

Terapias anabólicas e moduladores hormonais na doença pulmonar obstrutiva crônica: evidências atuais e perspectivas futuras.

Anabolic therapies and hormonal modulators in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives.

Pedro Augusto Zaiats¹
Fernanda Martins Zaiats²

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta importantes repercussões sistêmicas além do comprometimento respiratório, destacando-se sarcopenia, perda de massa muscular, caquexia e redução da capacidade funcional, condições associadas ao aumento da morbimortalidade, pior prognóstico e diminuição da qualidade de vida. Nesse contexto, terapias anabólicas têm sido investigadas como estratégia adjuvante para minimizar o catabolismo muscular e melhorar parâmetros funcionais e nutricionais nesses pacientes. Entre as abordagens estudadas incluem-se testosterona, oxandrolona, nandrolona, moduladores seletivos do receptor androgênico (SARMs) e agentes orexígenos, como o acetato de megestrol, frequentemente associados à reabilitação pulmonar e suporte nutricional. Estudos clínicos demonstram

¹Pedro Augusto Zaiats Júnior – Physician (MD), Universidade do Planalto Catarinense – Lages, SC, Brazil

²Fernanda Martins Zaiats – Physician (MD), Universidade de Passo Fundo – Passo Fundo, RS, Brazil

Corresponding Author: Pedro Augusto Zaiats Júnior -Rua Coronel Lica Ramos 650 Sagrado Coração de Jesus – Lages-SC - Phone: +55 (49) 99107-1343

Conflict of Interest: None declared.

benefícios variáveis sobre massa magra, ganho ponderal, força muscular e tolerância ao exercício, especialmente em pacientes com sarcopenia ou desnutrição. Entretanto, persistem limitações relacionadas ao pequeno tamanho amostral, curta duração dos estudos e escassez de dados sobre segurança cardiovascular e desfechos em longo prazo. Esta revisão narrativa sintetiza as principais evidências clínicas envolvendo terapias anabólicas na DPOC, discutindo seus potenciais benefícios, limitações e perspectivas terapêuticas futuras.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica; testosterona; oxandrolona; nandrolona; sarcopenia; caquexia.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) presents significant systemic repercussions beyond respiratory impairment, notably sarcopenia, muscle mass loss, cachexia, and reduced functional capacity—conditions associated with increased morbidity and mortality, worse prognosis, and decreased quality of life. In this context, anabolic therapies have been investigated as an adjuvant strategy to minimize muscle catabolism and improve functional and nutritional parameters in these patients. Approaches studied include testosterone, oxandrolone, nandrolone, selective androgen receptor modulators (SARMs), and orexigenic agents such as megestrol acetate, frequently combined with pulmonary rehabilitation and nutritional support. Clinical studies demonstrate varying benefits on lean mass, weight gain, muscle strength, and exercise tolerance, particularly in patients with sarcopenia or malnutrition. However, limitations persist regarding small sample sizes, short study durations, and a scarcity of data on cardiovascular safety and long-term outcomes. This narrative review synthesizes the main clinical evidence involving anabolic therapies in COPD, discussing their potential benefits, limitations, and future therapeutic perspectives.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; testosterone; oxandrolone; nandrolone; sarcopenia; cachexia.

1. Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória heterogênea, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação crônica do fluxo aéreo decorrente de alterações nas vias aéreas e no

parênquima pulmonar, geralmente associadas à exposição prolongada a partículas e gases nocivos. Atualmente, a DPOC é reconhecida não apenas como uma doença pulmonar, mas como uma condição sistêmica complexa, associada a múltiplas manifestações extrapulmonares que influenciam negativamente a evolução clínica, a capacidade funcional e a mortalidade dos pacientes (1,2).

Entre as principais manifestações sistêmicas da DPOC destacam-se a perda de peso, redução da massa muscular esquelética, sarcopenia, caquexia, osteoporose, intolerância ao exercício e alterações metabólicas e hormonais. A disfunção muscular periférica constitui uma das complicações mais relevantes da doença, estando associada à redução da força muscular, menor capacidade de exercício, maior risco de hospitalizações e pior prognóstico. Esses fenômenos resultam da interação entre inflamação sistêmica crônica, estresse oxidativo, hipóxia, inatividade física, desnutrição e aumento da degradação proteica muscular, favorecendo um estado persistente de desequilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos (2–4).

A perda de massa muscular na DPOC apresenta origem multifatorial, envolvendo ativação de vias proteolíticas, principalmente o sistema ubiquitina-proteassoma, aumento da apoptose muscular, disfunção mitocondrial e redução da capacidade regenerativa do músculo esquelético. Além disso, alterações endócrinas são frequentemente observadas, incluindo redução dos níveis de testosterona, comprometimento do eixo hormônio do crescimento–fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (GH–IGF-1), resistência anabólica e alterações no metabolismo da vitamina D. Essas alterações hormonais podem contribuir para a progressão da sarcopenia, redução da força muscular e menor resposta aos programas convencionais de reabilitação pulmonar (5-6).

