

Laura Miranda de Oliveira Caram

**ESTUDO ELETROCARDIOGRÁFICO E ECOCARDIOGRÁFICO DE
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
(DPOC)**

Botucatu

2011

Laura Miranda de Oliveira Caram

**ESTUDO ELETROCARDIOGRÁFICO E ECOCARDIOGRÁFICO DE
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
(DPOC)**

Dissertação de Mestrado apresentada Ao
Programa de Pós-Graduação “Fisiopatologia
em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina
de Botucatu - UNESP, como pré-requisito para
obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof^a Adjunta Irma de Godoy

Co-orientadora: Silméia Garcia Zanati

Bolsa CAPES – Mestrado

Botucatu

2011

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP
Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Caram, Laura Miranda de Oliveira.

Estudo eletrocardiográfico e ecocardiográfico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) / Laura Miranda de Oliveira Caram. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Irma de Godoy

Co-orientador: Silméia Garcia Zanati

Capes: 40101002

1. Pulmões - Doenças obstrutivas - Diagnóstico.

Palavras-chave: Capacidade funcional de exercício; Doença cardiovascular; DPOC; Estado geral de saúde; Inflamação sistêmica

Dedicatória

Dedico essa dissertação aos meus pais, pelo apoio e incentivo em todos os momentos. Agradeço a dedicação, a confiança e a liberdade oferecida para que eu pudesse caminhar em busca dos meus ideais.

Dedico também a minha irmã. Seu afeto e amizade me ajudaram durante cada etapa deste trabalho.

Agradecimento Especial

Agradeço a Profa Irma de Godoy pelos ensinamentos, pela confiança e por me guiar em busca de novos conhecimentos. Seu profissionalismo e dedicação servirão sempre de exemplo para a continuidade em minha vida profissional.

Agradeço a Dra Silméia Garcia Zanati pela colaboração no estudo, desde a execução do projeto a finalização da dissertação.

Agradecimentos

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa.

A Dra. Suzana pelo envolvimento na pesquisa e execução das avaliações médicas e da estatística. Obrigada pelos ensinamentos, pela amizade e pela ajuda de sempre.

A Liana pelo auxílio na idealização do projeto de pesquisa e pela execução das avaliações médicas.

Aos meus familiares que sempre estiveram presentes e me incentivaram.

Aos meus amigos que me apoiaram em todos os momentos.

Aos amigos do grupo de pesquisa: Renata, Cristiane, Mariana, Rosana, Suzana, Liana, Paulo e André. Obrigada pela ajuda na coleta de dados e pelo apoio no dia-a-dia.

Ao Prof. Dr. Marcos Ferreira Minecucci pelas sugestões e orientações.

As funcionárias da função pulmonar: Lurdinha, Lucia e Mary pela atenção com os pacientes e pela ajuda no aprimoramento da execução da espirometria.

Aos funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu pela paciência e dedicação.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica pela disponibilidade e auxílio operacional.

Epígrafe

*“A cada chamado da vida o coração
deve estar pronto para a despedida e para
novo começo, com ânimo e sem lamúrias,
aberto sempre para novos compromissos.
Dentro de cada começar mora um encanto
que nos dá forças e nos ajuda a viver.”*

Hermann Hesse

RESUMO

A prevalência de complicações e de mortalidade devido a DCV em pacientes com DPOC é alta. Além disso, a presença de obstrução da via aérea e de DPOC são marcadores de mortalidade cardiovascular independentemente da idade, sexo, colesterol total, hipertensão e história de tabagismo. A inflamação sistêmica é comum em pacientes com DPOC e portadores de doenças coronarianas e, assim, pode ser um mecanismo envolvido na relação entre a obstrução das vias aéreas e o risco cardiovascular. O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de evidências de alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas, o estado geral de saúde, a percepção de dispneia, a capacidade funcional e o estado inflamatório sistêmico nos indivíduos com DPOC e também estudar as associações entre os atributos avaliados. Foram avaliados 50 pacientes com DPOC (carga tabágica ≥ 10 anos/maço), separados em dois grupos de acordo com o grau de gravidade da doença. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, da espirometria pré e pós-broncodilatador, das trocas gasosas, das co-morbidades, avaliação do estado de saúde, por meio do Medical Outcomes Study 36- item Short-Form Health Survey (SF-36), do Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ) e da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, da intensidade dos escores de dispneia (índice de dispneia basal e escala modificada do Medical Research Council), da composição do corpo, da capacidade funcional de exercício, do índice BODE, da força muscular periférica, da IL-6, da proteína C-reativa, do eletrocardiograma e da avaliação ecocardiográfica. Os pacientes avaliados tinham idade média de 67 ± 9 anos e 62% eram do gênero masculino. Dos 50 pacientes avaliados 70% tinham co-morbidades, e destas, 42% eram doenças cardiovasculares. Depressão estava presente em 20% dos pacientes, dislipidemia em 14% e diabetes mellitus em 14%. Apenas os diagnósticos de dislipidemia e de depressão foram superiores nos pacientes com DPOC leve/moderada ($p=0,02$) em comparação aos pacientes com DPOC grave/muito grave. Alterações sugestivas de doença cardíaca isquêmica avaliada pelos exames eletrocardiográfico e ecocardiográfico ocorreram em 10% dos pacientes e disfunção diastólica leve do ventrículo esquerdo em 88% dos indivíduos. Pacientes com DPOC III/IV apresentaram maior comprometimento do estado geral de saúde ($p=0,004$) e da capacidade funcional de exercício em comparação aos pacientes com obstrução mais leve ($p<0,001$). A análise de regressão linear mostrou associação positiva entre o índice BODE e a qualidade de vida [4,5 (95% IC: 2,23; 6,78)]. A idade [-4,51 (95% IC: -7,11; -1,92)] e o índice BODE [-32,92 (95% IC: -43,63; -22,21)] mostraram associações negativas com a distância percorrida. A força muscular periférica estava associada com o gênero masculino [14,56 (95% IC: 10,07; 19,04)] e com o índice BODE [-1,10 (95% IC: -2,20; -0,00)]. O índice BODE apresentou associação negativa com o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo [-0,58 (95% IC: -1,04; -0,12)]. As concentrações de IL-6 e de proteína C-reativa foram similares entre os grupos; apenas o número de neutrófilos estava mais elevado nos pacientes com obstrução mais grave em comparação aos pacientes com obstrução mais leve ($p=0,001$). Os pacientes com DPOC apresentam alta prevalência de co-morbidades e alterações cardíacas subclínicas, independentemente da maior gravidade da doença. Comprometimento do estado geral de saúde e da capacidade funcional de exercício estavam associadas à gravidade da doença. A inflamação sistêmica não apresentou associação com a gravidade da doença, com o estado geral de saúde, com a capacidade funcional de exercício e com a força muscular periférica.

Palavras-chave: DPOC, doença cardiovascular, capacidade funcional de exercício, estado geral de saúde, inflamação sistêmica.

ABSTRACT

The prevalence of complications and mortality from CVD in COPD patients is high. Moreover, the presence of airway obstruction and/or COPD is a predictor of cardiovascular mortality independent of age, sex, total cholesterol, hypertension and smoking history. Systemic inflammation is common in COPD patients and patients with CVD and may be a mechanism involved in the relationship between airway obstruction and cardiovascular risk. The aim of this study is to assess the prevalence of electrocardiographic, echocardiographic changes, the systemic inflammatory state, the general health status, perception of dyspnea and functional capacity in individuals with COPD and to evaluate the associations between the variables. We evaluated fifty patients with COPD (≥ 10 pack years), separate into two groups, according to the severity of disease. All individuals underwent to medical history and physical examination, clinical and laboratory assessments, pre- and post-bronchodilator spirometry, gas exchange, co-morbidities. Evaluation of health status, through the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Hospital Anxiety and Depression Scale, the intensity of dyspnea (baseline dyspnea index scale and modified Medical Research Council score), body composition, exercise tolerance, peripheral muscle strength, inflammatory mediators (IL-6 and C-reactive protein), electrocardiographic and Doppler echocardiographic were also evaluated. The mean age was 67 ± 9 years and 62% were male. Of the 50 patients evaluated, 70% had co-morbidities, and of these 42% were cardiovascular diseases (40% hypertension, 10% coronary artery disease and heart failure 6% grade I). Depression was present in 20% of patients, dyslipidemia in 14% and diabetes mellitus in 14%. Only dyslipidemia and depression were higher in patients with mild to moderate disease ($p = 0.02$). Changes suggestive of ischemic heart disease occurred in 10% of patients and mild left ventricular diastolic dysfunction in 88% of individuals. Patients with DPOC III/IV showed greater impairment of general health ($p = 0.004$) and exercise capacity ($p < 0.001$). The linear regression analysis showed a positive association between the BODE index and quality of life [4.5 (95% CI: 2.23; 6.78)]. Age [-4.51 (95% CI: -7.11; -1.92)] and the BODE index [-32.92 (95% CI: -43.63; -22.21)] showed negative associations with walk distance. Peripheral muscle strength was associated with male gender [14.56 (95% CI: 10.07; 19.04)] and the BODE index [-1.10 (95% CI: -2.20; -0.00)]. The BODE index were negatively associated with left ventricular diastolic diameter [-0.58 (95% CI: -1.04; -0.12)]. The concentration of C-reactive protein and IL-6 were similar between groups; only the number of neutrophils was higher in the patients with severe obstruction ($p = 0.001$). Patients with COPD have high prevalence of comorbidity and subclinical cardiac abnormalities, regardless of major disease severity. Impairment of general health and functional exercise capacity was associated with disease severity. The systemic inflammation not associated with disease severity, with the general state of health, with the functional exercise capacity and peripheral muscle strength.

Keywords: COPD, cardiovascular disease, functional capacity, general health status, systemic inflammatory state.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS: *American Thoracic Society*

BDI: Índice de dispneia basal

BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CO: Monóxido de carbono

CVF: Capacidade vital forçada

DAC: Doença arterial coronariana

DCV: Doença cardiovascular

DP6: Distância percorrida em seis minutos

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECG: Eletrocardiograma

FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IMC: Índice de massa do corpo

IMMC: Índice de massa magra do corpo

MMC: Massa magra do corpo

MRC: *Medical Research Council*

ODP: Oxigenoterapia domiciliar prolongada

OMS: Organização Mundial de Saúde

PaCO₂: Pressão arterial de gás carbônico

PaO₂: Pressão arterial de oxigênio

SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SpO₂: Oximetria pulso

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas

1. Introdução.....	11
2. Objetivos.....	16
3. Pacientes e Métodos.....	17
3.1. Pacientes.....	17
3.2. Delineamento.....	18
3.3. Métodos.....	18
4. Resultados.....	29
5. Discussão.....	49
6. Conclusões.....	60
7. Referências.....	61
8. Anexos	76

INTRODUÇÃO

O tabagismo é a principal causa de morte prevenível no mundo. Aproximadamente 50% dos tabagistas morrem por doenças relacionadas ao tabaco e estima-se que se políticas agressivas para controle do tabagismo não forem adotadas, um bilhão de pessoas morrerão neste século (WHO 2010). No Brasil, cerca de um terço da população adulta fuma (INCA 2008) e as principais doenças relacionadas ao tabaco são as cardiovasculares (DCV), o câncer de diversos sítios e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Yanbaeva et al. 2007).

