

Doença pulmonar obstrutiva crônica e desnutrição: por que não estamos vencendo a batalha?*

IVONE MARTINS FERREIRA¹ (TE SBPT)

Objetivos: Fazer uma revisão dos mecanismos envolvidos na gênese da desnutrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e revisão sistemática dos artigos randomizados e controlados para esclarecer a contribuição de suplementação nutricional em pacientes com DPOC estável. **Método:** Revisão sistemática de artigos publicados na área de nutrição em todas as línguas, de várias fontes, incluindo Medline, Embase, Cinahl e Cochrane Registry, assim como trabalhos apresentados em congressos norte-americanos e europeus. **Resultados:** Estudos com suplementação nutricional maior que duas semanas mostraram que o efeito foi muito pequeno e não atingiu significância estatística. Estudo com regressão linear encontrou que idade avançada, anorexia relativa e resposta inflamatória elevada estão associadas a ausência de resposta à terapia nutricional. **Conclusão:** No momento não existe evidência de que suplementação nutricional seja realmente eficaz em pacientes com DPOC. Fatores associados com ausência de resposta sugerem relação com o grau de inflamação, incluindo altos níveis de TNF-alfa. Medida dos marcadores de inflamação pode ser útil na determinação do prognóstico e da terapia adequada. No futuro, tratamentos com citocinas antiinflamatórias ou inibidores de citocina são promissores.

(*J Pneumol* 2003;29(2):107-15)

Chronic obstructive pulmonary disease and malnutrition: why aren't we winning this battle?

Objectives: To perform a review of the mechanisms involved in the origin of malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and a systematic review of randomized controlled studies to clarify the contribution of nutritional supplementation in patients with stable COPD. **Methods:** Systematic review of article published in this subject, in all languages from several sources, including Medline, Embase, Cinahl and Cochrane Registry in COPD, as well as studies presented in American and European. **Results:** Studies with nutritional supplementation longer than two weeks showed that the effect was not big and did not reach statistical significance. A study with linear regression showed that old age, relative anorexia, and high inflammatory response are associated with non-response to nutritional therapy. **Conclusion:** Currently, there is no evidence of the efficacy of nutritional supplementation in patients with COPD. Factors related to lack of response suggest a relationship with the degree of inflammation, including high levels of TNF alpha. Measuring inflammation markers may be useful to determine prognostic and adequate therapy. Treatment with anti-inflammatory cytokines or cytokine inhibitors are promising for the future.

Descritores – Doença pulmonar obstrutiva crônica. Transtornos nutricionais. Inflamação. Suplementação alimentar.

Key words – Pulmonary disease, chronic obstructive. Nutrition disorders. Inflammation. Supplementary feeding.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por limitação do fluxo aéreo não completamente reversível. Essa limitação ao fluxo aéreo é progressiva e está associada com resposta inflamatória anormal do pulmão a gases e partículas nocivas⁽¹⁾.

As manifestações clínicas da DPOC não estão restritas somente à inflamação pulmonar. É uma doença que, na verdade, está associada com alterações sistêmicas clinicamente significantes⁽²⁾. O aspecto sistêmico inclui estresse oxidativo e níveis elevados de mediadores inflamatórios e proteínas de fase aguda. Como em outras doenças inflamatórias, na DPOC ocorre também perda de peso, perda de massa muscular e depleção tecidual.

* Trabalho realizado na Universidade de Toronto, ON, Canadá.

1. Doutora em Pneumologia pela Unifesp/EPM. Pós-doutorado pela Universidade de Toronto. Título de especialista pela SBPT.

Endereço para correspondência – Ivone Martins Ferreira, 53 Abbott Ave., Toronto, ON, Canada, M6P 1H3. E-mail: ivoneferreira@hotmail.com

Recebido para publicação em 10/12/02. Aprovado, após revisão, em 5/2/03.

DIMENSÃO DO PROBLEMA

A DPOC está sendo reconhecida como um problema de saúde pública no mundo todo. Somente nos EUA já afeta mais de 17 milhões de pessoas e é responsável por mais de meio milhão de anos potenciais de vida perdidos⁽³⁾. Ela tem custo anual direto estimado acima de 18 milhões de dólares, além de impacto significativamente negativo na força de trabalho da população. Pela natureza progressiva e limitante, a DPOC interfere na capacidade de trabalho, levando a significativa perda de produtividade e renda. Recente estudo utilizou dados da Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição e estimou que, em 1994, a DPOC foi responsável pela perda de pelo menos 9,9 bilhões de dólares nos EUA⁽³⁾.

No Brasil, estima-se que pelo menos 7,5 milhões de pessoas sejam portadores de DPOC; embora não se tenham os dados econômicos recentes, os resultados certamente não são menos devastadores.