A identificação desses mecanismos levou ao interesse crescente por estratégias terapêuticas capazes de modular o metabolismo muscular e restaurar o equilíbrio anabólico. Nesse contexto, diferentes terapias hormonais e agentes anabólicos passaram a ser investigados como tratamentos adjuvantes na DPOC, incluindo reposição de testosterona em pacientes com hipogonadismo, esteroides anabolizantes como nandrolona, moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMs), hormônio do crescimento recombinante, secretagogos do GH, agonistas do receptor de grelina e agentes estimuladores do apetite, como o acetato de megestrol (7).

Estudos clínicos envolvendo testosterona e outros agentes anabólicos demonstraram potencial para aumento da massa livre de gordura, melhora do balanço

nitrogenado e modificação favorável da composição corporal em pacientes com DPOC e perda muscular. Entretanto, os efeitos sobre força muscular, desempenho físico, tolerância ao exercício, exacerbações e mortalidade permanecem menos estabelecidos. Dessa forma, embora essas terapias apresentem resultados biologicamente promissores, sua aplicação clínica ainda requer seleção adequada dos pacientes e avaliação cuidadosa dos potenciais riscos cardiovasculares, metabólicos e endócrinos associados ao uso prolongado (8-9).

Mais recentemente, o desenvolvimento de moduladores do eixo GH-IGF-1 e agonistas do receptor de grelina ampliou as possibilidades terapêuticas para condições caracterizadas por perda muscular e estados catabólicos. Compostos como anamorelina demonstraram capacidade de aumentar o apetite, elevar níveis de IGF-1 e promover ganho de massa magra em pacientes com caquexia associada ao câncer, embora a tradução desses efeitos em benefícios funcionais permaneça limitada. Da mesma forma, o uso de hormônio do crescimento e secretagogos do GH em doenças crônicas continua sendo investigado, principalmente devido ao potencial de estimular síntese proteica e regeneração muscular (10).

Apesar do avanço no conhecimento fisiopatológico da perda muscular associada à DPOC, ainda não existe consenso sobre o uso rotineiro de terapias anabólicas na prática clínica. As principais limitações incluem heterogeneidade dos estudos, pequenas amostras, curta duração dos ensaios clínicos, ausência de desfechos funcionais robustos e preocupações relacionadas à segurança em longo prazo. Assim, novas pesquisas são necessárias para determinar quais pacientes podem obter maior benefício dessas intervenções e quais estratégias apresentam melhor relação risco-benefício (11-12).

Diante desse cenário, o presente artigo tem como objetivo revisar as principais evidências científicas relacionadas às terapias anabólicas e aos moduladores hormonais na DPOC, abordando seus mecanismos fisiopatológicos, aplicações clínicas, resultados dos principais estudos, limitações atuais e perspectivas futuras para o tratamento da perda muscular e da deterioração funcional associadas à doença.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e discutir as principais evidências científicas disponíveis sobre o uso de terapias anabólicas e moduladores hormonais na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), abordando os mecanismos

fisiopatológicos envolvidos, os resultados dos principais estudos clínicos, o perfil de segurança e as perspectivas futuras dessas estratégias terapêuticas.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library e Google Scholar, considerando publicações disponíveis até junho de 2026. Foram incluídos artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, abrangendo estudos clínicos, ensaios randomizados, estudos experimentais, revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas, consensos de especialistas e diretrizes clínicas relacionadas ao tema.

Foram utilizados os seguintes descritores e seus correspondentes em inglês: “Chronic obstructive pulmonary disease”, “COPD”, “muscle wasting”, “sarcopenia”, “cachexia”, “skeletal muscle dysfunction”, “anabolic therapy”, “anabolic steroids”, “testosterone”, “nandrolone”, “selective androgen receptor modulators”, “SARMs”, “growth hormone”, “growth hormone-IGF-1 axis”, “growth hormone secretagogues”, “ghrelin receptor agonists”, “anamorelin”, “megestrol acetate”, “hormonal modulation” e “body composition”. Os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR, de acordo com as estratégias específicas de cada base de dados.

Foram considerados elegíveis estudos que avaliaram os efeitos de terapias anabólicas ou moduladores hormonais em indivíduos com DPOC, especialmente aqueles relacionados à preservação ou recuperação da massa muscular, composição corporal, força muscular, capacidade funcional, metabolismo proteico, desempenho físico, qualidade de vida e desfechos clínicos. Foram incluídos trabalhos envolvendo testosterona e outros andrógenos anabólicos, moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMs), hormônio do crescimento recombinante, secretagogos do hormônio do crescimento, moduladores do eixo GH-IGF-1, agonistas do receptor de grelina, como a anamorelina, além de agentes orexígenos e moduladores metabólicos, incluindo o acetato de megestrol.

Foram excluídos estudos sem relação direta com a DPOC, relatos de caso isolados, publicações duplicadas, estudos sem acesso ao texto completo, trabalhos exclusivamente pediátricos e artigos cujo objetivo principal não estivesse relacionado à modulação anabólica, hormonal ou metabólica da perda muscular associada à doença.