A DPOC é caracterizada como doença respiratória prevenível e tratável associada com manifestações extrapulmonares que podem interferir na gravidade em alguns pacientes. O componente pulmonar é caracterizado por obstrução crônica ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A obstrução é progressiva e está associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos, principalmente o tabagismo (Jardim et al. 2004, GOLD 2009). O diagnóstico da DPOC é confirmado por meio dos valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), pós-broncodilatador, expressos como porcentagem da capacidade vital forçada (CVF) ($VEF_1/CVF < 70\%$). A gravidade da obstrução é estabelecida por meio da análise dos resultados de VEF_1 , expressos como porcentagem dos valores previstos de acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (GOLD 2009) e pelo II Consenso Brasileiro de DPOC (Jardim et al. 2004). Pacientes com $VEF_1 \geq 80\%$ do valor previsto são classificados como portadores da doença em estadios I, valores de $VEF_1 \geq 50\%$ e $< 80\%$ do previsto caracterizam o estadio II e, $VEF_1 \geq 30\%$ e $< 50\%$ do previsto o estadio III. São considerados portadores de doença em estadio IV os pacientes que apresentam $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto associado à insuficiência respiratória crônica.

A etiologia da DPOC é multifatorial e envolve aspectos genéticos, exposição aos fatores de risco e resposta inadequada aos agentes agressores. A exposição à fumaça do cigarro é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença e estima-se que aproximadamente 15% dos fumantes desenvolvam a DPOC (Jardim et al. 2004); entretanto, a continuidade do tabagismo pode determinar obstrução aérea em até 50% dos tabagistas com mais de 70 anos (Lundback et al. 2003). Em termos populacionais, a contribuição do tabagismo para o desenvolvimento da DPOC é de aproximadamente 70%-80%, para homens, e 70% para mulheres (Jardim et al. 2004).

A prevalência real da DPOC, no mundo e no Brasil, não é conhecida (GOLD 2009). Estima-se que, aproximadamente, 210 milhões de pessoas apresentam DPOC e que três

milhões morreram em decorrência da doença em 2005 (WHO 2010). As principais causas de mortalidade mundial estão em decréscimo ou estáveis, enquanto a DPOC é doença de impacto global crescente e estima-se que a mortalidade associada a ela vai aumentar aproximadamente 30% nos próximos dez anos e, em 2020, será a terceira causa de morte no mundo (Murray et al. 1997, Behr et al. 2002, Jemal et al. 2005, WHO 2010). No Brasil, estudo realizado na região metropolitana da cidade de São Paulo indicou que 15,8% dos indivíduos com mais de 40 anos apresentam a DPOC e apenas 12% tinham diagnóstico prévio (Menezes et al. 2005). Verificou-se também que 10,1% dos indivíduos com DPOC encontram-se no estadio I da doença, 4,6% no estadio II, 0,9% no estadio III e 0,2% no estadio IV (Menezes et al. 2005, Jardim et al. 2006). No mesmo sentido, estudo que avaliou 158 tabagistas que procuraram serviço de cessação do tabagismo verificou que 57 (36%) tinham DPOC e 68,4% não tinham diagnóstico prévio, entre estes sem diagnóstico prévio a maioria estava no estágio leve/moderado da doença (Godoy et al. 2007).

A DPOC acomete primariamente a função pulmonar; entretanto, está associada com manifestações sistêmicas e com co-morbidades (Fabbri et al. 2008, Barnes et al. 2009, GOLD 2009, Casaburi et al. 2009). As co-morbidades incluem doenças cardiovasculares, anemia, câncer de pulmão, diabetes, osteoporose, ansiedade e depressão (GOLD, 2009). Estudo recente verificou que as co-morbidades são comuns em pacientes com DPOC, a distribuição delas varia de acordo com o gênero, e o uso exclusivo do índice de Charlson utilizado para avaliar co-morbidades, pode subestimar sua prevalência (Almagro et al. 2010).

A cessação do tabagismo é a intervenção mais importante no manejo da DPOC e pode prevenir ou reduzir a progressão da doença (Tonnesen et al. 2007). Somente a abstinência reduz a queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) em fumantes, mesmo quando a DPOC está presente (Reichert et al. 2008). Entretanto, as principais causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DPOC são as doenças cardiovasculares e o câncer de pulmão (Anthonisen et al. 2005, Sin et al. 2005, Maclay et al. 2007). As doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 50% de todas as hospitalizações e até 20% de todas as mortes em pacientes com DPOC (Sin et al. 2008). No Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005), que acompanhou 5800 pacientes com DPOC leve a moderada durante cinco anos, 42-48% de todas as hospitalizações durante o seguimento foram relacionadas a complicações cardiovasculares. De fato, estudos de base populacional sugerem que independentemente do tabagismo, idade e gênero, a DPOC aumenta em aproximadamente duas vezes o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (Sin et al. 2003).

A DCV é atualmente a primeira causa de morte no mundo (WHO 2010). Dados da OMS mostram que cerca de 30% do total de mortes em 2005 decorreram de DCV, sendo 40% destas devidas à insuficiência coronariana. Estima-se que, em 2015, a DCV matará 20 milhões de pessoas. No Brasil, segundo o DataSUS, mais de 250.000 pessoas morreram por insuficiência coronariana nos últimos 5 anos (DATASUS). São vários os fatores de risco para o desenvolvimento de DCV; entretanto, vários estudos apontam o tabagismo como o principal fator de risco modificável relacionado à DCV (Howard et al. 1998, Yusuf et al. 2004). No Brasil, os fatores de risco da aterosclerose seguem o mesmo padrão observado internacionalmente, entre eles o tabagismo, os antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, concentrações elevadas de LDL, antecedentes de diabetes mellitus, história familiar de insuficiência coronariana e concentrações de HDL (Azevum et al. 2005). Entretanto, estudo realizado na região metropolitana de São Paulo encontrou relação entre o tabaco e infarto agudo do miocárdio (IAM) ainda mais importante que a descrita na literatura internacional (Polanczyk 2005).

A associação entre DPOC e DCV foi avaliada principalmente por meio de estudos populacionais. Em 6629 indivíduos, com idade ≥ 50 anos, avaliados na terceira National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), a obstrução moderada a grave das vias aéreas estava associada com a ocorrência de alterações isquêmicas no eletrocardiograma e aumento importante nos níveis de PCR (Sin DD et al. 2003). O escore de lesão cardíaca causada pelo infarto (ELCI) (Dekker et al. 1995) foi significativamente mais elevado nos pacientes com obstrução moderada a grave e níveis elevados de PCR quando comparados aos pacientes com obstrução moderada e níveis baixos de PCR (Sin et al. 2003). Em estudo adicional, a relação entre VEF_1 , categorizado em cinco faixas de valores, e mortalidade cardiovascular, independentemente do tabagismo, foi estudada durante o primeiro NHANES Epidemiologic Study (NHEFS) (Sin et al. 2005). Verificou-se que indivíduos com maior redução do VEF_1 tinham risco aumentado de mortalidade cardiovascular e, além disso, os pacientes com obstrução de vias aérea mais grave, apresentaram risco de morte por doença cardíaca isquêmica cinco vezes maior quando comparados àqueles com valores mais elevados do VEF_1 , independentemente do tabagismo (Sin et al. 2005).

Em estudo caso-controle, em que os casos foram 2525 pacientes com DPOC hospitalizados devido à doença e os controles foram 5050 pacientes com DPOC não hospitalizados devido à doença, avaliou a relação entre a gravidade da doença e os desfechos cardiovasculares. Os pacientes com DPOC mais grave tiveram risco maior de apresentar arritmia cardíaca, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva e de morrer de

doenças cardiovasculares que pacientes com DPOC leve (Curkendall et al. 2006). Outro estudo que avaliou os dados de 11493 pacientes confirmou os achados anteriores e mostrou também risco aumentado de tromboembolia pulmonar e de hospitalização devido a doenças cardiovasculares maiores nos pacientes com DPOC mais grave (Curkendall et al. 2006).

Além dos estudos populacionais, estudo retrospectivo de 183 pacientes com DPOC que foram submetidos a intervenções coronarianas percutâneas mostrou que a mortalidade dos pacientes com DPOC, no período de três anos, foi de 21% comparada a 9% nos pacientes sem DPOC (Berger et al. 2004). Em pacientes avaliados por cinecoronariografia antes da realização de cirurgia de redução do volume pulmonar, verificou-se que 15% tinham doença coronariana assintomática, mas com estenose maior que 70%, não diagnosticada anteriormente (Thurnheer et al. 1997). No mesmo sentido, análise retrospectiva dos dados de pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC mostrou que 27,7% deles apresentavam sinais de infarto do miocárdio anterior de acordo com ELCII (Dekker et al. 1995) e em 2/3 dos pacientes o diagnóstico não tinha sido realizado previamente (Brekke et al. 2008).

Estudo recente que avaliou 36 pacientes com DPOC e 14 tabagistas ou ex-tabagistas, verificou que indivíduos com DPOC leve apresentaram disfunção ventricular esquerda relacionada a rigidez arterial, e disfunção ventricular direita relacionada à gravidade de obstrução de via aérea, o que sugere desenvolvimento precoce de co-morbidade cardíaca em indivíduos com DPOC (Sabit et al. 2010). Por outro lado, estudo que avaliou presença de limitação ao fluxo aéreo, sem diagnóstico prévio, em 450 indivíduos sem diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC), 52 com diagnóstico prévio de DAC e 119 pacientes hospitalizados com DAC, verificou prevalência de limitação ao fluxo aéreo em 17,5% dos participantes sem DAC, em 19,2% com DAC e em 33,6% nos pacientes hospitalizados com DAC ($p < 0,05$), o que demonstra alta prevalência de limitação ao fluxo aéreo em pacientes com DAC (Soriano et al. 2010).

Os resultados destes estudos sugerem também que a associação entre DPOC e DCV, não pode ser explicada apenas pela similaridade entre os fatores de risco. Atualmente, a DPOC é reconhecida como doença com consequências sistêmicas significantes que alteram a gravidade, morbidade e mortalidade (GOLD 2009). Uma destas manifestações sistêmicas da DPOC é a inflamação e esta alteração é considerada uma hipótese alternativa para explicar a relação entre o VEF_1 e o risco cardiovascular (Sin et al. 2003, Maclay et al. 2007).

