antunes***, Adriane Schmidt Pasqualoto****, Cristiane Luchese*****

Resumo: Objetivo — verificar a influência do exercício físico sobre o estresse oxidativo em indivíduos portadores de DPOC. Metodologia — revisão bibliográfica, realizada no período de março a setembro de 2011 nas bases de dados PubMed, Lilacs, PEDro e Scielo, com artigos científicos originais publicados entre 2000 e 2011. Resultados — foram encontrados sete trabalhos que contemplaram o tema proposto, sendo cinco que avaliaram o estresse oxidativo após exercícios agudos e dois que realizaram treinamento físico. Conclusões — através deste estudo foi possível observar que a prática de exercícios agudos aumenta os níveis oxidativos na DPOC, porém com o treinamento físico os níveis tendem a diminuir.

Descritores: Exercício físico, DPOC, Estresse oxidativo.

Influence of exercise on oxidative stress in COPD: literature review

Abstract: Aim — to investigate the influence of exercise on oxidative stress in patients with COPD. Method — literature review, conducted from March to September 2011 in the databases PubMed, Lilacs, PEDro and Scielo, with original scientific articles published between 2000 and 2011. Results — We found seven studies that contemplated the theme, five of which assessed the acute oxidative stress after exercise and two who underwent physical training. Conclusions — this study we observed that acute exercise increases oxidant levels in COPD, but with physical training levels tend to decrease.

Descriptors: Physical exercise, COPD, oxidative stress.

*Fisioterapeuta pelo Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, RS, Brasil. Mestrando em Distúrbios da Comunicação Humana na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

**Fisioterapeuta pelo Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, RS, Brasil.

***Fisioterapeuta pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil. Mestranda em Distúrbios da Comunicação Humana na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

****Fisioterapeuta pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil. Doutora em Ciências Pneumológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

*****Farmacêutica pelo Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, RS, Brasil. Doutora em Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é definida como uma redução crônica e progressiva do fluxo aéreo, secundária a uma inflamação dos pulmões devido à inalação de partículas ou gases tóxicos, principalmente da fumaça do cigarro.¹

Em contraste com a expressiva redução observada em outras enfermidades como o câncer, AIDS, doença coronariana e acidente vascular encefálico, a DPOC tem assumido valores epidêmicos, se tornando um sério problema de saúde pública.^{2,3}

Conforme Celli et al.⁴, na década de 1990 a doença representava o 12º lugar como causa de incapacidade em relação à idade, estimando-se que em 2020, ela possa ocupar o 5º lugar em relação às causas de incapacidade e o 3º de causa mortis no mundo.

No Brasil, os estudos relacionados à epidemiologia da DPOC são escassos quando comparados a estudos internacionais, porém o número de óbitos pela doença vem aumentando nos últimos 20 anos, em ambos os sexos, passando de 7,88/100.000 habitantes na década de 1980, para 19,04/100.000 habitantes na década de 1990.⁵

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento e a manutenção do quadro clínico da DPOC são exacerbados principalmente pela ação do estresse oxidativo (EO). Devido à exposição direta com o meio externo e a altas concentrações de oxigênio, os pulmões são alvos importantes dos danos causados pelos oxidantes.⁶

A principal fonte de origem endógena de oxidantes no trato respiratório são os macrófagos alveolares, as células epiteliais, as células endoteliais e as células inflamatórias recrutadas durante o processo. Já os oxidantes de origem externa, resultam da inalação de gases tóxicos, em especial do cigarro, que possui cerca de cinco mil compostos tóxicos, incluindo oxidantes potentes.⁷

Além do comprometimento pulmonar, as disfunções musculares esqueléticas correspondem a uma das consequências sistêmicas importantes, as quais incluem a perda progressiva de massa muscular periférica e a presença de várias anomalias bioenergéticas.⁸