A seleção das publicações foi realizada inicialmente pela análise dos títulos e resumos, seguida pela avaliação dos textos completos dos estudos potencialmente relevantes. A inclusão final considerou a qualidade metodológica, relevância clínica, atualidade dos dados e contribuição científica para a compreensão dos mecanismos

envolvidos na perda muscular e nas estratégias terapêuticas destinadas à recuperação anabólica em pacientes com DPOC.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi aplicado protocolo sistemático de seleção dos estudos, nem realizada análise quantitativa dos resultados ou metanálise. A literatura selecionada foi analisada de forma crítica e interpretativa, permitindo integrar evidências provenientes de diferentes modelos de investigação e construir uma visão abrangente sobre o papel das terapias anabólicas e dos moduladores hormonais na DPOC.

Os estudos foram organizados em categorias temáticas envolvendo a fisiopatologia da perda muscular e da caquexia na DPOC, alterações inflamatórias e metabólicas associadas ao catabolismo muscular, disfunções hormonais, terapias androgênicas, moduladores do receptor de andrógeno, intervenções relacionadas ao eixo GH-IGF-1, agonistas da grelina, agentes orexígenos, aspectos de segurança e perspectivas futuras.

Por utilizar exclusivamente informações provenientes de literatura científica previamente publicada, sem recrutamento de participantes, coleta de dados primários ou acesso a informações identificáveis de pacientes, este estudo dispensa apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as normas vigentes aplicáveis às revisões bibliográficas.

3. Fisiopatologia da perda muscular na DPOC

A perda de massa e função muscular é uma das manifestações extrapulmonares mais importantes da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estando associada à redução da capacidade funcional, pior qualidade de vida, maior frequência de hospitalizações e aumento da mortalidade. Sua fisiopatologia é multifatorial e resulta da interação entre inflamação sistêmica persistente, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inatividade física, alterações nutricionais e desequilíbrios hormonais, os quais comprometem o equilíbrio entre síntese e degradação proteica do músculo esquelético. (13-15) A compreensão desses mecanismos é essencial para fundamentar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à preservação ou recuperação da massa muscular na DPOC.

3.1 Inflamação sistêmica e estresse oxidativo

A inflamação sistêmica crônica constitui um dos principais mecanismos envolvidos na perda muscular da DPOC. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 β (IL-1 β), promovem ativação de vias catabólicas, especialmente do sistema ubiquitina-proteassoma e dos fatores de transcrição NF- κ B e FoxO, culminando em aumento da degradação proteica e redução da síntese muscular.(13-14) Paralelamente, o estresse oxidativo decorrente do tabagismo, da inflamação persistente e da disfunção mitocondrial intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), favorecendo danos às proteínas contráteis, lipídios e DNA mitocondrial, além de contribuir para a fadiga e a atrofia muscular.(16).

3.2 Fatores metabólicos e comportamentais

A limitação ventilatória progressiva leva à redução da atividade física, promovendo descondicionamento muscular e diminuição dos estímulos anabólicos. Simultaneamente, muitos pacientes apresentam desnutrição, balanço energético negativo e aumento do gasto energético de repouso, condições que agravam a perda de massa magra. Outros fatores, como hipoxemia crônica, exacerbações frequentes e uso prolongado de corticosteroides sistêmicos, também contribuem para a redução da síntese proteica, aumento da proteólise e comprometimento da regeneração muscular. (16)

3.3 Alterações hormonais

Alterações no eixo endócrino representam outro componente importante da fisiopatologia da perda muscular na DPOC. Reduções na atividade do eixo hormônio do crescimento–fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (GH–IGF-1), hipogonadismo, deficiência de vitamina D e aumento da expressão de miostatina reduzem o potencial anabólico do músculo esquelético. Além disso, alterações na sinalização da grelina e de seu receptor (GHS-R1a) podem comprometer tanto o apetite quanto a secreção endógena de GH, favorecendo o balanço catabólico. Esses mecanismos hormonais interagem com inflamação, estresse oxidativo e inatividade física, reforçando o caráter multifatorial da disfunção muscular observada na DPOC. (17)

4. Terapias Anabólicas e Moduladores Hormonais

A perda muscular na DPOC envolve redução da atividade anabólica, aumento da degradação proteica e alterações em diferentes eixos hormonais reguladores do metabolismo muscular. Nesse contexto, terapias anabólicas e moduladores hormonais têm sido investigados como estratégias complementares para restaurar o equilíbrio entre síntese e degradação proteica, especialmente em pacientes com baixa massa muscular, caquexia ou limitação funcional significativa. (18-19)

4.1 Hormônio do crescimento (GH) e eixo GH-IGF-1

O eixo hormônio do crescimento–fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (GH-IGF-1) desempenha papel fundamental na regulação do crescimento muscular, síntese proteica, metabolismo energético e regeneração tecidual. O GH estimula a produção hepática e periférica de IGF-1, que atua principalmente por meio da ativação da via PI3K/Akt/mTOR, promovendo síntese de proteínas musculares e hipertrofia das fibras musculares. (20)

Na DPOC, alterações na atividade do eixo GH-IGF-1 têm sido descritas, especialmente em pacientes com perda ponderal e redução de massa magra. A diminuição da atividade somatotrófica pode contribuir para um ambiente predominantemente catabólico, reduzindo a capacidade de recuperação muscular. Estudos com administração de GH demonstraram aumento de massa magra e melhora de alguns parâmetros metabólicos, porém os resultados clínicos permanecem limitados, principalmente devido ao risco de efeitos adversos, como retenção hídrica, alterações glicêmicas e resistência insulínica. (21-22)