Tabagistas, com ou sem DPOC, apresentam processo inflamatório nas pequenas vias aéreas e parênquima pulmonar em comparação aos indivíduos saudáveis que está associado com

maior obstrução das vias aéreas e participa na fisiopatologia de da doença (Baraldo et al. 2004, Battaglia et al. 2007) (Di Stefano et al. 1998, Saetta et al. 1998, Rennard et al. 1999, Saetta et al. 2000, Saetta et al. 2001, O'Donnel et al. 2006, Rufino et al. 2007). O processo inflamatório pode ser amplificado por meio do recrutamento contínuo de novas células e da produção de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas (IL-6 e IL-8). Estas substâncias possuem ação quimiotática para as células inflamatórias e ativam proteínas, como o fator nuclear kappa-B (NF-kB), que atuam na transcrição de genes (outras citocinas e proteases) colaborando com a perpetuação da inflamação. Além disso, o reparo do tecido pulmonar é anormal o que contribui para o desenvolvimento de obstrução ao fluxo aéreo (Li et al. 1998, de Boer et al. 2000, Shapiro et al. 2000, Song et al. 2001, Hacievliyagil et al. 2006, Hollander et al. 2007, Rufino et al. 2007, Quint et al. 2007).

Além da inflamação local, os pacientes com DPOC apresentam inflamação sistêmica, caracterizada por aumento de células como neutrófilos, monócitos, macrófagos e linfócitos T (Augustí et al. 2003, Gan et al. 2004) e de mediadores inflamatórios como as IL-6, IL-8, TNF- α e proteína C-reativa (PCR) no sangue periférico (Rahman et al 1996, van Eeden et al. 2000, Vernooij et al. 2002). A origem da inflamação sistêmica nestes pacientes ainda não está totalmente esclarecida e várias hipóteses são propostas para seu desenvolvimento e perpetuação. Alguns dados sugerem que a fumaça do cigarro pode induzir inflamação sistêmica por meio do estresse oxidativo (Yazdani et al. 1998, Kofler et al. 2005). Em estudo recente realizado em nosso serviço verificamos que pacientes com DPOC e tabagismo ativo apresentam concentrações séricas mais elevadas de TNF- α quando comparados a pacientes com DPOC ex-fumantes (Tanni et al. 2010). Estes dados indicam que o tabagismo ativo exacerba a atividade inflamatória mediada pelo TNF- α em fumantes com ou sem DPOC.

Todos estes achados indicam que a DCV é comum em pacientes com DPOC e também que a redução de VEF₁ é marcador de mortalidade cardiovascular independentemente da idade, sexo, colesterol total, hipertensão e história de tabagismo. Entretanto, apesar das evidências obtidas em estudos populacionais, poucos estudos avaliaram a prevalência de alterações cardiovasculares em pacientes com DPOC. Portanto, o presente estudo foi idealizado com a proposta de investigar se a associação de DPOC e DCV apresenta repercussões mais intensas no estado geral de saúde, na percepção de dispneia, na capacidade funcional de exercício e na inflamação sistêmica dos pacientes. Conhecer a magnitude da associação entre DPOC e DCV e suas consequências pode permitir abordagens diagnósticas e terapêuticas para diminuir a morbidade e mortalidade devido a estas doenças (Sin et al. 2008).

OBJETIVOS PRINCIPAIS

O presente estudo tem como objetivos:

- Avaliar a prevalência de evidências de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em pacientes com DPOC.
- Correlacionar evidências de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas com o estado geral de saúde, a percepção de dispneia, a capacidade funcional de exercício e a inflamação sistêmica em pacientes com DPOC.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o estado geral de saúde, a percepção de dispneia, a capacidade funcional de exercício e a inflamação sistêmica nos indivíduos com DPOC.
- Estudar as correlações entre as doenças e o estado geral de saúde, a percepção de dispneia, a capacidade funcional de exercício e a inflamação sistêmica.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Foram avaliados 70 pacientes com diagnóstico de DPOC provenientes do Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, destes 50 foram incluídos no estudo. As razões para exclusão de 20 pacientes estão detalhadas na Figura 1. Os pacientes eram ex-fumantes ou fumantes ativos (carga tabágica ≥ 10 anos/maço) de ambos os gêneros e foram selecionados de forma consecutiva.

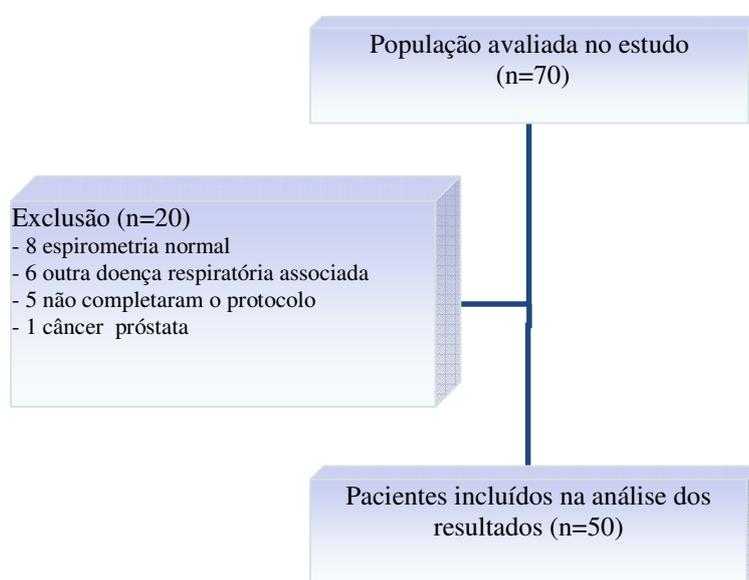


Figura 1. Diagrama de inclusão dos pacientes no protocolo

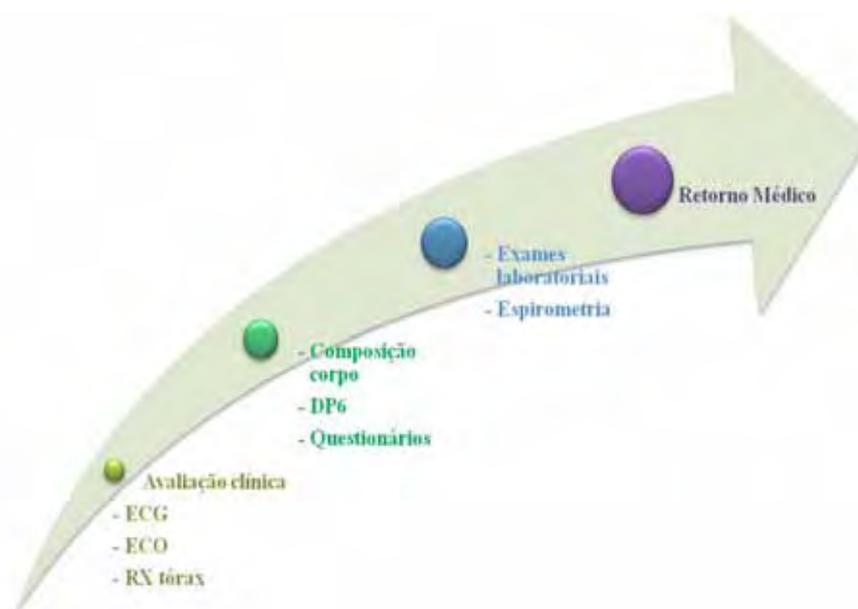
O diagnóstico de DPOC foi realizado por meio de história clínica, exposição aos fatores de risco e confirmado por meio de espirometria pós-broncodilatador ($VEF_1/CVF < 0,70$) (ATS 1987) e (Fabbri et al. 2006). A gravidade da doença foi classificada de acordo com os resultados espirométricos e agrupados em pacientes com doença leve/moderada e pacientes com doença grave/muito grave (GOLD 2009). Os critérios de inclusão foram: estabilidade clínica, caracterizada pela ausência de exacerbação nos últimos três meses e o uso regular de medicação, incluindo oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP). Os critérios de exclusão foram: o uso corticosteróides sistêmicos nos últimos três meses, presença de outras doenças respiratórias associadas, angina instável, insuficiência cardíaca

congestiva (*New York Heart Association* classe III ou IV), ou diagnóstico de outras doenças crônicas como diabetes mellitus insulino-dependente não controlado, câncer e insuficiência renal ou hepática.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB e todos os pacientes com DPOC foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e somente foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos 1 e 2).

Delineamento

Os pacientes foram avaliados em três dias da mesma semana e após a realização e verificação dos exames solicitados, os mesmos foram contactados para retorno médico a fim de informar os resultados obtidos (Figura 2).



ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; RX: radiograma; DP6: distância percorrida em seis minutos.

Figura 2. Delineamento das avaliações dos pacientes no estudo.

Métodos

A avaliação inicial foi composta por dados sobre identificação pessoal (idade, gênero, peso e estatura), uso de medicação, presença de co-morbidades e história de tabagismo (carga tabágica: maço x anos). A história clínica foi detalhada no sentido de obter informações que

permitissem identificar evidências prévias de angina e IAM. Além disso, evidências destas alterações e de co-morbidades associadas foram investigadas no prontuário médico do paciente. A história de tabagismo e o estado atual do tabagismo foram investigados e complementados por meio da avaliação da intensidade da dependência da nicotina (Teste de Fagerström) (Reichert et al. 2008). A confirmação da abstinência do cigarro foi avaliada por meio da medida do monóxido de carbono no ar expirado.

Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, leucócitos), lipidograma (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), proteínas totais e frações (albumina e globulina), glicemia de jejum, função hepática (transaminase glutâmico oxalacética – TGO, transaminase glutâmico pirúvica – TGP, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase – gama GT e albumina) e função renal (ureia e creatinina) e todos os pacientes estavam em jejum de 12 horas. A lipoproteína de baixa intensidade (LDL) foi calculada quando as concentrações de triglicerídeos foram inferiores a 300 mg/dL. O cálculo foi realizado pela fórmula de Friedewald: $LDL = (Colesterol\ total - HDL) - (Triglicerídeo / 5)$. Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados de acordo com os critérios e utilizando os métodos empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC/UNESP/Botucatu. Foi realizado radiograma de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil esquerdo.

Avaliação do estado tabágico

A confirmação da condição de fumante ou ex-fumante foi realizada por meio da mensuração de monóxido de carbono (CO) no ar expirado através de técnica padronizada com equipamento específico (Micro⁺ Smokerlyzer, Bedfont, England, UK). Esse aparelho mede a concentração de CO exalado através de um sensor eletroquímico e expressa os valores em partes por milhão (ppm). A técnica para medição foi realizada com solicitação ao paciente que fizesse pausa inspiratória de 20 segundos com finalidade de equilibrar os níveis de CO sanguíneo com o alveolar. Após esta pausa, foi solicitada expiração longa e total no bucal do aparelho. Valores acima de 6,0 ppm de CO expirado foram considerados significantes para tabagismo ativo (Middleton et al. 2000, Santos et al. 2001).