Ao contrário das doenças cardiovasculares que apresentaram decréscimo no número de mortes nos últimos anos, a mortalidade devida à DPOC continua aumentando. Estima-se que, em 2020, a DPOC será a quinta causa de DALY (*disability adjusted life year* = perda de anos de vida por causa de mortalidade prematura e anos vividos com doença, ajustado pela gravidade da doença) no mundo todo. A DPOC será precedida somente por doença cardíaca isquêmica, depressão, acidentes de trânsito e doença cardiovascular⁽¹⁾.

A desnutrição tem impacto bastante negativo no curso clínico do paciente com DPOC, uma vez que nutrição e ventilação estão intimamente relacionadas. Oxigênio e nutrientes são necessários e participam juntos no processo de respiração e fornecimento de energia para as atividades da vida diária.

Um número significativo de pacientes portadores de DPOC apresenta perda de peso involuntária no decorrer da doença. Os números variam de 20-30% em pacientes estáveis e chegam a atingir 50% nos internados com insuficiência respiratória⁽⁴⁾.

BAIXO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) – CONSEQÜÊNCIA OU CAUSA?

Existe ainda incerteza se a perda de peso é conseqüência da doença ou se na realidade é um fator de risco. Por décadas, pensou-se que a desnutrição era conseqüência inevitável da doença. Mais recentemente, estudos sugerem que indivíduos suscetíveis à DPOC parecem ser mais magros que os não suscetíveis.

Um estudo retrospectivo epidemiológico observacional encontrou que o risco de desenvolver DPOC em homens variou inversamente com o IMC inicial, mesmo após cor-

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
 TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa
 DALY – *Disability adjusted life year*
 IMC – Índice de massa corpórea
 VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo
 DEXA – *Dual X ray absorptiometry*
 CHO – Carboidrato
 V̇CO₂ – Produção de gás carbônico
 IGF-1 – Fator semelhante à insulina
 GH – Hormônio do crescimento
 ICH – Índice de creatinina - altura
 IFN-γ – Interferon
 NF-κB – Fator nuclear κB
 PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio
 REE – *Resting energy expenditure* (Gasto energético basal)

reção de outros fatores, incluindo tabagismo, idade, VEF₁, obesidade abdominal e educação. Porém, esse estudo apresenta duas limitações importantes: ele é retrospectivo e não incluiu um número suficiente de mulheres⁽⁵⁾.

Em animais, desnutrição tem sido associada com alterações enfisematosas do pulmão, possivelmente relacionadas com deficiência de antiproteases. Achados de enfisema, bronquiectasias e bolhas em mulher jovem com anorexia nervosa⁽⁶⁾ levantaram a hipótese do chamado “enfisema nutricional”. Entretanto, estudando 24 mulheres com anorexia nervosa, Pieters *et al.* refutaram essa hipótese, uma vez que as provas de função pulmonar foram normais. Capacidade de difusão estava normal, embora mais baixa em fumantes. É interessante notar que nesse estudo as pressões de músculos respiratórios estavam bastante comprometidas, com P_{imax} 59% do previsto e P_{Emax} 35% do previsto, além de aumento do volume residual (160% do predito)⁽⁷⁾.

CONSEQÜÊNCIAS DA DESNUTRIÇÃO

Vários estudos têm demonstrado associação entre desnutrição e prejuízo funcional em pacientes com DPOC⁽⁸⁻¹²⁾. Vários fatores podem contribuir para o prejuízo respiratório. A desnutrição prejudica o funcionamento normal do músculo esquelético, em presença ou ausência de doença pulmonar⁽⁸⁾. Desnutrição reduz a massa diafragmática e contribui para diminuição de força e resistência dos músculos respiratórios^(8,10). Em conseqüência, pacientes que perdem peso têm mais dispnéia, maior grau de alçapamento de ar e maior limitação ao exercício do que os com peso estável com um mesmo grau de obstrução⁽¹³⁾. Adicionalmente, a capacidade de difusão está, em geral, mais prejudicada⁽¹⁴⁾. À medida que a massa e função muscular diminuem, os músculos são mais exigidos no senti-

do de manter o trabalho da ventilação. Com o tempo, os músculos ficam menos eficientes por causa de fadiga. A falência respiratória, então, se torna comum à medida que a perda de peso progride.

Essas alterações não estão confinadas somente aos músculos respiratórios, já que as demais musculaturas esqueléticas são também afetadas, determinando diminuição de mobilidade e maior risco de queda. Adicionalmente, desnutrição tem correlação direta com osteoporose^(15,16).

A desnutrição também tem sido associada com maior suscetibilidade à infecção, em parte devido à diminuição da imunidade celular, redução de IgA secretória, diminuição da função macrófaga alveolar e aumento de colonização e aderência bacteriana nas vias aéreas superiores e inferiores⁽¹⁷⁾.

A qualidade de vida está definitivamente mais afetada nos indivíduos desnutridos⁽¹⁸⁾, que também apresentam taxa de mortalidade maior do que aqueles com estado nutricional adequado⁽¹²⁾. Baixo índice de massa corpórea e uso de oxigênio foram preditores independentes de redução de sobrevida em pacientes DPOC hipóxicos⁽⁹⁾.