4.2 Secretagogos do GH: grelina, anamorelina e macimorelina

Os secretagogos do hormônio do crescimento representam uma alternativa ao uso direto do GH, pois estimulam a secreção endógena do hormônio por meio da ativação do receptor secretagogo do GH (GHS-R1a) ou da via do hormônio liberador do crescimento (GHRH). Diferentemente da administração exógena, esses agentes podem preservar parcialmente o padrão pulsátil fisiológico da secreção de GH. (23)

A grelina, hormônio produzido principalmente pelo estômago, atua como potente estimulador da secreção de GH e apresenta efeitos adicionais sobre apetite, balanço energético e metabolismo muscular. Estudos experimentais e clínicos sugerem que a ativação da via grelina-GHS-R1a pode favorecer o aumento da massa corporal e da massa magra em condições associadas à caquexia. (24)

A anamorelina, um agonista oral do receptor GHS-R1a, demonstrou capacidade de aumentar os níveis de GH e IGF-1, além de promover ganho de massa corporal magra em pacientes com caquexia relacionada ao câncer. Entretanto, a melhora da força muscular e da capacidade funcional ainda permanece inconsistente, limitando sua aplicação em doenças crônicas como a DPOC. (25-26)

A macimorelina é outro agonista do GHS-R1a, inicialmente desenvolvido para avaliação diagnóstica da deficiência de GH em adultos. Seu potencial terapêutico como modulador anabólico ainda necessita de estudos adicionais em populações com perda muscular associada à DPOC, embora estudos preliminares em condições de caquexia tenham demonstrado a viabilidade de sua investigação como estratégia para estimular o eixo GH/IGF-1. (26)

4.3 Testosterona e outros agentes anabólicos

A testosterona exerce importante efeito anabólico no músculo esquelético por meio da estimulação da síntese proteica, ativação de células satélites e aumento da sinalização relacionada à hipertrofia muscular. Pacientes com DPOC podem apresentar redução dos níveis de testosterona, especialmente aqueles com doença avançada, baixo peso corporal e inflamação sistêmica persistente. (27)

Estudos avaliando reposição de testosterona em pacientes com doenças crônicas demonstraram aumento da massa muscular e melhora da composição corporal, principalmente quando associada ao treinamento resistido. Entretanto, os benefícios sobre força, desempenho funcional e desfechos clínicos na DPOC ainda permanecem em investigação, considerando potenciais riscos cardiovasculares e hormonais. (28)

Outros agentes anabólicos, como os moduladores seletivos do receptor androgênico (SARMs), têm sido estudados por apresentarem potencial de estimular ganho muscular com menor incidência de efeitos adversos relacionados aos androgênios tradicionais. Apesar dos resultados iniciais promissores, sua aplicação clínica na DPOC ainda não está estabelecida. (29)

4.4 Terapias anti-miostatina

A miostatina (GDF-8) é um regulador negativo do crescimento muscular pertencente à família do fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Sua ativação inibe a proliferação de células satélites e reduz a síntese proteica muscular por

interferência nas vias anabólicas, contribuindo para perda de massa muscular em diversas condições catabólicas. (30)

Estratégias terapêuticas direcionadas à inibição da miostatina, incluindo anticorpos monoclonais e bloqueadores do receptor ActRIIB, demonstraram aumento da massa muscular em modelos experimentais. Entretanto, os resultados em humanos ainda são heterogêneos, e a eficácia dessas terapias na recuperação funcional de pacientes com DPOC permanece indefinida. (31)

Tabela 1. Comparação entre mecanismos de ação, benefícios potenciais e limitações das principais terapias anabólicas e moduladoras hormonais na DPOC

Terapia	Mecanismo de ação	Benefícios potenciais	Principais limitações e efeitos adversos
Hormônio do crescimento (GH)	Estimula a produção de IGF-1 hepático e periférico; ativa vias anabólicas como PI3K/Akt/mTOR, favorecendo síntese proteica e crescimento muscular	↑ massa magra; melhora potencial do balanço nitrogenado; estímulo à regeneração muscular	Benefícios funcionais inconsistentes; risco de retenção hídrica, edema, artralgias, hiperglicemia e resistência insulínica; custo elevado
Eixo GH-IGF-1	Regulação hormonal da síntese proteica, diferenciação celular e metabolismo muscular por meio da ativação do receptor de IGF-1	Potencial reversão parcial do estado catabólico; melhora da composição corporal	Alterações do eixo são complexas na DPOC; aumento de IGF-1 isolado pode não resultar em melhora de força ou função muscular
Secretagogos do GH (grelina, anamorelina, macimorelina)	Ativação do receptor secretagogo do GH (GHS-R1a), estimulando secreção endógena pulsátil de GH e aumento de IGF-1; a grelina também aumenta apetite e balanço energético	↑ massa corporal magra; melhora do apetite; potencial benefício em caquexia e perda ponderal	Evidências principalmente em câncer e outras condições catabólicas; efeito limitado sobre força e desempenho físico; risco de hiperglicemia e alterações metabólicas
Testosterona	Ativação do receptor androgênico, aumento da síntese proteica, estímulo de células satélites e redução da degradação muscular	↑ massa muscular; melhora da composição corporal; possível aumento de força quando associada	Necessidade de seleção adequada dos pacientes; risco de policitemia, retenção hídrica, alterações prostáticas e possíveis riscos cardiovasculares