Espirometria pré e pós-broncodilatador

A espirometria foi efetuada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO, Louisville, CO, USA), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (ATS 1987). Foram medidos a CVF em litros (L) e o VEF₁ em litros (L), e calculada a razão entre as duas medidas (VEF₁/CVF). As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de fenoterol 400mcg dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF₁ também foram expressos em porcentagem dos valores de referência (Pereira et al. 1992).

Gases arteriais e oximetria de pulso

Os gases arteriais foram dosados na amostra sanguínea por punção na artéria radial, coletados com o paciente em repouso e respirando ar ambiente, utilizando-se analisador de gases (Stat Profile 5 Plus; Nova Biomedical, Waltham, MA, USA). Os pacientes em uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada permaneceram em ar ambiente durante 20 minutos para coleta dos gases arteriais.

A monitorização da oximetria de pulso (SpO₂) foi realizada em todos os indivíduos por meio do oxímetro portátil Onyx (Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc., Minneapolis, MN, USA).

Co-morbidades

A presença de co-morbidades associadas foi avaliada por meio do índice de Charlson (Charlson et al. 1994). Este índice foi desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, combinando a idade com as doenças associadas. Cada doença tem pontuação específica proporcional à sua gravidade. Pontuação 1 é atribuída ao infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa gástrica, hepatopatia leve e diabetes. Pontuação 2 é atribuída a diabetes com lesão de órgão alvo, hemiplegia, doença renal e doenças malignas. Pontuação 3 é atribuída para hepatopatia moderada a grave, enquanto que AIDS e tumor sólido metastático recebem pontuação 6. Para cada década de vida acima dos 40 anos, adiciona-se 1 ponto ao risco (Anexo 3).

Avaliação do estado de saúde: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

SF-36

É um instrumento validado no Brasil para avaliar o estado de saúde de pacientes com artrite reumatóide (Ciconelli et al. 1999). Por ser um instrumento genérico tem sido utilizado em pacientes portadores de diversas patologias, entre elas, pneumopatias crônicas. Este questionário avalia oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, emocionais e saúde mental. (Anexo 4).

Quadro 1. Domínios do SF-36 e questões correspondentes

Domínio	Questões correspondentes	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	3	10	20
Aspectos físicos	4	4	4
Dor	7, 08	2	10
Estado geral de saúde	1, 11	5	20
Vitalidade	9 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	6, 10	2	8
Aspectos emocionais	5	3	3
Saúde mental	9 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Os escores das escalas do SF-36 foram calculados conforme os algoritmos sugeridos por Ciconelli et al. (1999). Seu escore varia de zero a 100, quanto maior a pontuação melhor o estado de saúde do indivíduo.

Para calcular os escores de cada domínio, primeiramente foi realizada a pontuação de cada resposta dada pelo pacientes. Em seguida, foi aplicada a fórmula:

$$\text{Domínio} = \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variações (Score Range)}}$$

SGRQ

O instrumento utilizado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com DPOC foi a versão validada para a língua e cultura brasileiras do SGRQ (Sousa et al. 2000). O

questionário consiste nos seguintes domínios: sintomas, cobrindo o desconforto devido aos sintomas respiratórios; impacto, que avalia o impacto global da doença nas atividades diárias e no bem estar do paciente e atividade, que avalia as alterações da atividade física e o escore total: somatória dos escores de todos os domínios. Os valores de cada domínio e o total têm pontuação de zero (ausência de disfunção) a 100 (disfunção máxima). Valores acima de 10% refletem qualidade de vida alterada naquele domínio. Modificações iguais ou maiores que 4%, após intervenção em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indica mudança com significado clínico na qualidade de vida (Jones et al. 1992) (Anexo 5).

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

O instrumento utilizado para avaliar o nível de ansiedade e depressão será a versão desenvolvida por Zigmond et al. (1983), validada e adaptada para a cultura brasileira (Botega et al. 1995). O questionário é composto por 14 perguntas relacionadas a aspectos de ansiedade e depressão. Os valores da escala de ansiedade e depressão têm pontuação de zero (improvável) a 21 (provável). Valores entre 0 - 7 caracterizam improvável ansiedade e depressão, entre 8 - 11 possível (questionável ou duvidosa) e entre 12 - 21 como provável. (Zigmond et al. 1983) (Anexo 6).

Avaliação da intensidade de dispneia: Índice de Dispneia Basal (BDI) e *Medical Research Council* (MRC)

BDI

A versão traduzida para a língua e cultura brasileiras do *Baseline Dyspnea Index* (BDI) (Martinez & Padua 2001) desenvolvido por Mahler et al. 1984 (Mahler et al. 1984) foi um dos índices de avaliação da dispneia. Esta escala consta de três componentes que avaliam aspectos importantes relacionados à dispneia. No primeiro é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear dispneia, no segundo a intensidade de esforço que induz a dispnéia e por fim o prejuízo funcional que a dispnéia causa ao paciente. O escore total pode ser obtido somando-se os escores dos três domínios (0 a 12). Quanto menor a pontuação maior a gravidade da dispneia (Anexo 7).

MRC

Esta escala consiste em graduar a dispneia de 1 a 5 em relação aos esforços diários (Kovelis et al. 2008). Quanto maior a pontuação maior a gravidade da dispneia.

Quadro 2. Medical Research Council

<i>Grau 1</i>	Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
<i>Grau 2</i>	Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
<i>Grau 3</i>	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
<i>Grau 4</i>	Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
<i>Grau 5</i>	Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo.

Avaliação da composição do corpo: a composição do corpo foi avaliada por meio da antropometria e da impedância bioelétrica.

Antropometria

O peso do corpo (kg) e a estatura (m) foram quantificados em Balança Filizola® com o paciente utilizando roupas leves e sem calçados. O índice de massa do corpo foi calculado através da seguinte fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$.

Impedância bioelétrica

A resistência e reatância foram medidas (BIA 101, RJL systems, Detroit, MI USA) na posição supina, do lado direito do corpo, de acordo com o protocolo da Sociedade Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral (*ESPEN Guidelines 2004*) (Kyle et al. 2004). A estimativa da massa magra do corpo (MMC) em kilogramas (kg) foi feita por meio da equação de regressão para pacientes com insuficiência respiratória (Kyle et al. 1998): $MMC = -6,06 + (\text{estatura} \times 0,283) + (\text{peso} \times 0,207) - (\text{resistência} \times 0,024) + [\text{sexo (masculino} = 1, \text{feminino} = 0) \times 4,036]$.

O índice de massa magra do corpo (IMMC) foi calculado ($MMC \text{ (kg)} / \text{altura(m)}^2$).

Distância percorrida em seis minutos (DP6)

A distância percorrida em seis minutos (DP6) foi realizada de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (2002) (Crapo et al. 2002). Os pacientes foram instruídos a caminhar o máximo possível durante seis minutos em corredor de 30 metros, com chão devidamente demarcado. Durante a caminhada foi dado encorajamento verbal padronizado a cada paciente. Os pacientes puderam parar durante o teste, mas foram orientados para retomar a caminhada assim que se sentissem capazes. Após seis minutos, os pacientes foram instruídos a parar de andar e foi mensurada a distância total percorrida em seis minutos (DP6), em metros. Antes e após o teste foram obtidas a pressão arterial (PA), a SpO₂, a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a percepção de dispneia e de fadiga nos membros inferiores segundo a escala de dez pontos de Borg (Borg 2000) (Anexo 8), pontuação zero significa ausência de dispneia e esforço insignificante e pontuação dez significa dispneia e esforço exaustivos. Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentaram SpO₂ <85% durante o teste foram suplementados com oxigênio por meio de cateter nasal para manter SpO₂ mínima igual a 90%. Nestes casos, o fisioterapeuta caminhou ao lado do paciente levando o cilindro em carrinho portátil.

Índice BODE (*Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*)

As variáveis e os pontos de cortes foram os mesmos utilizados no estudo de Celli et al., (2004) e estão representados na tabela abaixo:

<i>Variáveis</i>	<i>Pontos de corte (Índice BODE)</i>			
	0	1	2	3
VEF ₁ (% do previsto)	≥65	50 - 64	36-49	≤35
Distância percorrida em 6 minutos (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
Escala de dispneia (MRC)	0-1	2	3	4
Índice massa do corpo (Kg/m ²)	>21	≤21		

O índice BODE foi separado em 4 classes: **1** (escore 0 a 2); **2** (escore 3 e 4); **3** (escore 5 e 6) e **4** (escore 7 a 10).

Força muscular periférica (força de preensão manual)

A função muscular periférica foi avaliada pela força de preensão isométrica manual por meio de dinamômetro manual (SAEHAN Corp. Masan, Korea). Os indivíduos realizaram três compressões, cada uma com duração de quatro a seis segundos, alternadamente, com o ombro aduzido, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra, o punho entre 0 e 30° de extensão e 0 a 15° de desvio ulnar e não apoiado. A força gerada foi lida em quilograma-força (kgf). A leitura mais elevada foi utilizada na análise dos dados (Mathiowetz et al. 1984).

Mediadores inflamatórios no sangue periférico: Interleucina 6 (IL-6) e Proteína C-reativa (PCR)

O sangue colhido em tubo vacutainer de 10 ml com heparina, foi centrifugado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 1000 rpm durante 5 minutos e o plasma do topo dos tubos retirado e centrifugado novamente para a obtenção de plasma límpido. As amostras de 220µl foram armazenadas em freezer à -80°C até a análise.

As dosagens de citocina IL-6 foram realizadas em duplicatas através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA), comercialmente disponíveis (BioSource International, Inc, Ca, USA). Para as dosagens séricas, foram utilizados ELISA ultrasensíveis, com limites de detectabilidade de 0,16 a 10,0 pg/mL para IL-6 (Human IL 6 US – Cytoscreen). A sequência da dosagem da citocina seguiu as recomendações da empresa fornecedora dos kits. Resumidamente, esta técnica corresponde a ELISA tipo sanduíche, de fase sólida, em que as células da microplaca são cobertas por anticorpo específico para a citocina em questão. Amostras, controle e padrão são pipetados nestas células. Durante a primeira incubação, a citocina liga-se ao anticorpo imobilizado no local (captura). Após lavagem, anticorpo biotilado específico para a citocina é adicionado. Durante a segunda incubação, este anticorpo liga-se à citocina capturada durante a primeira incubação. Após remoção do excesso do segundo anticorpo, a enzima estreptavidina-peroxidase é adicionada. Esta liga-se ao anticorpo biotilado para completar o sanduíche de quatro camadas. Após a terceira incubação e lavagem para remover toda a enzima não ligada, uma solução de substrato é adicionada, a qual age sobre a enzima ligada, para produzir cor. A intensidade deste produto colorido é diretamente proporcional à concentração da citocina presente na amostra original.