COMPOSIÇÃO CORPORAL

Pacientes são considerados desnutridos quando apresentam < 90% do peso ideal⁽¹⁹⁾ ou relação peso/altura² menor que 20kg/m²⁽²⁰⁾.

Como peso e altura isolados não discriminam gordura e massa muscular ou massa magra, é importante avaliar a composição corporal através de outros métodos, como bioimpedância^(21,22) ou DEXA (*dual X-ray absorptiometry*)^(23,24). Estudos têm mostrado que redução em massa magra pode estar presente mesmo em pacientes com peso normal⁽²⁵⁾.

Avaliação da composição corporal pode ter benefícios adicionais, pois, através da verificação de onde a perda acontece, pode ter-se alguma idéia da patogênese da perda de peso. Por exemplo, a perda predominante de depósito de gordura pode representar um desequilíbrio por causa de ingestão inadequada – exemplo: saciedade precoce, dispnéia e fadiga; ou aumento do requerimento, pelo aumento de trabalho de ventilação⁽²⁶⁾.

Níveis elevados de citocinas têm efeito inflamatório importante na massa magra, assim como hipóxia crônica e uso de corticosteróides podem influenciar a composição corporal. Infelizmente, muitos pacientes se apresentam em estágio avançado da doença, fazendo a diferenciação clínica da etiologia da perda de peso muito difícil.

Evidências clássicas de que desnutrição é mais comum em pacientes com enfisema do que nos com bronquite crônica⁽¹¹⁾ foram ratificadas em recente estudo que incluiu medidas de composição corporal⁽²⁷⁾.

Pacientes com enfisema tiveram menor IMC, menor índice de massa magra e menor índice de gordura que pacientes com bronquite ou indivíduos normais⁽²⁷⁾. Mais tarde, esse mesmo grupo demonstrou que massa total e massa magra de extremidade eram menores em pacientes enfisematosos e bronquíticos crônicos do que nos controles, mas a massa magra central era menor somente em enfisema. Massa magra de extremidade foi mais baixa que o controle para ambos os grupos e função muscular foi comparável para ambos os grupos, mostrando que fraqueza muscular independe do subtipo de DPOC⁽²⁸⁾. Isso tem implicação clínica significativa, já que massa magra ou massa muscular estão definitivamente correlacionadas com capacidade de exercício em pacientes com DPOC⁽²⁹⁻³¹⁾.

Com relação à gordura, sabe-se agora que não é somente reservatório de energia, mas tem importante atuação em homeostase por produzir leptina. Este hormônio derivado de células adiposas parece representar um sinal aferente para o cérebro no mecanismo de *feedback* que regula massa gordurosa. Tem papel no metabolismo de lipídeos, na homeostase da glicose, aumenta a termogênese e parece ter efeito na imunidade mediada pela células T⁽³²⁾. Poucos dados foram publicados, mas tanto Takabatake *et al.*⁽³³⁾ como Schols *et al.*⁽³⁴⁾ encontraram níveis mais baixos de leptina em pacientes com DPOC, sem qualquer correlação com tumor de necrose tumoral.

ESTUDOS EM REPOSIÇÃO NUTRICIONAL

Uma vez que a presença de desnutrição é claramente desvantajosa para pacientes com DPOC, suporte nutricional tem sido sugerido como parte do tratamento. Embora alguns estudos mostrassem melhora de função respiratória e muscular, esses achados não constituem regra. Uma revisão extensa foi feita recentemente para responder à pergunta se o suporte nutricional melhora medidas antropométricas, função pulmonar, função muscular respiratória e periférica, capacidade de exercício e qualidade de vida⁽³⁵⁾. Estudos randomizados publicados em várias línguas foram identificados através de todas as fontes possíveis, incluindo Medline (desde 1966), Embase, Cinahl (desde 1982) e *Cochrane Airways Registry*. Além disso, foram incluídos também trabalhos apresentados em conferências internacionais na América do Norte e Europa, assim como *experts* da área de nutrição foram contactados no mundo inteiro, no sentido de localizar trabalhos ainda não publicados ou informações mais detalhadas dos trabalhos publicados. Um número total de 272 resumos foram encontrados e, após avaliação por dois revisores, esse número foi reduzido para 55 publicações ($k = 0,89$; IC95% 0,82-0,96). Após cuidadosa revisão, 21 estudos foram incluídos.

Quatro publicações estudaram os efeitos imediatos da alimentação com proporção diferente de carboidrato (CHO) ou gordura no metabolismo e na capacidade de exercício⁽³⁶⁻³⁹⁾. Em geral, a dieta com alto conteúdo de CHO resultou em aumento do quociente respiratório e da produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$), com conseqüente redução da capacidade de exercício. O aumento do requerimento ventilatório foi maior seguindo ingestão de CHO do que com gordura. Esses estudos tiveram resultados semelhantes aos três que estudaram efeitos de reposição por período curto (< duas semanas)⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. O aumento do $\dot{V}CO_2$ pode agravar pacientes em falência respiratória, mas em estáveis o efeito é pequeno, de pouca importância clínica. É importante destacar que um estudo publicado mais

recentemente não encontrou diferença em capacidade de exercício e que, embora um alto conteúdo de carboidrato na dieta tenha determinado aumento do quociente respiratório, a dispnéia foi significativamente maior quando os pacientes receberam alto conteúdo de gordura⁽⁴³⁾.