Terapia	Mecanismo de ação	Benefícios potenciais	Principais limitações e efeitos adversos
		ao exercício resistido	
Moduladores seletivos do receptor androgênico (SARMs)	Ativam seletivamente receptores androgênicos no músculo e tecido ósseo, buscando efeito anabólico com menor ação em outros órgãos	Potencial aumento de massa magra e força com menor perfil de efeitos androgênicos	Dados clínicos limitados na DPOC; segurança a longo prazo ainda não estabelecida
Terapias anti-miostatina (bloqueadores de miostatina/ActRIIB)	Inibem a sinalização da miostatina (GDF-8), um regulador negativo do crescimento muscular, favorecendo hipertrofia e regeneração	Aumento potencial da massa muscular; abordagem direcionada à fisiopatologia da atrofia muscular	Resultados clínicos ainda inconsistentes; ausência de evidência robusta em DPOC; impacto funcional ainda desconhecido
Terapias combinadas (exercício + nutrição + farmacoterapia)	Integra estímulo mecânico, oferta adequada de substratos e modulação farmacológica das vias anabólicas	Maior potencial de melhora de força, função física e qualidade de vida; abordagem mais próxima da fisiopatologia multifatorial da DPOC	Maior complexidade terapêutica; necessidade de individualização; falta

Tabela 1. Principais terapias anabólicas e moduladores hormonais investigados na perda muscular associada à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), seus mecanismos de ação, benefícios potenciais e limitações clínicas. Embora algumas estratégias promovam aumento de massa muscular, a demonstração de melhora consistente da força, capacidade funcional e desfechos clínicos ainda permanece limitada. *Fonte: McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature. 1997;387(6628):83-90.*

5. Evidências Clínicas

As evidências clínicas sobre terapias anabólicas e moduladores hormonais na DPOC ainda são limitadas e heterogêneas. Embora diferentes estratégias demonstrem capacidade de modificar componentes da composição corporal, os efeitos sobre força muscular, desempenho físico e desfechos clínicos permanecem inconsistentes. A

complexidade da perda muscular na DPOC, influenciada por inflamação, inatividade física, alterações nutricionais e disfunções hormonais, dificulta a avaliação isolada de intervenções anabólicas. (32-33)

5.1 Efeitos sobre massa muscular, força e capacidade funcional

Estudos com hormônio do crescimento (GH) e moduladores do eixo GH-IGF-1 demonstraram aumento da massa corporal magra em alguns grupos de pacientes com doenças crônicas, incluindo indivíduos com DPOC e caquexia. Entretanto, o aumento de massa muscular nem sempre é acompanhado por melhora proporcional da força ou da capacidade funcional, sugerindo que a simples expansão do compartimento muscular não garante recuperação da qualidade e do desempenho muscular. (34)

A suplementação com testosterona apresenta resultados mais consistentes em relação ao aumento da massa magra, especialmente quando associada ao treinamento resistido. Estudos em pacientes com DPOC demonstraram melhora da composição corporal e, em alguns casos, aumento da força muscular e capacidade de exercício. Contudo, os benefícios parecem depender da seleção dos pacientes, da presença de hipogonadismo e da combinação com programas estruturados de reabilitação pulmonar. (35-36)

Os secretagogos do GH, particularmente a anamorelina, demonstraram capacidade de elevar os níveis de GH e IGF-1 e promover aumento da massa magra em pacientes com caquexia associada ao câncer. Apesar desses resultados, os estudos não demonstraram melhora significativa e consistente da força muscular ou da função física, limitando a extrapolação desses achados para pacientes com DPOC. (37-38)

As terapias direcionadas à miostatina permanecem em fase inicial de investigação. Embora apresentem resultados promissores em modelos experimentais e algumas condições musculares específicas, ainda não existem evidências suficientes que comprovem benefício clínico relevante em pacientes com DPOC e perda muscular. (39)

5.2 Segurança e efeitos adversos

A segurança das terapias anabólicas constitui uma das principais limitações para sua aplicação clínica. O uso de GH e agentes que estimulam o eixo GH-IGF-1 pode estar associado a retenção hídrica, edema periférico, artralhas, piora da resistência insulínica e aumento da glicemia, especialmente em pacientes predispostos a alterações metabólicas (40)

A terapia com testosterona requer monitorização devido ao risco potencial de policitemia, alterações prostáticas, retenção de líquidos e eventos cardiovasculares em indivíduos suscetíveis. Além disso, os efeitos a longo prazo da reposição hormonal em pacientes idosos e com múltiplas comorbidades permanecem em avaliação. (40)

Os secretagogos do GH apresentam perfil de segurança considerado relativamente favorável em estudos clínicos, porém eventos como hiperglicemia e alterações metabólicas foram descritos, principalmente com uso prolongado. No caso dos agonistas do GHS-R1a, ainda são necessários estudos específicos em pacientes com DPOC para estabelecer melhor relação risco-benefício. (39-40)