A proteína C-reativa (PCR) foi quantificada em duplicatas em kits ultrasensíveis da CardioPhase, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, USA. A sensibilidade do kit foi 0,007mg/L. A técnica utilizada foi de imunonefelometria com a utilização do equipamento Dade Behring ® (Behring Diagnostic Inc, Westwood MA). Este kit contém suspensão de partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal específico derivado de rato que se liga a PCR humana, formando aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. Avaliação foi feita comparando-se com a curva de referência obtida.

Eletrocardiograma (ECG)

Foi realizado ECG em todos os pacientes. Aparelho da marca Micromed® com 12 derivações simultâneas (DI, DII, DIII, V1, V2, V3, V4, V5, V6, aVR, aVL e aVF) e filtros digitais para eliminação de flutuação da linha de base, interferência de rede elétrica de 60 Hz e interferência muscular. Software Wincardio 5.0.4.12, edição Firebird. O diagnóstico das alterações foi baseado em critérios utilizados na literatura (Mirvis et al. 2008)

Avaliação Doppler-ecocardiográfica

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador treinado, utilizando os equipamentos Sonnos 2000, da Hewlett Packard ou HDI® 5000 SONOCT, da Philips, ambos dotados de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography* (Lang et al. 2005) e o Consenso Canadense de análise de fluxos (Rakowski et al. 1996).

Variáveis Morfométricas:

- a) diâmetro do átrio esquerdo (AE), em mm;
- b) diâmetro da raiz da aorta (Ao), em mm;
- c) relação dos diâmetros do átrio esquerdo e da aorta (AE/Ao);
- d) diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VED), em mm;
- e) diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (VES), em mm;

- f) espessura diastólica do septo interventricular (SIVd), em mm;
- g) espessura diastólica da parede posterior do VE (PPd), em mm;
- h) espessura relativa da parede ventricular = $(SIVd+PPd)/VED$;
- i) massa do VE (MVE, g) (Lang et al. 2006) = $0,8 \times \{1,04[(VED + SIVd + PPd)^3 - VED^3]\} + 0,6$.

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica foi efetuado utilizando-se como ponto de corte o valor de MVE > 162 g, em mulheres, e MVE > 224 g, em homens. Foram considerados como limites superiores de normalidade para o diâmetro das câmaras cardíacas: AE = 40 mm e VE = 59 mm, em homens, ou AE = 38 mm e VE = 53 mm, em mulheres (Lang et al. 2005).

Variáveis de função sistólica:

- a) fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula: $(VED^3 - VES^3) / VED^3 \times 100$ e por meio do método de Simpson biplano (FE_{Sp}).

Variáveis de função diastólica:

- a) velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de enchimento ventricular rápido (pico da onda E mitral, cm/s);
- b) velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de contração atrial (pico da onda A mitral, cm/s);
- c) razão E/A;
- d) tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base;
- e) tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral.

A partir da análise das variáveis Doppler-ecocardiográficas: razão E/A (normal > 1), TRIV (valor normal até 100 ms) e TDE (valor normal entre 150 ms e 220 ms), os casos foram categorizados como “sem disfunção diastólica” ou “com disfunção diastólica”.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado estudo piloto, pois a prevalência de alterações cardiovasculares em pacientes com DPOC foram avaliadas principalmente por estudos populacionais. Foram utilizados os programas estatísticos SigmaStat (versão 2.03) (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA),

SPSS 15.0 e o STATA 10.0. Foi realizada análise descritiva e, para estabelecer associação entre as doenças e as variáveis estudadas, foi utilizada a análise de regressão linear múltipla e análise de regressão logística. Para os modelos de regressão, foram selecionadas variáveis com relevância clínica e que não apresentassem colinearidade entre si. As variáveis categóricas incluídas foram: gênero (feminino=0 e masculino=1), hipertensão arterial sistêmica (ausência = 0 e presença = 1) e tamanho do átrio esquerdo. Foi considerado aumento do átrio esquerdo para os seguintes valores: > 40mm para o gênero masculino, e > 38mm para o gênero feminino (ausência = 0 e presença = 1). As variáveis contínuas foram: idade, PCR e índice BODE. Para avaliar a influência da gravidade da DPOC nas manifestações da doença, os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com a gravidade da doença, de acordo com o critério do GOLD (GOLD 2009), para a comparação entre eles foi utilizado o teste “*T*” para variáveis com distribuição normal e *Mann-Whitney* para variáveis com distribuição não normal. Para avaliação de duas variáveis qualitativas binárias com frequência esperada maior que cinco foi utilizado o teste de *Chi-quadrado* e para aqueles com frequência esperada menor que cinco foi utilizado o teste exato de *Fischer*. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características dos 50 pacientes com DPOC e a comparação dos pacientes com DPOC leve/moderada e DPOC grave/muito grave quanto à idade, gênero, peso, estatura, índice de massa do corpo (IMC), índice de massa magra do corpo (IMMC), pressão arterial e frequência cardíaca. A idade, o gênero, o peso, a estatura, o IMC e o IMMC não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como a pressão arterial sistêmica. Entretanto, a frequência cardíaca foi significativamente maior nos pacientes com DPOC III/IV em comparação aos pacientes com DPOC I/II.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes de acordo com a classificação GOLD

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Total</i> (n = 50)	<i>DPOC I/II</i> (n = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (n = 25)	<i>Valor p</i>
Idade (anos)	67 ± 9	65 ± 8	69 ± 9	0,08
Gênero (M/F)	31/19	17/8	14/11	0,24
Peso (kg)	66,4 ± 16,8	66,6 ± 16,1	66,1 ± 17,7	0,92
Estatura (m)	1,62 ± 0,1	1,64 ± 0,1	1,59 ± 0,09	0,11
IMC (kg/m ²)	25,0 ± 4,9	24,4 ± 4,6	25,7 ± 5,3	0,39
IMMC (kg.m ⁻²)	16,5 ± 2,9	16,7 ± 2,6	16,2 ± 3,1	0,59
PAS (mmHg)	127,8 ± 14,4	128,8 ± 15,0	126,8 ± 14,0	0,63
PAD (mmHg)	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 90,0)	0,17
FC (bpm)	82,7 ± 11,1	75,9 ± 10,1	82,3 ± 8,0	0,01

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). IMC: índice de massa do corpo; IMMC: índice de massa magra do corpo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; DPOC I/II: doença leve/moderada; DPOC III/IV: doença grave/muito grave. p < 0,05 avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney e χ^2 .

O tabagismo ativo foi observado em 18 (36%) pacientes, sendo 14 do grupo DPOC I/II (56%) e apenas quatro pacientes no estágio III da doença. Nenhum paciente com DPOC muito grave era fumante ativo. Em consequência, os níveis de monóxido de carbono (CO) foram superiores nos pacientes com doença leve/moderada. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando comparada a carga tabágica. Como

esperado, os pacientes com obstrução mais grave mostraram redução dos valores espirométricos e da oximetria de pulso. O valor do índice BODE foi superior nos pacientes com doença grave/muito grave em comparação aos pacientes com doença leve/moderada ($p < 0,001$). Os pacientes com doença grave/muito grave apresentaram redução estatisticamente significativa na PaO_2 e SaO_2 e aumento da PaCO_2 em comparação aos pacientes com doença leve/moderada (Tabela 2).

Tabela 2. História tabágica, espirometria, gases sanguíneos e oximetria de pulso dos pacientes com DPOC

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Total</i> (<i>n</i> = 50)	<i>DPOC I/II</i> (<i>n</i> = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (<i>n</i> = 25)	<i>Valor p</i>
Tabagismo ativo (%)	36	56	16	<0,001
Carga tabágica (maço x ano)	49,0 (24,0; 80,0)	50,0 (22,3; 80,0)	44,0 (24,3; 92,5)	0,71
CO (ppm)	0,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 8,0)	0,0 (0,0; 5,0)	0,003
CVF (L)	2,5 ± 0,9	3,2 ± 0,8	1,9 ± 0,5	<0,001
CVF (% previsto)	81,3 ± 24,6	98,4 ± 19,4	64,3 ± 16,2	<0,001
VEF ₁ (L)	1,3 (0,8; 1,7)	1,7 (1,4; 2,2)	0,8 (0,6; 1,0)	<0,001
VEF ₁ (% previsto)	56,8 ± 23,6	73,2 ± 15,6	40,4 ± 18,4	<0,001
PaO_2 (mmHg)	72,5 ± 13,9	80,5 ± 10,5	64,5 ± 12,2	<0,001
PaCO_2 (mmHg)	37,9 ± 7,8	33,7 ± 6,4	42,1 ± 6,8	<0,001
Índice BODE	2,9 ± 4,2	1,5 ± 1,3	4,3 ± 1,6	<0,001
SaO_2 (%)	93,7 ± 4,2	95,8 ± 1,3	91,7 ± 5,1	<0,001
SpO_2 (%)	93,0 ± 4,2	94,8 ± 2,4	91,3 ± 4,9	0,003

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). CO: monóxido de carbono; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaO_2 : pressão arterial de oxigênio; PaCO_2 : pressão arterial de dióxido de carbono; SaO_2 : saturação arterial de oxigênio; SpO_2 : oximetria de pulso. $p < 0,05$ avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney e χ^2 .

A Figura 3 mostra as principais medicações em uso na amostra estudada. Dos 50 pacientes avaliados, apenas 6 (12%) não faziam uso de medicação para DPOC, todos com doença leve.