De maior significância são os estudos com reposição nutricional maior que duas semanas. Um total de 10 publicações verificou os efeitos de reposição nutricional em DPOC. Um resumo dos 10 estudos randomizados é mostrado no Quadro 1.

Somente oito publicações puderam ser incluídas na metanálise, uma vez que dados importantes não foram obtidos dos autores⁽⁴⁴⁾. Um dos trabalhos incluídos⁽⁴⁵⁾ foi analisado como sendo duas publicações, uma vez que es-

QUADRO 1
Resumo dos estudos randomizados que examinaram os efeitos de reposição nutricional por mais de duas semanas

Estudos	Estado nutricional/local	Via/quantidade/duração	Resultados	Escore de qualidade ⁽⁶⁹⁾
Lewis <i>et al.</i> ⁽⁷⁰⁾ 1987	Malnutridos/ambulatoriais	500-1.000kcal/dia/oral/8 sem	Dif. não foi significativa em peso, CMB, prega tricipital, PFT, força músculos respiratórios.	1
Knowles <i>et al.</i> ⁽⁷¹⁾ 1988	Nutridos e malnutridos/ambulatoriais	Aumento calorias de 18-26%/oral/8 semanas	Sem alteração em CMB ou prega tricipital, ganho de peso, mas retornou ao basal quando parou reposição.	2
Efthimiou <i>et al.</i> ⁽⁷²⁾ 1988	Malnutridos/ambulatoriais	640-1.280kcal/dia/oral/12 semanas	Aumento de peso, prega tricipital, CMB, força músculo respiratório e bem-estar. Perda de peso ocorreu após término da suplementação.	1
Whittaker <i>et al.</i> ⁽⁷³⁾ 1989 (Ryan <i>et al.</i> 1993) ⁽⁷⁴⁾ – mesmo estudo	Malnutridos/hospitalizados	1.000kcal/dia/tubo nasoenteral/16 dias	Aumento PEmax, sem alteração em Plmax e função do adutor do polegar. Ryan: aumento de peso.	4
Otte <i>et al.</i> ⁽⁷⁵⁾ 1989	Malnutridos/ambulatoriais	400kcal/dia/oral/13 semanas	Aumento em peso e soma pregas cutâneas, sem alteração em PFP, escore de dispnéia ou bem-estar.	4
Fuenzalida <i>et al.</i> ⁽⁷⁶⁾ 1990	Malnutridos/hospitalizados/seguidos ambulatorialmente	1.080kcal/oral/21 d hospital/21 ambulatorial	Aumento em contagem de linfócito, reatividade cutânea, prega tricipital e CMB. Ganho de peso ocorreu nos dois grupos.	1
DeLetter (DeLetter, M.C. unpublished data) 1991	Malnutridos/ambulatoriais	1 lata (355kcal)/dia/oral/9 semanas	Aumento no peso, prega tricipital e gordura. Sem alteração em PFP ou caminhada de 6 min.	2
Rogers <i>et al.</i> ⁽⁴⁶⁾ 1992*	Malnutridos/hospitalizados	1,7 REE kcal/d/oral/4 semanas	Aumento de peso, PEmax, <i>handgrip</i> e distância caminhada.	2
Vargas <i>et al.</i> ⁽⁴⁷⁾ 1995*	Nutridos/ambulatoriais	1.000kcal/dia/oral/3 meses + treinamento MI	Sem alterações em antropometria e força de músculos respiratórios.	1
Schols <i>et al.</i> ⁽⁴⁵⁾ 1995	Malnutridos e nutridos/ambulatoriais	420kcal/d/oral/8 semanas	Aumento no peso, massa livre de gordura, Plmax, sem alteração em distância caminhada.	2

PFP = prova de função pulmonar, CMB = circunferência muscular do braço, * = não incluídos na metanálise.

tudou pacientes nutridos e desnutridos. Os dois trabalhos excluídos da metanálise não mudariam os resultados obtidos, uma vez que um estudo mostrou resultado positivo e o outro, resultado negativo^(46,47). Nenhum trabalho randomizado significativo foi publicado recentemente após esta revisão.

Na metanálise foram verificados os efeitos da reposição nutricional sobre o peso, circunferência muscular do braço, tríceps, caminhada de seis minutos, VEF₁, P_{imax} e P_{Emax}⁽⁴⁸⁾. O efeito do tratamento foi extremamente pequeno, com valores reais mínimos para serem clinicamente relevantes. Os 95% de intervalo de confiança para todas as variáveis incluiu zero. Para todas as variáveis medidas o efeito foi homogêneo, mostrando que o resultado da intervenção nutricional foi consistente através dos estudos, independente da duração e da quantidade reposta⁽⁴⁸⁾. Infelizmente, dados de avaliação de massa muscular magra e de qualidade de vida não foram estudados na maioria dos estudos e não puderam ser incluídos na metanálise. Sem dúvida, essas variáveis são muito importantes e devem ser incluídas em futuras pesquisas no assunto.