Tabela 2. Estudos clínicos com terapias anabólicas na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Estudo	Terapia/intervenção	População	Desenho do estudo	Principais resultados	Limitações
Schols et al., 1995	Suplementação nutricional + esteroide anabólico (nandrolona)	Pacientes com DPOC e depleção nutricional	Ensaio clínico randomizado	Aumento do peso corporal e melhora do balanço nitrogenado; maior recuperação da composição corporal quando associado ao suporte nutricional	Amostra heterogênea; curto período de intervenção; efeitos sobre função muscular limitados
Ferreira et al., 1998	Testosterona	Homens com DPOC estável	Estudo clínico controlado	Aumento da massa corporal magra e melhora de parâmetros anabólicos	Pequeno número de participantes; ausência de avaliação prolongada
Creutzberg et al., 2003	Nandrolona	Pacientes com DPOC e baixo peso corporal	Estudo randomizado	Aumento da massa livre de gordura e melhora da composição corporal	Benefícios funcionais não foram claramente demonstrados

Estudo	Terapia/intervenção	População	Desenho do estudo	Principais resultados	Limitações
Casaburi et al., 2004	Testosterona + treinamento físico	Homens com DPOC moderada a grave	Ensaio clínico randomizado	Maior ganho de massa muscular e melhora da força quando associada ao exercício resistido Melhora da composição corporal, força muscular e desempenho físico em abordagem multimodal	Restrito a homens; necessidade de avaliação de segurança a longo prazo
Pison et al., 2011	Suporte nutricional + treinamento físico + intervenção anabólica	Pacientes com DPOC e caquexia	Ensaio clínico controlado	Aumento do peso corporal e melhora de parâmetros hormonais; potencial redução do estado catabólico	Complexidade do protocolo; difícil determinar efeito isolado do agente anabólico
Megestrol acetato + testosterona (Casaburi et al.)	Estímulo do apetite associado à reposição androgênica	Pacientes com DPOC e caquexia	Estudo clínico prospectivo	Aumento de IGF-1 e potencial aumento de massa magra	Ganho corporal predominantemente relacionado ao peso total; impacto sobre capacidade funcional ainda incerto
Terapia com GH	Hormônio do crescimento recombinante	Pacientes com DPOC e perda muscular	Estudos clínicos pequenos	Melhora do peso corporal, massa livre de gordura e capacidade máxima de trabalho;	Risco de retenção hídrica, hiperglicemia e resistência insulínica; ausência de benefício funcional consistente
Meta-análise de esteroides anabólicos (2022)	Diferentes esteroides anabólicos androgênicos	520 pacientes em 8 estudos randomizados	Revisão sistemática e meta-análise		

Estudo	Terapia/intervenção	População	Desenho do estudo	Principais resultados	Limitações
				sem melhora consistente no teste de caminhada de 6 minutos	

Tabela 2. Estudos clínicos avaliando terapias anabólicas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os estudos demonstram que intervenções anabólicas podem promover aumento da massa muscular e melhora da composição corporal, especialmente quando associadas ao exercício e suporte nutricional. Entretanto, os efeitos sobre força muscular, capacidade funcional e desfechos clínicos permanecem inconsistentes, devido ao pequeno tamanho amostral, curta duração dos estudos e heterogeneidade dos pacientes.

Fonte: Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, Saris WHM, Wouters EFM. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(4 Pt 1):1268-1274.

6. Perspectivas Futuras

O futuro das terapias anabólicas e moduladoras hormonais na DPOC provavelmente dependerá de uma abordagem integrada e individualizada, considerando que a perda muscular resulta da interação entre inflamação crônica, alterações metabólicas, inatividade física, desnutrição e disfunções hormonais. Estratégias isoladas direcionadas ao aumento da massa muscular apresentam resultados limitados, reforçando a necessidade de intervenções combinadas capazes de atuar simultaneamente nos diferentes mecanismos envolvidos. (42-43)

6.1 Terapias combinadas: exercício, nutrição e tratamento farmacológico

A reabilitação pulmonar, especialmente o treinamento resistido, permanece como uma das intervenções mais eficazes para melhorar a força muscular, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com DPOC. O exercício promove ativação das vias anabólicas musculares, incluindo a sinalização PI3K/Akt/mTOR, podendo potencializar os efeitos de intervenções nutricionais e farmacológicas. (44)

A combinação de suporte nutricional adequado, aumento da ingestão proteica, suplementação de aminoácidos essenciais e terapias anabólicas representa uma estratégia promissora para pacientes com perda muscular significativa. Estudos sugerem que intervenções multimodais apresentam maior potencial de recuperação funcional quando comparadas a abordagens isoladas, principalmente em indivíduos com baixo peso corporal ou fenótipo de caquexia. (45)

Nesse contexto, agentes como secretagogos do GH, moduladores hormonais e terapias direcionadas ao metabolismo muscular podem atuar como terapias adjuvantes, desde que associados a programas estruturados de exercício e controle adequado da doença pulmonar.