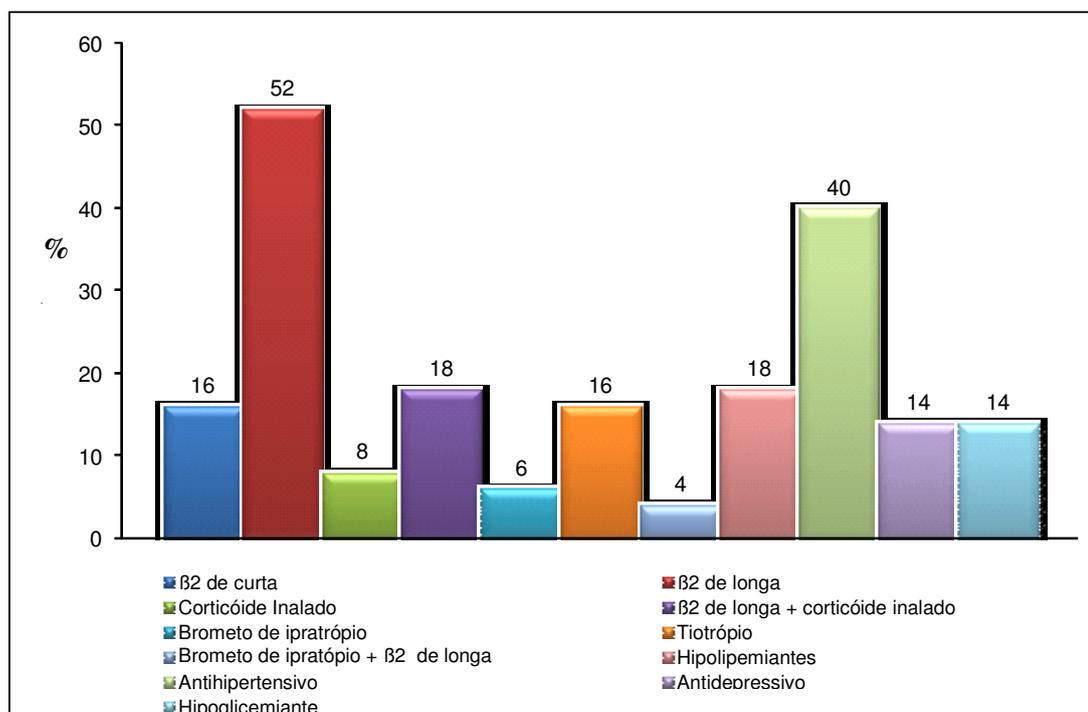
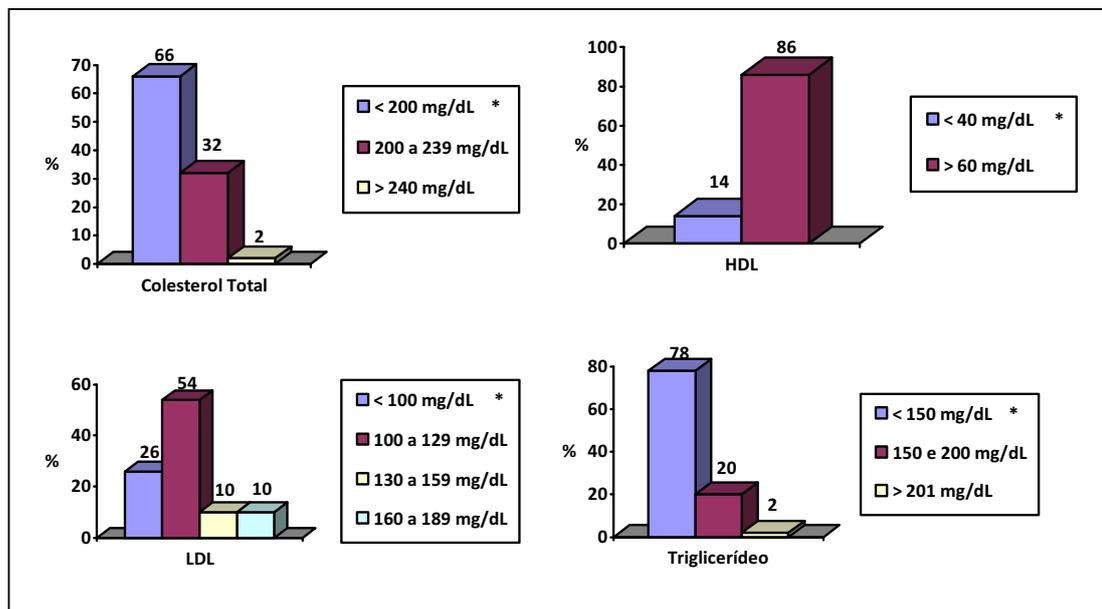


Figura 3. Classe de medicamentos em uso contínuo pelos pacientes estudados

De acordo com os valores estabelecidos na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Sposito et al. 2007), o perfil lipídico dos pacientes com DPOC I-IV está representado na Figura 4. Os valores de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeo estavam dentro dos limites de normalidade na maioria dos pacientes avaliados (Sposito et al. 2007). Todos pacientes que tinham diagnóstico prévio de dislipidemia (14%) faziam uso contínuo de medicamentos hipolipemiantes.



* Valores de referência de acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. LDL: lipoproteínas de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade.

Figura 4. Perfil lipídico dos pacientes com DPOC

Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores do colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeo entre os pacientes com DPOC de diferentes gravidades (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil lipídico dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

Variáveis	DPOC I/II (n = 25)	DPOC III/IV (n = 25)	Valor p
Colesterol Total (mg/dL)	184,9 ± 27,0	188,0 ± 24,9	0,68
HDL (mg/dL)	53,4 ± 15,8	53,3 ± 14,6	0,97
LDL (mg/dL)	111,0 (98,8; 128,3)	111,6 (103,5; 124,0)	0,97
Triglicerídeos (mg/dL)	112,4 ± 34,9	114,5 ± 42,3	0,84

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). p < 0,05 avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

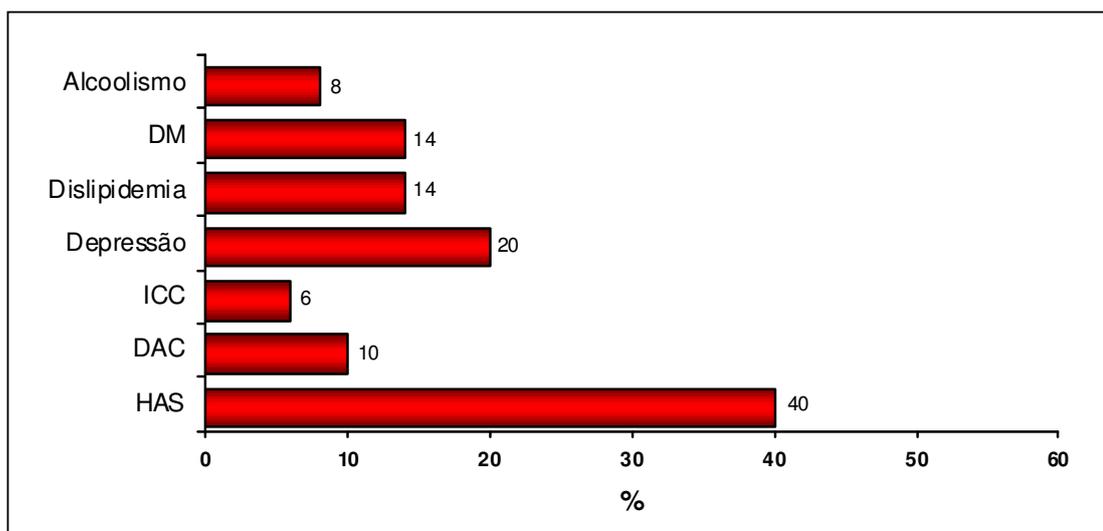
Na avaliação dos componentes hematológicos, a amostra apresentou valor médio de hemoglobina de $14,6 \pm 1,2$ g/dL, $43,4 \pm 3,8\%$ de hematócrito, $6,9 \pm 1,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ de leucócitos, $4,4 \pm 1,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ de neutrófilos e $1,8 \pm 6,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ de linfócitos. O número de neutrófilos foram maiores nos pacientes com doença grave/muito grave em comparação aos pacientes com obstrução leve/moderada ($p=0,001$). Os demais componentes não apresentaram diferença estatisticamente significante. Na avaliação dos exames bioquímicos, a maioria dos pacientes apresentou valores dentro dos limites de normalidade e apenas transaminase glutâmico oxalacética (TGO) estava superior no grupo com doença leve/moderada em comparação ao grupo com doença grave/muito grave ($p=0,04$). As demais concentrações não apresentaram diferença estatisticamente significante (Tabela 4).

Tabela 4. Componentes hematológicos e concentrações bioquímicas dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Variáveis</i>	<i>DPOC I/II (n = 25)</i>	<i>DPOC III/IV (n = 25)</i>	<i>Valor p</i>
Hemoglobina (g/dL)	$14,7 \pm 1,2$	$14,6 \pm 1,3$	0,77
Hematócrito (%)	$43,6 \pm 3,8$	$43,1 \pm 3,8$	0,66
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6,4 (5,9; 7,2)	7,0 (5,3; 8,8)	0,38
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$3,8 \pm 1,1$	$5,0 \pm 1,9$	0,001
Linfócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$1,9 \pm 5,4$	$1,7 \pm 6,9$	0,29
Ácido úrico (mg/dL)	5,7 (4,9; 6,2)	6,0 (3,9; 6,9)	0,91
Glicemia (mg/dL)	89,5 (82,0; 97,0)	88,5 (81,5; 97,5)	0,97
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,8; 1,1)	0,9 (0,7; 1,1)	0,63
Ureia (mg/dL)	30,0 (23,8; 42,2)	36,0 (33,0; 44,7)	0,06
TGO (U)	25,0 (20,0; 28,7)	21,5 (18,0; 23,0)	0,04
TGP (U)	22,0 (17,7; 34,5)	20,5 (16,5; 25,0)	0,15
Fosfatase alcalina (U/L)	$80,4 \pm 3,7$	$79,1 \pm 20,6$	0,87
Gama GT (U/L)	24,0 (18,5; 37,5)	21,0 (15,5; 27,0)	0,12
Proteínas totais (g/dL)	$7,2 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,5$	0,61
Albumina (g/dL)	$4,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$	0,39
Globulina (g/dL)	$3,1 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$	0,11

TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; Gama GT: gama glutamyl transpeptidase. Valores expressos como média \pm desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). $p < 0,05$ avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

Dos 50 pacientes avaliados, 35 (70%) apresentavam co-morbidades. A Figura 5 mostra a prevalência das co-morbidades avaliadas por meio do diagnóstico prévio de acordo com registros documentados nos prontuários.



DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Figura 5. Prevalência de co-morbidades nos pacientes com DPOC

A prevalência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos; entretanto, os diagnósticos de dislipidemia e depressão foram maiores nos pacientes com doença leve/moderada em comparação aos pacientes com doença grave/muito grave (Tabela 5).

Tabela 5. Co-morbidades dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Variáveis</i>	<i>DPOC I/II</i> (n = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (n = 25)	<i>Valor p</i>
Índice de Charlson	3,2 ± 1,1	3,9 ± 1,3	0,06
Hipertensão arterial sistêmica (%)	36	44	0,31
Depressão (%)	28	12	0,008
Dislipidemia (%)	20	8	0,02
Diabetes mellitus (%)	12	16	0,54
Doença arterial coronariana (%)	8	12	0,48
Alcoolismo (%)	12	4	0,06
Insuficiência cardíaca congestiva (%)	4	8	0,37

Valores expressos como média ± desvio padrão ou proporção. p < 0,05 avaliado por Teste t não pareado e teste x² ou Teste Exato de Fisher.

A avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica mostrou evidências de isquemia em cinco (10%) pacientes, dos quais dois (8%) tinham doença leve/moderada e três (12%) doença grave/muito grave. Todos estes pacientes tinham diagnóstico prévio de doença arterial coronariana documentado nos prontuários. O achado ecocardiográfico mais evidente foi a disfunção diastólica leve do ventrículo esquerdo, de acordo com critérios utilizados na literatura (Nagueh et al. 2009), observada em 44 (88%) dos pacientes estudados.