A redução da força muscular em indivíduos portadores de DPOC é predominante nos membros inferiores, principalmente do grupo muscular quadríceps⁹. Como consequência do desuso desses membros e em associação com a dispnéia, estes pacientes são acometidos por um sedentarismo crônico, provocando uma redistribuição das fibras musculares, redução das fibras de contração lenta, aumento das enzimas oxidativas e a manutenção de enzimas glicolíticas, que resultam em lactacidose precoce e intolerância ao exercício.^{9,10,11}

Nesse contexto, as alterações musculares refletem diretamente sobre a funcionalidade desses indivíduos, acarretando a intolerância ao exercício físico, o que contribui para a redução da qualidade de vida, aumento da dificuldade nas atividades de vida diária e consequentemente, maior utilização dos serviços de saúde.^{12,13}

Sabe-se que a prática extenuante e de alta intensidade de exercícios físicos é capaz de aumentar a fadiga crônica, lesões musculares e overtraining em indivíduos sem doenças, em razão da elevada síntese de espécies reativas de oxigênio^{14,33,36}. Estudos^{15,16,17} demonstram que o exercício agudo também aumenta os níveis oxidativos circulantes, sendo dependente da duração, intensidade e tipo do exercício realizado.

Por outro lado, a exposição crônica ao exercício físico, chamada de treinamento físico, é capaz de promover adaptações em resposta ao aumento do estresse oxidativo^{15,16,18}, proporcionando aos músculos maior capacidade antioxidante.¹⁵

O presente trabalho tem como objetivo identificar, através de uma revisão de literatura, a influência do exercício físico sobre o estresse oxidativo em indivíduos portadores de DPOC.

Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica, onde a busca foi conduzida de março a setembro de 2011 no PubMed, Lilacs, PEDro e Scielo, com os termos “treinamento muscular AND DPOC”, “estresse oxidativo AND DPOC AND exercício muscular”, e seus respectivos descritores em inglês, “muscle training AND COPD”, “oxidative stress AND COPD AND muscle exercise”.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos que contemplassem o tema proposto, publicados em português ou inglês, no período entre 2000 e 2011. Foram excluídos os artigos de revisão.

Além disso, as revisões sobre o tema e as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes foram consultadas, em busca de novos artigos para inclusão e foi realizada uma análise descritiva dos estudos selecionados: autor, ano de publicação, desenho do estudo, amostra, desfecho avaliado e resultados.

Resultados

A busca bibliográfica resultou em 30 artigos (26 no PubMed, 3 no Lilacs, 1 no PEDro e nenhum na base de dados Scielo). Após a exclusão dos artigos repetidos e que não contemplassem o período estipulado ou o tema proposto, restaram sete artigos. A Tabela 1 expõe as principais características dos estudos.

Tabela 1 — Descrição dos artigos de pesquisa selecionados.

Autor/Ano	Desenho do estudo	Amostra	Desfecho avaliado	Resultados
Couillard et al. ¹⁹ (2002)	Estudo de casos e controles	GE: 11 pacientes DPOC GC: 12 indivíduos saudáveis	Os autores mediram os níveis plasmáticos de TBARS, O ₂ - e da vitamina E, após fortalecimento de quadríceps	O desempenho do quadríceps no GE foi menor em comparação ao GC, e no repouso (após seis horas da aplicação do exercício) os níveis de TBARS continuaram aumentados e os de vitamina E diminuídos
Couillard et al. ²⁰ (2003)	Estudo de casos e controles	GE: 12 indivíduos DPOC GC: 10 indivíduos saudáveis e sedentários	Foram correlacionados os níveis de TBARS e do antioxidante glutatona e correlacionados com a resistência do músculo vasto lateral	A endurance do quadríceps foi menor no GE, o nível de TBARS foi maior e a atividade da glutatona menor
Allaire et al. ²¹ (2004)	Estudo de casos e controles	GE: 29 DPOC GC: 18 saudáveis	Análise da resistência do quadríceps por EMG e a relação com o perfil oxidativo de ambos os grupos	Pacientes com DPOC possuem menor limiar de fadiga, maior número de fibras tipo I e aumento da atividade da enzima citrato sintase
Koechlin et al. ²² (2005)	Estudo de casos e controles	GE: 9 pacientes com DPOC e hipoxemia crônica GC: 9 pacientes com DPOC sem hipoxemia crônica	Análise dos níveis oxidativos do TBARS, oxidação protéica e dos marcadores inflamatórios fator tumoral- α (TNF- α) e neutrófilos, após teste de extensão da perna até exaustão	O GE apresentou menor resistência do quadríceps, aumento dos níveis do TBARS e proteínas oxidadas; ambos os grupos não apresentaram alteração dos níveis de neutrófilos e o TNF- α não foi detectado no início nem no final do exercício