Esses resultados são, provavelmente, desapontadores para o clínico que está em contato direto com o paciente e que, certamente, pode apreciar os benefícios e a alegria que o aumento de peso podem causar. Parece claro que, quando o paciente responde ao tratamento nutricional, o prognóstico melhora. Nossa tarefa, talvez, esteja em identificar os pacientes que responderão à terapia.

ESTUDOS COM ESTERÓIDES ANABÓLICOS E HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Somente dois estudos randomizados foram publicados avaliando os efeitos de esteróides anabólicos, em associação a um programa de reabilitação pulmonar. No estudo publicado por Schols *et al.*, o ganho de peso foi similar entre o grupo que recebeu nutrição e o grupo que recebeu nutrição associado com esteróide anabólico, sendo que os pacientes desnutridos tiveram maior ganho de peso. Os pacientes que receberam tratamento combinado tiveram maior aumento de massa magra, enquanto os que receberam somente nutrição tiveram maior aumento de gordura. O aumento de força muscular respiratória foi significativo no grupo de terapia combinada, mas não diferiu do grupo que recebeu somente nutrição⁽⁴⁵⁾.

Em estudo realizado no Brasil com pacientes desnutridos e com baixa força muscular respiratória, os que receberam esteróide anabólico durante 27 semanas ganharam peso e aumentaram a massa muscular magra, medido tanto pela circunferência muscular do braço, como pela DEXA, comparado com placebo. O aumento da força de músculos respiratórios foi significativo nos dois grupos, sem diferença entre estes⁽²³⁾.

Estudos com hormônio do crescimento têm sido desapontadores; somente um estudo randomizado foi publicado e, certamente, demonstrou aumento de massa magra, mas sem efeito em músculo respiratório ou capacidade de exercício⁽⁴⁹⁾. Além disso, tem maiores possibilidades de efeitos colaterais e é somente disponível para uso injetável. Um estudo multicêntrico com derivados IGF-1 está sendo realizado no Canadá e parece promissor.

MECANISMO DE PERDA DE PESO E DEGRADAÇÃO MUSCULAR

É provável que a perda de peso no DPOC resulte tanto da falência da resposta adaptativa à desnutrição, como de ingestão inadequada para determinada demanda. Nos estudos com reposição nutricional acima de duas semanas, entretanto, a quantidade de calorias ingerida parece ter sido adequada, como estimado pela equação de Moore-Angelilo⁽³⁵⁾.

Outras explicações incluem hipermetabolismo⁽⁵⁰⁾, termogênese induzida por dieta, hipóxia tecidual⁽⁵¹⁾ e uso de corticosteróides⁽⁵²⁾. Pode também estar relacionado com desequilíbrio entre degradação e reposição de proteína, bem como alterações nos níveis de hormônios, como insulina, hormônio do crescimento, testosterona e glicocorticóides.

Alterações hormonais estão intimamente relacionadas com *turnover* de proteína. Insulina, hormônio do crescimento (GH), fator semelhante à insulina (IGFs) e hormônios anabólicos promovem a síntese de proteína, enquanto glicocorticóide favorece proteinólise, especialmente no tecido muscular. Na ausência de jejum, insulina normalmente suprime a quebra de proteína. GH também aumenta massa magra e promove balanço nitrogenado positivo, assim como quebra da massa gordurosa. Algumas evidências sugerem que pode haver resistência ao GH em condições de catabolismo, como ocorre na inflamação. Jejum e estado de catabolismo estão associados com diminuição de receptor de GH, redução de expressão do gene IGF-1 e baixo nível de proteína ligadora de IGF-1⁽²⁾.

A infusão de interleucina-1 e TNF-alfa em animais resulta em diminuição dos níveis de IGF-1 e síntese de proteína e a capacidade estimuladora de proteína do IGF-1 é inibida quando mioblastos são expostos a TNF-alfa⁽²⁾.

Estudos têm sugerido relação entre perda de peso e contribuição da resposta sistêmica catabólica semelhante à síndrome caquética encontrada na falência cardíaca e na fibrose cística.

Vários estudos têm demonstrado níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF) em pacientes portadores de DPOC⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Níveis circulantes de TNF-alfa, interleucina-6 e receptores solúveis foram significativamente mais altos em pacientes portadores de DPOC com IMC abaixo de 20kg/

m² ou baixo índice de creatinina – ICH (< 80% do predito) do que em pacientes com IMC e ICH normais⁽⁵⁶⁾.