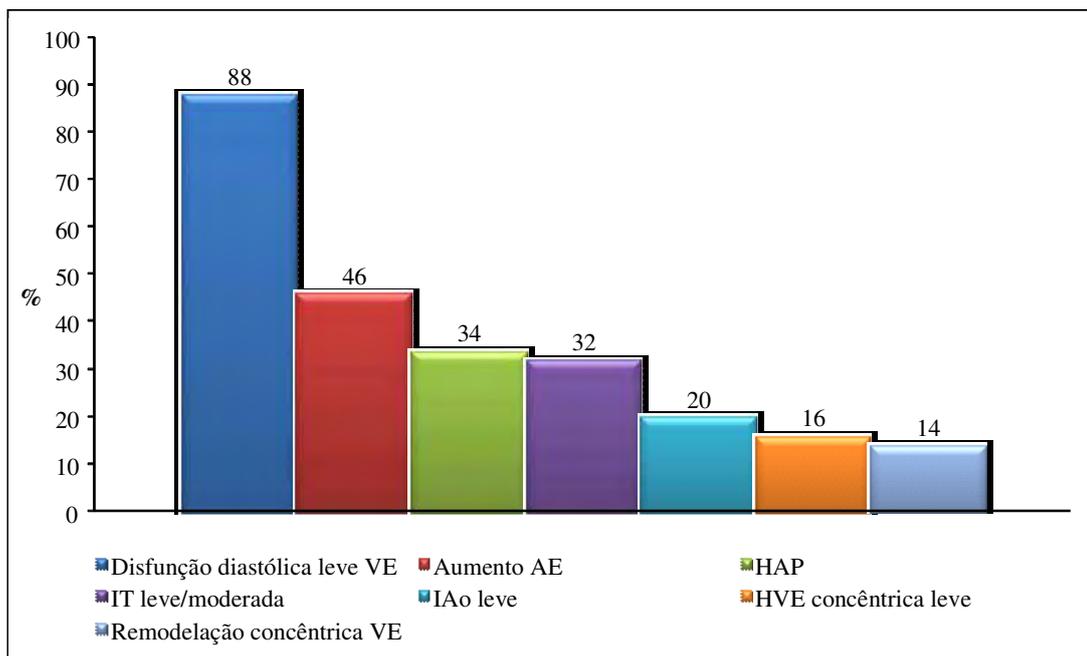
Quando contrastados os achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos, verificamos que na maioria dos pacientes (52%) o ECG era compatível com o normal, enquanto apenas 2% tinham o ecocardiograma compatível com a normalidade. Os achados eletrocardiográficos mais comuns estão apresentados na Tabela 6; apenas a proporção de sobrecarga ventricular direita e do bloqueio do feixe ântero-superior do ramo esquerdo foram superiores nos pacientes com doença mais grave em comparação aos pacientes com doença leve/moderada. A proporção dos demais achados eletrocardiográficos foi semelhante entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Estudo eletrocardiográfico dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Achados Eletrocardiográficas</i>	<i>DPOC III</i> (n = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (n = 25)	<i>Valor p</i>
Compatível com o normal (%)	52	52	0,88
Fibrilação atrial (%)	4	0	0,13
Extra-sístole(s) ventricular(es) (%)	8	4	0,37
Sobrecarga ventricular esquerda (%)	8	4	0,73
Sobrecarga ventricular direita (%)	0	8	0,01
Sobrecarga atrial esquerda (%)	8	4	0,37
Sobrecarga atrial direita (%)	0	4	0,13
Área inativa (%)	4	4	0,71
Efeito dielétrico difuso (%)	8	4	0,37
Bloqueio A-V de 1° grau (%)	4	0	0,13
Bloqueio completo do ramo D (%)	4	0	0,13
Bloqueio do feixe ant-sup do ramo E (%)	0	12	0,001
Taquicardia sinusal (%)	0	4	0,13

Valores expressos como proporção. p < 0,05 avaliado por Teste χ^2 ou Teste Exato de Fisher.

Em relação aos achados ecocardiográficos, a maioria apresentou disfunção diastólica leve do ventrículo esquerdo, a prevalência destes e dos demais achados estão demonstrados na Figura 6.



VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; HAP: hipertensão da artéria pulmonar; IT: insuficiência tricúspide; IAo: insuficiência aórtica; HVE: hipertrofia ventricular.

Figura 6. Achados ecocardiográficos dos pacientes com DPOC

Quando distribuídos em grupos, houve diferença estatisticamente significativa na dilatação da raiz da aorta e alterações de contratilidade segmentar, mais prevalentes nos pacientes com doença leve/moderada, e no aumento das câmaras cardíacas direitas mais prevalentes nos pacientes com doença grave/muito grave. Os outros achados ecocardiográficos não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 7).

Tabela 7. Estudo ecocardiográfico dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Achados Ecocardiográficos</i>	<i>DPOC IIII</i> (n = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (n = 25)	<i>Valor p</i>
Compatível com o normal (%)	0	4	0,13
Aumento do átrio esquerdo (%)	40	52	0,30
Hipertensão da artéria pulmonar (%)	40	28	0,10
Disfunção diastólica leve do VE (%)	88	88	0,82
Disfunção sistólica do VE (%)	4	4	0,71
Dilatação da raiz da aorta (%)	12	0	<0,001
HVE concêntrica leve (%)	20	12	0,17
IT leve/moderada (%)	36	28	0,28
DLAo leve (%)	4	0	0,13
IAo leve (%)	16	24	0,21
Remodelação concêntrica do VE (%)	12	16	0,54
IM leve/moderada (%)	8	8	0,79
Aumento das câmaras cardíacas direitas (%)	4	20	0,001
EAO leve/moderada	4	8	0,37
Alterações de contratilidade segmentar	8	0	0,01
Hipocinesia difusa moderada do VE (%)	0	4	0,13

VE: ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IT: insuficiência tricúspide; DLAo: dupla lesão aórtica; IAo: insuficiência aórtica; EAO: espessamento da valva aórtica; SIV: septo interventricular. Valores expressos como proporção. $p < 0,05$ avaliado por teste χ^2 ou Teste Exato de Fisher.

As variáveis morfológicas analisadas no ecocardiograma estão descritas na tabela 8. Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis morfológicas estudadas. Entretanto, houve tendência nos pacientes com obstrução grave/muito grave a apresentar valores inferiores do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo em comparação aos pacientes com obstrução leve/moderada (Tabela 8).

Tabela 8. Variáveis morfológicas ecocardiográficas dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Variáveis Morfométricas</i>	<i>DPOC I/II (n = 25)</i>	<i>DPOC III/IV (n = 25)</i>	<i>Valor p</i>
Ao (mm)	32,8 ± 3,4	31,2 ± 3,4	0,13
AE (mm)	39,3 ± 3,9	39,4 ± 2,6	0,88
VED (mm)	47,2 ± 3,6	45,5 ± 2,8	0,06
VES (mm)	29,0 (27,0; 30,0)	28,0 (26,0; 29,0)	0,06
AE/AO	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,17
MVE (g)	161,8 ± 39,1	148,6 ± 31,4	0,20
(SIVd+PPd)/VED	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,2)	0,81

Ao: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VED: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE/AO: relação dos diâmetros do átrio esquerdo e aorta; MVE: massa do ventrículo esquerdo; (SIVd+PPd)/VED: espessura relativa do ventrículo esquerdo. Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). $p < 0,05$ avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

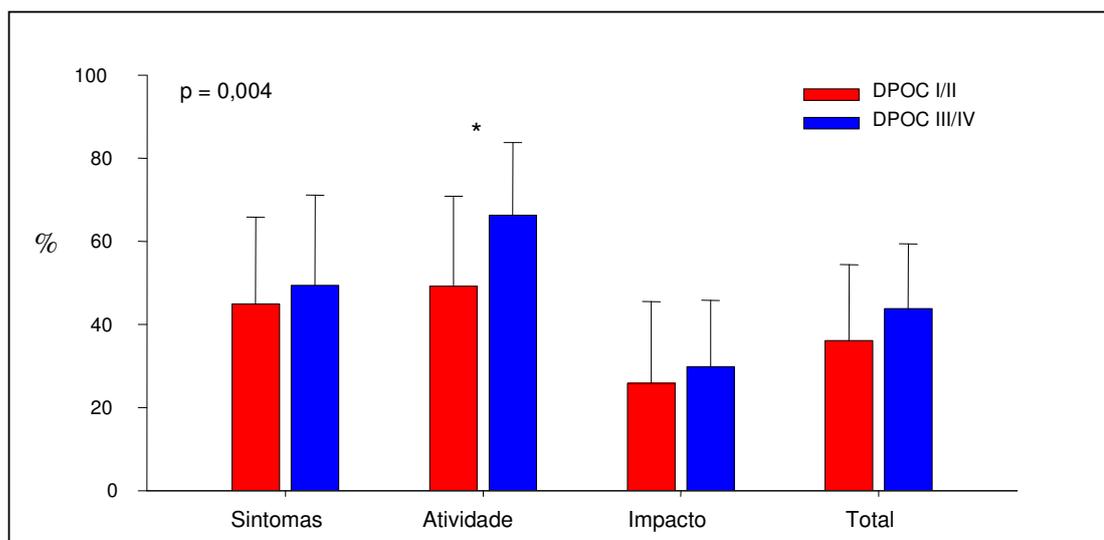
A tabela 9 mostra as variáveis de função sistólica e função diastólica dos pacientes com doença leve/moderada e grave/muito grave, avaliado por meio do exame Doppler-ecocardiográfico. Os pacientes com obstrução grave/muito grave apresentaram valores superiores do TDE e, comparação aos pacientes com obstrução mais leve ($p=0,009$). As outras variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Tabela 9. Variáveis de função sistólica e diastólica dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Variáveis</i>	<i>DPOC I/II (n = 25)</i>	<i>DPOC III/IV (n = 25)</i>	<i>Valor p</i>
FE (Teichholz)	69,0 (67,0; 71,2)	70,5 (69,5; 73,0)	0,06
E/A	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,6; 0,8)	0,55
TDE (ms)	234,7 ± 57,2	283,8 ± 51,6	0,009
TRIV (MS)	112,0 (112,0; 116,0)	112,0 (105,0; 112,0)	0,30

FE: fração de ejeção; E/A: relação das velocidades das ondas E e A; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico. Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). $p < 0,05$ avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

Em relação ao estado geral de saúde, os pacientes foram avaliados por meio do questionário de qualidade de vida na doença respiratória do Hospital *Saint George* (SGRQ) e o questionário *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). A figura 7 mostra a comparação dos domínios do SGRQ entre os dois grupos. Apenas o domínio atividade apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,004$).



SGRQ: Questionário de qualidade de vida na doença respiratória do Hospital Saint George. * $p < 0,05$ avaliado por Teste t não pareado.