Mercken et al. ²³ (2005)	Estudo de casos e controles	GE: 11 indivíduos DPOC GC: 11 saudáveis. pareados por idade	Investigaram o efeito do exercício máximo e submáximo sobre os marcadores oxidativos em um PRP	Indivíduos DPOC possuem aumento da resposta oxidativa em repouso, porém após oito semanas de treinamento apresentaram redução dos níveis oxidativos e melhora da capacidade ao exercício
Van-Helvoort et al. ²⁴ (2007)	Ensaio clínico	10 indivíduos DPOC	Investigaram a saturação arterial de gases, marcadores inflamatórios e oxidativos e os níveis lactato sanguíneo, no TC6 e TECP	Os marcadores inflamatórios foram menores após aplicação do TC6 em comparação do TECP, já os níveis oxidativos (oxidação de proteínas e lipídios) e a redução da capacidade antioxidante, foi igual em ambos os testes
Abdellaoui et al. ²⁵ (2011)	Ensaio clínico	GE: 9 DPOC EENM GC: 6 DPOC controles	Averiguaram o aumento da força muscular, distância percorrida no TC6 e os níveis oxidativos do quadríceps após tratamento com EENM	O grupo que recebeu EENM apresentou melhora da força do quadríceps, aumento na distância percorrida no TC6, redução dos marcadores oxidativos e aumento das fibras do tipo I

EENM= estimulação elétrica neuromuscular; EMG = eletromiografia; GC=grupo controle; GE=grupo experimental; O₂-=radical superóxido; TC6=teste da caminhada dos 6 minutos; TECP=teste incremental com cicloergômetro; TNF-α= fator tumoral-α.

Discussão

A inflamação na DPOC tem um padrão celular e de mediadores diferentes do padrão observado em outras doenças, como exemplo a asma e, apresenta na maioria dos casos, resposta pouco expressiva ao uso de esteróides.²⁶

Além disso, MacNee²⁷ cita que a obstrução aérea na DPOC tem um importante componente irreversível, o qual é secundário a alterações estruturais das vias aéreas distais, tais como a fibrose peribronquiolar e a suscetibilidade ao colapso decorrente a destruição da elastina do tecido pulmonar.

Nas crises, onde ocorre à exacerbação da doença, outros aspectos sistêmicos estão relacionados, além da inflamação pulmonar, os quais incluem um desequilíbrio nos níveis de antioxidante-oxidantes e o aumento dos marcadores inflamatórios circulantes.^{27,28}

Dentre as alterações sistêmicas extrapulmonar, Jagoe et al.²⁹ referem que as disfunções musculares periféricas são de grande importância clínica. A diminuição da atividade contrátil dos músculos influencia diretamente o trofismo e o balanço entre síntese e degradação muscular. Como consequência do desuso e da imobilização prolongada, ocorrem nestes indivíduos um predomínio das fibras de contração lenta, descondição físico, metabolismo de aminoácidos, inflamação sistêmica e do estresse oxidativo.

Em consonância, Ries et al.³⁰ e Troosters et al.³¹, referem que os programas de treinamento físico fazem parte dos programas de reabilitação pulmonar, sendo a intervenção mais validada (evidência A), incluindo exercícios de fortalecimento e resistência, determinando uma melhora na capacidade de exercício e redução da dispnéia, quando realizados regularmente.