Estudando os efeitos diretos de TNF-alfa em células esqueléticas diferenciadas, Li e Reid demonstraram a ocorrência de redução do conteúdo total de proteína e perda da cadeia pesada adulta de miosina⁽⁵⁷⁾. Essas alterações foram evidentes em concentrações semelhantes àquelas encontrada em DPOC.

Hipóxia crônica também poderia potencializar a perda de peso por aumentar a produção de citocinas. Hipóxia aumenta a liberação de interleucina-1 e TNF-alfa em macrófago alveolar humano, quando estudados *in vitro*. Isso sugere que o processo inflamatório pode ser estimulado ou agravado pela hipóxia tecidual comum no enfisema grave.

Os achados de Pitsiou *et al.* vieram ao encontro dessa hipótese. Eles compararam níveis de TNF entre pacientes predominantemente enfisematosos (*pink puffers*) e predominantemente bronquíticos (*blue boater*) e encontraram TNF duas vezes mais elevado no primeiro grupo. O grupo enfisematoso apresentava ainda maior hipóxia tecidual, menor capacidade de difusão, os pacientes eram significativamente hipermetabólicos comparados com bronquíticos e tinham IMC significativamente mais baixo⁽⁵⁸⁾.

Estudos sugerem que TNF-alfa e interferon IFN- γ afetam a regulação muscular durante duas fases: pela inibição da formação de novas miofibras e pela degeneração de novos miotúbulos formados e pela inabilidade de reparação de musculatura esquelética lesada⁽²⁾. Outro estudo realizado por Reid *et al.* demonstrou que TNF-alfa compromete também a função contrátil, tanto do diafragma como dos membros, de maneira similar. Isso ocorre, provavelmente, por bloquear a resposta do miofilamento muscular à atuação do cálcio⁽⁵⁹⁾.

Existe ainda a hipótese de que citocinas inflamatórias podem contribuir para degradação muscular através de inibição de diferenciação miogênica através do fator nuclear kB (NF-kB)^(60,61).

Para complicar ainda mais, o uso crônico de corticosteróides no tratamento da DPOC está associado com fraqueza e perda de massa muscular. Glicocorticóides estimulam a proteinólise e inibem a síntese protéica e transporte de aminoácido para dentro de células musculares.

Outro caminho que pode contribuir para a redução de massa muscular é a apoptose ou morte celular programada, já que inflamação crônica pode ser um importante gatilho para degradação muscular. Recente estudo encontrou que o número de células apoptóticas em biópsias aumentou progressivamente quando se compararam indivíduos normais ativos, normais inativos, DPOC com massa corpórea normal e DPOC com baixo IMC. Havia ainda correlação inversa entre índice de massa corpórea e grau de apoptose⁽⁶²⁾. Esses achados são extremamente exci-

tantes, mas, infelizmente, os autores utilizaram somente o IMC, sem avaliação direta da composição corporal. Além disso, o grupo controle era mais jovem que o grupo de DPOC, o que pode ter influenciado os resultados⁽⁶³⁾. De qualquer maneira, este é um assunto muito interessante, que somente agora começou a ser investigado e precisa ser estudado mais profundamente.

POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA AUSÊNCIA DE RESPOSTA A TERAPIA NUTRICIONAL

Entender os fatores que determinam a resposta à terapia nutricional é fundamental, uma vez que a resposta é um indicador crítico. Pacientes que respondem ao tratamento têm mortalidade mais baixa que os não respondedores⁽⁶⁴⁾.

Schols *et al.* estudaram as implicações prognósticas do peso corporal em DPOC, construindo duas curvas de sobrevivência. A primeira foi um estudo retrospectivo de 400 pacientes submetidos a reabilitação, sem suplementação nutricional. Eles encontraram que baixo IMC, idade e PaO₂ foram fatores preditivos independentes de mortalidade, à semelhança de outros estudos. Quando o IMC era menor que 25kg/m², a mortalidade estava aumentada. A segunda curva de sobrevivência foi uma análise *post hoc* do estudo prospectivo em que pacientes receberam nutrição ou esteróide anabólico. Nesses indivíduos, ganho de peso maior de dois quilos em oito semanas, em pacientes desnutridos ou não, assim como aumento da P_{imax}, foram significativos fatores preditivos de sobrevivência⁽⁶⁴⁾.

O problema com que nos deparamos, então, é identificar definitivamente um tratamento que influencie positivamente a massa magra (muscular).

No sentido de determinar os fatores relacionados ou preditivos da resposta à terapia nutricional, Creutzberg *et al.* estudaram um grupo de pacientes submetidos a reabilitação. Foram medidos REE, função pulmonar, níveis de citocinas, marcadores sistêmicos de inflamação e composição corporal. Pacientes receberam 500 a 750 calorias adicionais por oito semanas e, ao final deste período, os autores dividiram os grupos baseados no ganho de peso. Dezenove em 24 pacientes apresentaram 2% de resposta e 15, 5% ou mais de ganho de peso. Usando regressão linear, a ausência de resposta à terapia estava associada com idade avançada, relativa anorexia e resposta inflamatória sistêmica elevada⁽⁶⁵⁾.