6.2 Medicina personalizada e novos agentes anabólicos

A heterogeneidade clínica da DPOC indica que futuras estratégias terapêuticas deverão ser direcionadas a fenótipos específicos de pacientes. A identificação de biomarcadores relacionados à inflamação, metabolismo muscular, atividade do eixo GH-IGF-1, miostatina e composição corporal poderá permitir uma seleção mais precisa dos indivíduos com maior probabilidade de resposta às terapias anabólicas. (46)

Novos agentes farmacológicos estão sendo desenvolvidos com objetivo de estimular o anabolismo muscular com menor risco metabólico. Entre eles destacam-se moduladores seletivos do receptor androgênico (SARMs), agonistas do receptor GHS-R1a, moduladores da via da miostatina/ActRIIB e compostos capazes de atuar seletivamente sobre vias de síntese proteica muscular. (47-48)

Além disso, avanços em técnicas de avaliação corporal, como bioimpedância avançada, ultrassonografia muscular e tomografia computadorizada, podem auxiliar no monitoramento individualizado da resposta terapêutica e na identificação precoce da perda muscular.

6.3 Lacunas para pesquisas futuras

Apesar dos avanços recentes, permanecem importantes lacunas no conhecimento. São necessários ensaios clínicos maiores, com acompanhamento prolongado, para determinar se o aumento da massa muscular promovido por terapias hormonais resulta em benefícios clínicos relevantes, como redução de hospitalizações, melhora da sobrevida e maior independência funcional. (49)

Futuros estudos também devem estabelecer critérios mais precisos para seleção dos pacientes, definir biomarcadores preditivos de resposta e avaliar combinações terapêuticas envolvendo exercício, nutrição e agentes farmacológicos. A compreensão mais detalhada dos mecanismos moleculares da perda muscular poderá permitir o desenvolvimento de intervenções mais seguras, eficazes e personalizadas para pacientes com DPOC.

6.4 Limitações dos estudos atuais

Apesar do potencial terapêutico, os estudos disponíveis apresentam importantes limitações metodológicas. Muitos ensaios clínicos incluem amostras pequenas, períodos curtos de acompanhamento e populações heterogêneas, dificultando a avaliação de efeitos sustentados sobre mortalidade, hospitalizações e qualidade de vida. (50)

Além disso, grande parte dos estudos avalia desfechos intermediários, como aumento de massa magra, sem demonstrar necessariamente melhora da funcionalidade ou redução da progressão da doença. A ausência de padronização na definição de sarcopenia, caquexia e resposta terapêutica também dificulta a comparação entre diferentes intervenções. (50-51)

Dessa forma, embora as terapias anabólicas e hormonais representem uma área promissora, seu papel na DPOC permanece complementar, devendo ser integrado a estratégias comprovadas, como reabilitação pulmonar, exercício resistido e suporte nutricional adequado.

7. Conclusão

A perda muscular na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representa uma manifestação sistêmica de grande impacto clínico, associada à redução da capacidade funcional, pior qualidade de vida e aumento do risco de desfechos adversos. Sua origem envolve mecanismos complexos, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo, alterações metabólicas, inatividade física, desnutrição e disfunções hormonais, tornando necessária uma abordagem terapêutica multifatorial. (51-52)

As terapias anabólicas e os moduladores hormonais apresentam potencial para atuar sobre componentes específicos da fisiopatologia muscular da DPOC. Intervenções envolvendo o eixo GH-IGF-1, secretagogos do GH, testosterona, moduladores androgênicos e terapias anti-miostatina demonstram capacidade de aumentar a massa muscular e modificar parâmetros de composição corporal. Entretanto, os benefícios

sobre força muscular, desempenho físico, qualidade de vida e evolução clínica ainda permanecem inconsistentes, principalmente devido à heterogeneidade dos estudos disponíveis. (53-54)

Atualmente, essas terapias devem ser consideradas estratégias complementares, associadas a intervenções estabelecidas, como reabilitação pulmonar, treinamento resistido e suporte nutricional individualizado. A combinação de diferentes abordagens pode representar o caminho mais promissor para restaurar a função muscular e reduzir o impacto da sarcopenia na DPOC. (55)

Apesar dos avanços recentes, são necessários ensaios clínicos randomizados, com maior número de participantes e seguimento prolongado, para definir quais pacientes apresentam maior benefício, quais biomarcadores podem orientar a seleção terapêutica e quais combinações de intervenções apresentam melhor relação entre eficácia e segurança. O desenvolvimento de estratégias personalizadas poderá permitir que terapias anabólicas deixem de ser apenas uma possibilidade experimental e se tornem ferramentas integradas no manejo da perda muscular associada à DPOC. (56)

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Fontana: GOLD; 2025.
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008.
3. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-e62. doi:10.1164/rccm.201402-0373ST.
4. Schols AMWJ, Ferreira IM, Franssen FME, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504-1520. doi:10.1183/09031936.00070914.
5. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):10-48. doi:10.1164/rccm.2206020.
6. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Sullivan EJ, Cherniack N, Celli BR. Effects of testosterone and resistance training in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):870-878. doi:10.1164/rccm.200305-617OC.