Diversos parâmetros são avaliados nos programas de exercício nesses pacientes, incluindo a frequência cardíaca máxima, carga de trabalho, o consumo de oxigênio máximo (VO₂ máx) e o limiar anaeróbio³¹, e mais atualmente, os marcadores oxidativos, como refere Merken et al.²³

Estudos evidenciam que o processo inflamatório e o estresse oxidativo estão associados, apontando a influência dos oxidantes na inflamação e também a inflamação como indutor do estresse oxidativo.^{32,33}

Sendo assim, já é demonstrado na literatura, segundo estudos de Pedersen et al.³⁴ e Petersen et al.³⁵, que a prática de exercícios extenuantes, está associada com os danos musculares e a produção aumentada de radicais livres, e consequentemente, dos marcadores inflamatórios. No estudo realizado por Koechlin et al.²², pode-se observar que ao aplicarem o teste de extensão da perna, até a exaustão, em nove indivíduos DPOC, estes apresentaram níveis elevados de peroxidação lipídica, proteínas oxidadas e de neutrófilos, pós-teste.

O exercício físico extenuante, conforme Boots et al.³³ e Ferreira et al.³⁶, resulta em aumento dos marcadores oxidativos, estando associado à fadiga muscular. No paciente com DPOC o exercício de intensidade máxima pode resultar em aumento da peroxidação da glutatona sanguínea e em níveis elevados de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Couillard et al.¹⁹ relacionaram os níveis da glutatona e do TBARS em indivíduos doentes após exercícios de resistência do músculo vasto lateral, os resultados demonstraram que a endurance dos participantes foi menor, com um aumento da atividade do TBARS e uma redução da atividade da glutatona (antioxidante).

Da mesma maneira, no estudo realizado por Allaire et al.²¹, após exercício de resistência de membros inferiores, os autores observaram que há um acréscimo dos marcadores oxidativos, inclusive da enzima citrato sintase.

Couillard et al.²⁰ verificaram que os indivíduos portadores de DPOC apresentam aumento da atividade do TBARS após exercícios de fortalecimento muscular. Os autores ainda referem que a atividade da vitamina E (antioxidante) antes e após a aplicação do exercício agudo, permaneceu diminuída.

Dentre os tipos de testes pré e pós análise, o teste da caminhada dos seis minutos (TC6) consiste em avaliar a distância percorrida em superfície plana por um período de 6

minutos num percurso retilíneo com no mínimo 30 metros. A distância percorrida reflete o nível submáximo da capacidade funcional dos pacientes, sendo que, a maioria das AVD's são realizadas em níveis submáximos.¹³

Analisando se o TC6 induz ao estresse oxidativo, Van-Helvoort et al.²⁴, compararam a resposta oxidativa e inflamatória em um grupo de dez indivíduos DPOC que realizaram o TC6 e o teste incremental com cicloergômetro (TECP), e verificaram que em ambos os testes houve aumento dos níveis inflamatórios e oxidativos no quadríceps, porém no TC6, os níveis encontrados foram menores.

Os autores supracitados, ainda investigaram a relação da hipoxemia severa em indivíduos DPOC grau III, com os marcadores inflamatórios, oxidativos e de lactato sanguíneo, onde evidenciaram uma relação com os níveis aumentados de lactato sanguíneo e a saturação arterial de oxigênio. Para explicar esse mecanismo, Maltais et al.³⁷ e Maltais et al.³⁸, descrevem em seus estudos que ocorre uma diminuição da capacidade dos músculos respiratórios em manter um nível de ventilação adequado, comprometendo a eliminação do CO₂ e em consequência, aumento da acidose láctica.