Em pacientes com caquexia pulmonar, possível ligação citocina-leptina pode estar relacionada com resposta pobre ao suporte nutricional. Esses estudos sugerem que a resposta à suplementação nutricional está relacionada com o grau de inflamação e que a medida dos marcadores desta pode ser útil na determinação do prognóstico e da resposta à terapia.

O QUE FAZER PRA RESOLVER O PROBLEMA? DIREÇÕES PARA O FUTURO

A suplementação nutricional é possível, principalmente em pacientes envolvidos em reabilitação, em que se pode controlar a ingestão calórica. É também possível promover ganho de peso com a participação em um programa de exercício, especialmente quando se inclui treinamento de musculatura de extremidades. Suporte nutricional sozinho talvez não seja suficiente para promover substancial ganho de peso e de massa muscular em oposição a ganho de gordura⁽⁴⁴⁾.

Recente estudo com acetato de magesrol, um derivado progestacional estimulante de apetite, foi eficiente em estimular ganho de peso, mas, uma vez mais, o ganho de peso ocorreu à custa de gordura. Não houve melhora em força de músculos respiratórios e distância caminhada em seis minutos na verdade diminuiu no grupo tratado, assim como os níveis séricos de testosterona⁽⁶⁶⁾. Mas, sem dúvida, é sempre interessante poder considerar os estimulantes de apetite como mais uma opção de tratamento.

Esteróides anabólicos podem ser úteis em determinados casos, pela influência em receptor anabólico de proteína e inibição do catabolismo pelos glicocorticóides. Eles podem ser úteis especialmente em indivíduos com diminuição de níveis de testosterona, o que frequentemente acontece em doenças crônicas como DPOC.

Pesquisas têm demonstrado que a DPOC é caracterizada por distúrbios metabólicos complexos. Mais estudos são necessários para esclarecer a complexidade das alterações metabólicas relacionadas com inflamação, hipóxia, hipercapnia e deprivação energética.

Fatores diferentes podem estar contribuindo para alteração muscular em DPOC e a relativa participação de cada fator pode ser diferente em cada paciente, assim como em diferentes tipos de músculos. Pela importância da função muscular em morbidade e qualidade de vida, o tratamento provavelmente deverá ser baseado numa caracterização mais adequada do paciente. Essa caracterização precisa incluir, no mínimo, além do IMC, avaliação da composição corporal e da função muscular esquelética e respiratória. É possível que a terapia nutricional tenha que ser mais individualizada e direcionada aos fatores causais.

No futuro, citocinas ou inibidores de citocinas talvez possam ser mais vantajosos que os corticosteróides no tratamento da DPOC⁽⁶⁷⁾. Novas terapias talvez incluam anticorpos anti-TNF, à semelhança dos estudos com colite crônica e artrite reumatóide, em que o tratamento tem produzido resposta significativa em termos de redução de inflamação, sintomas e melhora da qualidade de vida, mesmo em pacientes não responsivos aos corticosteróides⁽⁶⁸⁾.

Outra possibilidade seria o uso de citocinas antiinflamatórias, como IL-10, já que é um inibidor do TNF-alfa e

quimoquinas, assim como também de certas metaproteínas, como o MM-9, que pode estar envolvido na destruição da elastina do parênquima pulmonar. No momento, entretanto, é somente disponível injetável e tem efeitos hematológicos indesejáveis⁽⁶⁸⁾.

É possível ainda que a inibição direta do NF-κB através de novas terapias possa reduzir a degradação muscular associada com caquexia⁽²⁾.

Enfim, existe esperança de que novas terapias vão ajudar-nos a vencer esta batalha.

AGRADECIMENTOS

Aos Doutores Andrea D. Furlan e Carlos Alberto de Castro Pereira, por revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins, Hurd SS. 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. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127S-30S.
3. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:704-7.
4. Donahoe M, Rogers RM. Nutritional assessment and support in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990;11:487-504.
5. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002;121:370-6.
6. Cook VJ, Coxson HO, Mason AG, Bai TR. Bullae, bronchiectasis and nutritional emphysema in severe anorexia nervosa. *Can Respir J* 2001; 8:361-5.
7. Pieters T, Boland B, Beguin C, Veriter C, Stanescu D, Frans A, et al. Lung function study and diffusion capacity in anorexia nervosa. *J Intern Med* 2000;248:137-42.
8. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:5-8.
9. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
10. Lewis MI, Belman MJ. Nutrition and the respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9:337-48.
11. Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, Gottlieb GP, Dauber JH, Van Thiel DH, et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983;83:17-22.
12. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-8.
13. Sahebajami H, Doers JT, Render ML, Bond TL. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993;94:469-74.
14. Sahebajami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:886-90.

15. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1079-84.
16. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121:609-20.
17. Lewis MI. Nutrition and chronic obstructive disease: a clinical overview. In: Bach JR, editor. *Pulmonary rehabilitation: the obstructive and paralytic condition*. Philadelphia, P.A.: Henley & Belfus/Mosby, 1996;157-71.
18. Mostert R, Goris A, Welting-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.
19. Metropolitan Life Insurance Company. New weight standards for men and women. *Stat Bull Metrop Life Found* 1983;64:1-4.
20. World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Geneva; 1990. (Technical report series, n. 797, p. 69-74.
21. Baarends EM, Marken Lichtenbelt WD, Wouters EF, Schols AM. Body-water compartments measured by bio-electrical impedance spectroscopy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1998;17:15-22.
22. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991;53:421-4.
23. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114:19-28.
24. Engelen MP, Schols AM, Heidendal GA, Wouters EF. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1298-303.
25. 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.
26. Berry JK, Baum CL. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease: adding insult to injury. *AACN Clin Issues* 2001;12:210-9.
27. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999;18:275-80.
28. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:733-8.
29. 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.
30. Palange P, Forte S, Felli A, Carlone S. Nutritional status and exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:543-5.
31. Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P, Serra P, Carlone S. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107:1206-12.
32. Wouters EF. Nutrition and metabolism in COPD. *Chest* 2000;117: 274S-80S.
33. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1215-9.
34. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1220-6.
35. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview. *Chest* 2001;119:353-63.
36. Brown SE, Nagendran RC, McHugh JW, Stansbury DW, Fischer CE, Light RW. Effects of a large carbohydrate load on walking performance in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:960-2.
37. Efthimiou J, Mounsey PJ, Benson DN, Madgwick R, Coles SJ, Benson MK. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47:451-6.
38. Akrabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, Ferguson PW. Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Nutrition* 1996;12:260-5.
39. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, McArthur DL, Brown SE, Light RW. Effects of high and low carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest* 1991;100: 792-5.
40. Goldstein SA, Thomashow BM, Kvetan V, Askanazi J, Kinney JM, Elwyn DH. Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:636-44.
41. Goldstein SA, Askanazi J, Elwyn DH, Thomashow B, Milic-Emili J, Kvetan V, et al. Submaximal exercise in emphysema and malnutrition at two levels of carbohydrate and fat intake. *J Appl Physiol* 1989;67: 1048-55.
42. Angelillo VA, Bedi S, Durfee D. Effects of low and high carbohydrate feeding in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1985;103:883-5.
43. Vermeeren MA, Wouters EF, Nelissen LH, Van Lier A, Hofman Z, Schols AM. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:295-301.
44. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-8.
45. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Plummers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1268-74.
46. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1511-7.
47. Vargas MD, Puig A, Pia de La Mazza C. Pacientes con limitacion cronica al flujo aereo: efectos del entrenamiento muscular respiratorio con valvula de carga umbral construida con tecnologia apropiada, asociada a apoyo nutricional. *Rev Med Chil* 1995;123:1225-34.
48. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein S. Nutritional supplementation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD000998.
49. Burdet L, Murali 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.
50. Schols AM. TNF-alpha and hypermetabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999;18:255-7.
51. Donahoe M, Rogers RM, Cottrell JJ. Is loss of body weight in chronic obstructive pulmonary disease patients with emphysema secondary to low tissue oxygenation? *Respiration* 1992;59(Suppl 2):33-9.
52. Donahoe M, Rogers RM. Mechanisms of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:522-9.
53. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1453-5.

54. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
55. Schols AM, Buurman WA, Staal Van Den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:819-24.
56. Eid AA, Lonescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414-8.
57. Li YP, Reid MB. Effect of tumor necrosis factor-alpha on skeletal muscle metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:483-7.
58. Pitsiou G, Kyriazis G, Hatzizi O, Argyropoulou P, Mavrofridis E, Patakas D. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:594-8.
59. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:479-84.
60. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J* 2001;15:1169-80.
61. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Van Der Velden JL, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenesis through redox-dependent and -independent pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C714-C21.
62. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:485-9.
63. Lewis MI. Apoptosis as a potential mechanism of muscle cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:434-6.
64. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
65. Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745-52.
66. Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, Casaburi R. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002;121:1070-8.
67. De Boer WL. Cytokines and therapy in COPD: a promising combination? *Chest* 2002;121:209S-18S.
68. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *Eur Respir J* 2001;18:67s-77s.
69. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
70. Lewis MI, Belman MJ, Dorr-Uyemura L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1062-8.
71. Knowles JB, Fairbairn MS, Wiggs BJ, Chan-Yan C, Pardy RL. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest* 1988;93:977-83.
72. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1075-82.
73. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:283-8.
74. Ryan CF, Road JD, Buckley PA, Ross C, Whittaker JS. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;103:1038-44.
75. Otte KE, Ahlburg P, D'Amore F, Stellfeld M. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:152-6.
76. Fuenzalida CE, Petty TL, Jones ML, Jarrett S, Harbeck RJ, Terry RW, Hambidge KM. The immune response to short-term nutritional intervention in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:49-56.