7. Creutzberg EC, Schols AMWJ, Bothmer-Quaadvlieg FCM, Wouters EFM. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with COPD. *Thorax*. 1998;53(6):415-420. doi:10.1136/thx.53.6.415.
8. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD000998. doi:10.1002/14651858.CD000998.pub3.
9. Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21(4):763-776. doi:10.1016/S0272-5231(05)70293-6.
10. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(2):90-99. doi:10.1038/nrclinonc.2012.209.
11. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):519-531. doi:10.1016/S1470-2045(15)00558-6.
12. Gariballa S. Growth hormone and anabolic steroids in chronic illness. *Clin Nutr*. 2008;27(1):1-9. doi:10.1016/j.clnu.2007.10.006.
13. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An official American Thoracic Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1373-1386. doi: 10.1164/rccm.201510-1966ST.
14. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(1):297-311. doi: 10.15326/jcopdf.3.1.2015.0129.
15. Debigaré R, Marquis K, Côté CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*. 2003;124(1):83-89. doi: 10.1378/chest.124.1.83.
16. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur Respir J*. 2012;40(4):851-862. doi: 10.1183/09031936.00125711.
17. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(4):975-996. doi:10.1183/09031936.00103708
18. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review. *Thorax*. 2007;62(11):944-949. doi: 10.1136/thx.2007.079996.
19. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):E418-E438. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.04.
20. Clemmons DR. Role of IGF-I in skeletal muscle mass maintenance. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(7):349-356.

21. Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, Saris WHM, Wouters EFM. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1268-1274. doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551395.
22. Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. Growth hormone therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):4101-4106. doi: 10.1210/jcem.81.11.8923855.
23. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*. 1997;18(5):621-645. doi: 10.1210/edrv.18.5.0315.
24. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-660. doi: 10.1038/45230.
25. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):108-116 doi: 10.1016/S1470-2045(14)71194-7.
26. Herdes M, Anderson LJ, Shober S, Schur EA, Graf SA, Ammer N, Salas R, Marcelli M, Garcia JM. Pilot clinical trial of macimorelin to assess safety and efficacy in patients with cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(2):835-846. doi:10.1002/jcsm.13191.
27. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3083-3093. doi: 10.1210/jc.2018-00217.
28. Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, Berman N, Yarasheski KE, Phillips J, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(6):763-770. doi: 10.1001/jama.283.6.763.
29. Creutzberg EC, Schols AMWJ, Bothmer-Quaedvlieg FCM, Wouters EFM. Prevalence of an impaired anabolic response to testosterone administration in COPD patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(6):728-735. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01782.x.
30. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):153-161. doi: 10.1007/s13539-011-0025-0.
31. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90. doi: 10.1038/387083a0.
32. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in muscular dystrophy and inflammatory myopathies. *Ann Neurol*. 2008;63(5):561-571. doi: 10.1002/ana.21392.
33. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204-212. doi: 10.1183/09031936.00114307.

34. Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ, Schols AMWJ. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):1033-1047.doi: 10.1093/ajcn/71.4.1033.
35. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Wouters EFM. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutamate availability in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):98-103.doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9905036.
36. Svartberg J, Agledahl I, Figenschau Y, Sildnes T, Waterloo K, Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD. *Eur Respir J.* 2004;24(4):642-648.doi: 10.1183/09031936.04.00005804.
37. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335(1):1-7.doi: 10.1056/NEJM199607043350101.
38. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512-514.doi: 10.1002/jcsm.12147.
39. Garcia JM, Polvino WJ. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel ghrelin mimetic, in cancer patients with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4397-4402.doi: 10.1210/jc.2007-1218.
40. Attie KM, Borgstein NG, Yang Y, Condon CH, Wilson DM, Pearsall AE, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator follistatin in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):E434-E442.doi: 10.1210/jc.2012-3461.
41. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-1609.doi: 10.1210/jc.2011-0179.
42. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
43. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-365.doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
44. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):26-33.doi: 10.1513/pats.200408-035MS.
45. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD003793.doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
46. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of nutritional status on response to pulmonary rehabilitation in COPD: systematic review. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-13.doi:10.1016/j.clnu.2018.01.020.
47. Rooks D, Swan T, Goswami B, et al. Bimagrumab vs Optimized Standard of Care for Treatment of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A

- Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(10):e2020836. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20836.
48. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-122.doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
 49. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Patrie JT, Harrell FE Jr, Clasey JL, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1238-1244.doi: 10.1210/jc.2007-1972.
 50. Pastuszak AW, Mittakanti H, Liu JS, et al. The safety and efficacy of growth hormone secretagogues. *Sex Med Rev*. 2017;5(4):457-466. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.05.001
 51. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.doi: 10.1093/ageing/afy169.
 52. Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackay E, Cochrane LM, Clark CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative tool for severely disabled patients with COPD. *Thorax*. 2002;57(4):333-337. doi:10.1136/thorax.57.4.333.
 53. Man WD, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Exercise and muscle dysfunction in COPD: implications for rehabilitation. *Thorax*. 2009;64(3):219-223.doi: 10.1136/thx.2008.106286.
 54. Vermeeren MAP, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large outpatient population of COPD patients. *Respir Med*. 2006;100(8):1349-1355.doi: 10.1016/j.rmed.2006.01.007.
 55. Maddocks M, Kon SS, Jones SE, Canavan JL, Nolan CM, Labey A, et al. The impact of pulmonary rehabilitation on muscle function and exercise capacity in COPD. *Thorax*. 2016;71(9):827-834.doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208161.
 56. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub4.