No estudo de Steiner et al.³⁹, os autores sugerem que a suplementação de O₂ durante a prática do exercício nos portadores de DPOC pode atenuar a elevação dos níveis de radicais livres e dos marcadores inflamatórios circulantes. Por este motivo, durante a prática do exercício físico tem sido proposto que em portadores de DPOC com hipoxemia severa, seja administrado O₂ suplementar (2-3 l/min) como forma de reduzir a oxidação da glutatona, diminuindo o estresse oxidativo.

Merken et al.²³, aplicaram um programa de reabilitação pulmonar, composto de exercícios máximos e submáximos, e especialmente nos exercícios submáximos, houve um decréscimo do estresse oxidativo. Os mesmos autores, ainda referem que a melhora observada na resposta oxidativa, deveu-se pelo melhor metabolismo oxidativo e pelo aumento da capacidade antioxidante endógena, mesmos resultados relatados por Pinho et al.⁴⁰

Já em outros estudos, os autores relatam que a prática do exercício físico, tanto máximos quanto submáximos, induz uma inflamação sistêmica anormal e o aumento do estresse oxidativo em portadores de DPOC, analisada tanto na circulação quanto nos músculos periféricos.^{41,42}

A estimulação elétrica neuromuscular (EENM), recentemente, vem sendo utilizada como recurso no tratamento da disfunção muscular periférica em portadores de DPOC⁴³. Neder et al.⁴⁴ randomizaram 15 pacientes com DPOC grave, nove no grupo de seis semanas com EENM e seis no grupo controle, e avaliaram a força e a resistência do quadríceps, a capacidade física e a qualidade de vida. Os autores encontraram uma melhora significativa da função muscular, da tolerância ao exercício e da dispnéia do questionário de qualidade de vida (Chronic Respiratory Questionnaire - CRQ) no grupo experimental.

A EENM possui alguns benefícios evidentes nos pacientes dispnéicos, incapazes de realizarem atividades que utilizam mínimo esforço, podendo ser capaz de aliviar os efeitos da disfunção muscular, tornando-se uma ferramenta coadjuvante nos programas de reabilitação pulmonar.⁴³

Em relação ao estresse oxidativo, Abdellaoui et al.²⁵, analisaram se a EENM induz ao estresse oxidativo, bem como, se ocorre aumento da força muscular e da distância percorrida no TC6. Os autores encontraram que o grupo de indivíduos com DPOC apresentou, após seis

semanas de treinamento, uma melhora significativa da força do quadríceps, aumento da distância percorrida no TC6 e aumento das fibras do tipo I, bem como uma redução dos marcadores oxidativos, relatando ser uma alternativa eficaz e segura para o treinamento sem a indução do aumento dos níveis oxidativos nesta população.

Conclusão

Através desta revisão, foi possível observar que a prática aguda de exercício físico na DPOC, incluindo testes musculares, aumenta os níveis oxidativos, porém, com a prática regular, esses níveis tendem a se manter estáveis ou diminuir, sendo possível teorizar que o exercício regular é capaz de interferir positivamente no quadro clínico da doença, visto que o estresse oxidativo é um dos responsáveis pelo agravamento da DPOC.

Referências

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2000; 343(4): 269-280.
2. Campos HS. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: mais do que apenas uma doença pulmonar. *Bol Pneumol Sanit* 2006; 14: 27-32.
3. Cavalcante AGM, Bruin PFC. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos e atuais perspectivas. *J Bras Penumol* 2009; 35(12): 1227-1237.
4. Celli BR, Macnee W. Standars for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-946.
5. Pessoa CLC, Pessoa RS. Epidemiologia a DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. *Pulmão RJ* 2009; 1: 7-12.
6. Rajendrasozhan S, Yang SR, Edirisinghe I, Yao H, Adenuga D, Rahman I. Deacetylases and NF-kappaB in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: epigenetics in pathogenesis of COPD. *Anti & Redox Sign* 2008; 10(4): 799-811.
7. Park HS, Kim SR, Lee YC. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirol* 2009; 14: 27-38.
8. Kunikoshita LN, Silva YP, Silva TLP, Jamami M. Efeitos de três Programas de Fisioterapia Respiratória (PFR) em portadores de DPOC. *Rev Bras Fisioter*; 10(4): 449-455.
9. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S. et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10): 1467-1474.
10. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
11. Dourado VZ, Tanni SE, Vale AS, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Peneumol* 2006; 32(2): 161-171.
12. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 417-423.
13. ATS - American Toracic Society. Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.

14. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(5): 336-342.
15. Ferreira F, Ferreira R, Duarte JA. Stress Oxiativo e dano oxidativo muscular esquelético: influência do exercício agudo inabitual e treino físico. *Rev Port Cien Desp.* 2007; 7(2): 257-275.
16. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006; 36(4): 327-358.
17. Di Meo S, Venditti P. Mitochondria in exercise induced oxidative stress. *Biol Signals Recept.* 2001; 10(1-2): 125-140.
18. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras med Esporte* 2004; 10(4): 308-313.
19. Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Préfaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 1123-1129.
20. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, LeBlanc P, Préfaut C. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1664-1669.
21. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, Noël M, LeBlanc P, Carrier G, Simard C, Jobin J. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004; 58(8): 673-678.
22. Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc E, Hayot M, Préfaut C. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 834-841.
23. Mercken EM, Hageman GJ, Schols AMV, Akkermans MA, Bast A, Wouters EFM. Rehabilitation decrease exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 994-1001.
24. Van-Helvoort HAC, Hejdra YF, Boer RCC, Swinkels A, Thijs HMM, Dekhuijzen PNR. Six-minute walking-induced systemic inflammation and oxidative stress in muscle-wasted COPD patients. *Chest* 2007; 131: 439-445.
25. Abdellaoui A, Préfaut C, Gouzi F, Cuillard A, Coisy-Quivy M, Hugon G, et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study. *Eur Respir J* 2011; 38: 781-788.
26. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731-733.
27. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc* 2005; 2:50-60.
28. Vander-Vaat H, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004; 59: 713-721.
29. Jagoe RT, Engelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 46: 52-63.
30. Ries A, Kaplan RM, Myers R, et al. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease. A randomized trial. *Am J Resp Critic Care Med* 2003; 167: 880-888.
31. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Critic Care Med* 2005; 172: 19-38.
32. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in airways. *Am J Respir Critic Care Med* 2002; 166: 38-43.
33. Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 46: 14-27.
34. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Ostrowski K, et al. Cytokines in aging and exercise. *Int J Sports Med* 2000; 21: 4-9.

35. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-1162.
36. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Bras* 1997; 34: 61-68.
37. Maltais F, Simard AA, Simard C, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 288-293.
38. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Lower limb metabolic and hemodynamic responses during exercise in normal subjects and in COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1573-1580.
39. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 745-751.
40. Pinho RA, Chiesa D, Mezzomo KM, Andrades ME, Bonatto F, Gelain D, Dal Pizzol F, Knorst MM, Moreira JC. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. *Respir Med* 2007; 101(8):1830-1835.
41. Van Helvoort HAC, Heijdra YF, Dekhuijzen PNR. Systemic Immunological Response to Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Does It Mean?. *Respiration* 2006; 73: 255-264.
42. Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HM, Viña J, Wanten GJ, Dekhuijzen PN. Exercise-Induced Systemic Effects in Muscle-Wasted Patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(9): 1543:1552.
43. Dourado VZ, Godoy I. Recondicionamento muscular na DPOC: principais intervenções e novas tendências. *Rev Bras Med Esporte* 2004; 10(4): 331-334.
44. Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackey E, Cochrane LM, Clarck CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002; 57: 333-337.

Eduardo Matias dos Santos Steidl

Endereço para correspondência — Rua André Marques, n° 617, CEP 97010-041, Centro, Santa Maria-RS.

E-mail: edumatias2005@gmail.com

Currículo lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=W0958549>

Recebido em 07 de dezembro de 2011.

Aprovado em 24 de agosto de 2012.