Figura 7. Avaliação do estado geral de saúde dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

Os pacientes com obstrução mais grave também apresentaram maior comprometimento do estado geral de saúde de acordo com o domínio capacidade funcional do SF-36 em comparação aos com obstrução leve/moderada. Não houve diferença estatisticamente significativa nos demais domínios (Tabela 10). Adicionalmente foi aplicada a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão e não houve diferença significativa dos escores entre os pacientes com DPOC I/II em comparação aos pacientes com DPOC III/IV (Tabela 10).

Tabela 10. Avaliação do estado geral de saúde dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Variáveis</i>	<i>DPOC I/II</i> (<i>n</i> = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (<i>n</i> = 25)	<i>Valor p</i>
<u>SF-36</u>			
Capacidade Funcional	50,0 (38,7; 73,7)	35,0 (20,0; 40,0)	<0,001
Limitação aspectos físicos	75,0 (0,0; 100,0)	25,0 (0,0; 100,0)	0,86
Dor	65,1 ± 31,6	63,0 ± 28,3	0,80
Estado geral de saúde	57,8 ± 22,5	60,1 ± 22,9	0,72
Vitalidade	50,0 ± 30,5	50,4 ± 21,8	0,95
Aspectos sociais	63,0 (0,0; 100,0)	63,0 (0,0; 100,0)	0,95
Limitação aspectos mentais	67,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,47
Saúde mental	52,3 ± 31,7	56,8 ± 29,2	0,60
<u>HAD</u>			
Ansiedade	7,1 ± 5,9	7,0 ± 5,0	0,93
Depressão	6,6 ± 5,5	6,4 ± 5,5	0,89

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey; HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. $p < 0,05$ avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

Na avaliação da capacidade funcional de exercício, a média da distância percorrida em 6 minutos (DP6) foi de $398,2 \pm 114,8$ metros. Os pacientes com obstrução mais grave caminharam distância inferior quando comparados aos pacientes com obstrução leve/moderada ($p < 0,001$) (Tabela 11). Em relação ao índice de dispneia basal (BDI), nossa amostra apresentou o valor médio de $5,6 \pm 3,0$. Os pacientes com doença grave/muito grave apresentaram maior percepção de dispneia quando comparado ao grupo com doença leve/moderada ($p = 0,02$).

A força muscular periférica média da amostra foi de $34,2 \pm 11,1$ kgf para mão dominante e $31,8 \pm 10,9$ kgf para a mão não dominante. Quando distribuídos pelo grau de obstrução, os pacientes com obstrução mais leve apresentaram valores superiores em comparação aos pacientes mais graves (Tabela 11).

Tabela 11. Capacidade funcional de exercício, intensidade de dispneia e força muscular periférica dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

<i>Variáveis</i>	<i>DPOC I/II</i> (n = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (n = 25)	<i>Valor p</i>
DP6 (m)	452,3 ± 107,8	344,1 ± 95,9	<0,001
BDI	6,6 ± 2,8	4,7 ± 2,9	0,02
MMRC	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,14
Borg (dispneia)	0,0 (0,0; 0,25)	0,0 (0,0; 1,0)	0,74
Força muscular periférica			
- Dominante (kgf)	37,3 ± 11,1	31,1 ± 10,4	0,04
- Não dominante (kgf)	35,2 ± 10,3	28,3 ± 10,5	0,02

DP6: distância percorrida em seis minutos; BDI: índice de dispneia basal; MMRC: *Medical Research Council* Modificado. Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). p < 0,05 avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

A Tabela 12 mostra as variáveis cardiopulmonares avaliadas antes e após o teste de caminhada de seis minutos. A frequência cardíaca inicial (p=0,01), frequência cardíaca final (p<0,001) e a dispneia avaliada pela escala de Borg (p=0,02) final foram superiores no grupo com doença mais grave em comparação ao grupo com doença leve/moderada. Os valores de SpO₂ inicial (p=0,02) e final (p<0,001) foram menores nos pacientes com doença mais grave em comparação aos pacientes com doença leve/moderada. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas outras variáveis avaliadas.

Tabela 12. Variáveis cardiopulmonares dos pacientes com DPOC antes e após o teste de caminhada

<i>Variáveis</i>	<i>DPOC I/II</i> (n = 25)	<i>DPOC III/IV</i> (n = 25)	<i>Valor p</i>
PASis Inicial (mmHg)	128,8 ± 15,5	126,8 ± 14,0	0,63
PASis Final (mmHg)	137,6 ± 19,4	146,0 ± 23,4	0,17
PADias Inicial (mmHg)	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 90,0)	0,17
PADias Final (mmHg)	80,0 (80,0; 90,0)	90,0 (77,5; 100,0)	0,12
FC Inicial (bpm)	79,0 ± 10,5	86,4 ± 10,7	0,01
FC Final (bpm)	98,4 ± 12,6	111,4 ± 13,4	<0,001
FR Inicial (ipm)	20,0 (16,7; 22,0)	20,0 (18,0; 20,0)	0,83
FR Final (ipm)	26,2 ± 4,4	27,4 ± 4,2	0,34
SpO ₂ Inicial (%)	94,9 ± 2,7	93,1 ± 2,8	0,02
SpO ₂ Final (%)	94,0 (91,7; 96,0)	90,0 (86,0; 92,0)	<0,001
Borg dispnea Inicial	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,2)	0,19
Borg dispnea Final	2,1 ± 2,1	3,9 ± 2,9	0,02
Borg MMII Inicial	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,55
Borg MMII Final	0,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 5,0)	0,38

PASis: pressão arterial sistólica; PADias: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; FR: frequência respiratória; ipm: incursões por minuto; SpO₂: oximetria de pulso; MMII: membros inferiores. Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). p < 0,05 avaliado por Teste t não pareado ou Mann-Whitney.

O estado de inflamação sistêmica avaliado pela dosagem da proteína C-reativa (PCR) apresentou mediana de 2,6 mg/L (1,3; 6,4). Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,13); entretanto, os pacientes com doença mais grave apresentaram valores superiores da PCR em comparação aos pacientes com doença leve/moderada ([3,1 mg/L (2,1; 8,3) vs 1,96 mg/L (1,1; 4,3)]. A Figura 6 mostra a comparação das concentrações da PCR entre os dois grupos.

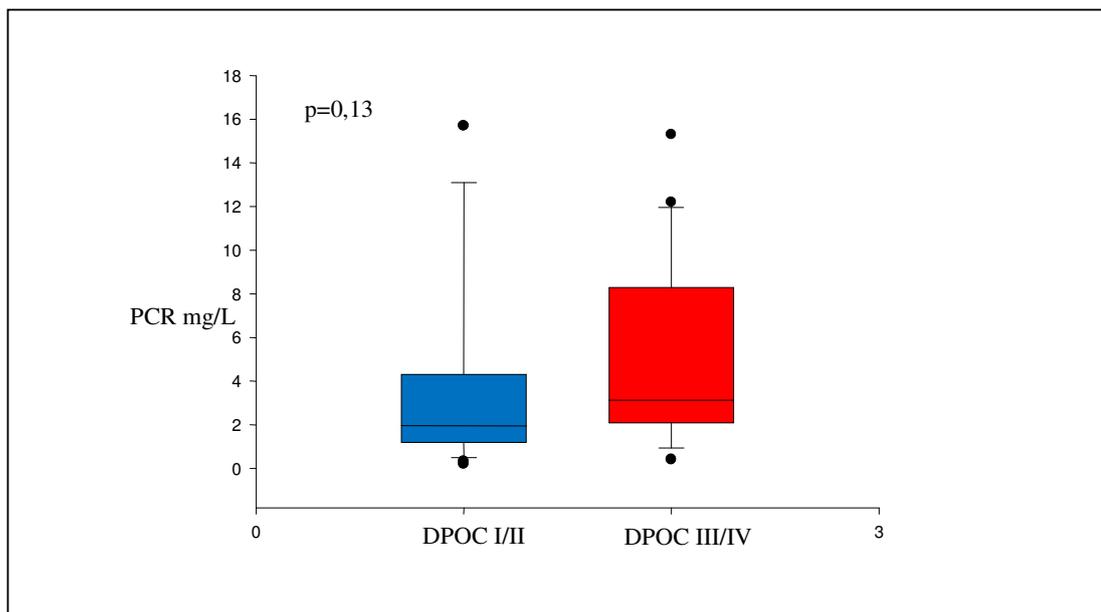


Figura 8. Concentração de PCR dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

A figura 7 mostra as concentrações de IL-6 dos pacientes com DPOC I/II e DPOC III/IV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,33$).

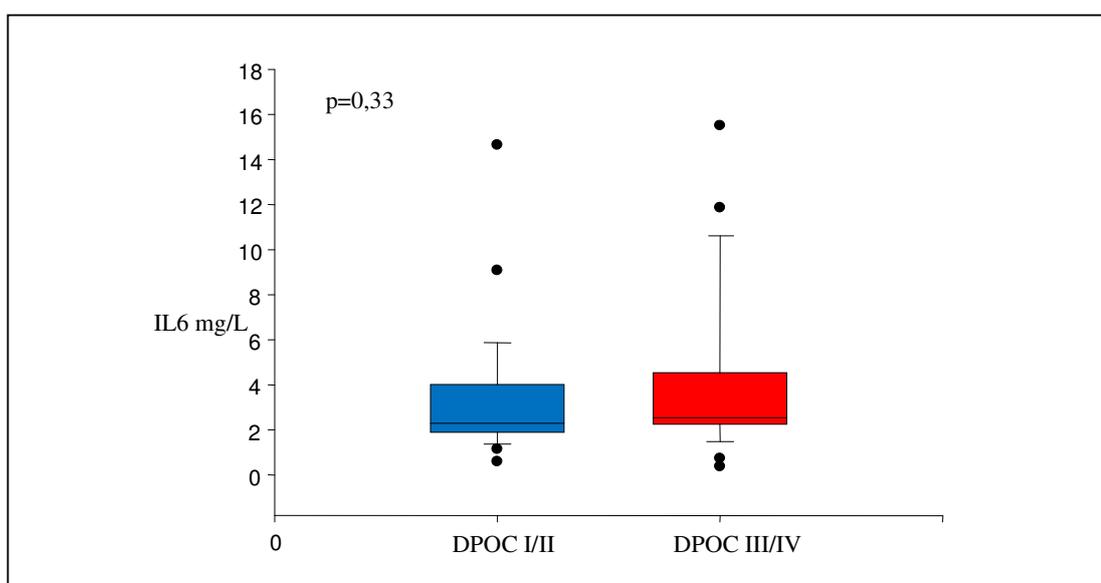


Figura 9. Concentração de IL-6 dos pacientes com DPOC agrupados de acordo com a gravidade da doença

Análise de regressão

Foram analisados os fatores associados com a qualidade de vida, a capacidade funcional de exercício a força muscular periférica e, entre os achados ecocardiográficos, o aumento do átrio esquerdo. Apesar da disfunção diastólica leve do ventrículo esquerdo ter sido o achado ecocardiográfico mais prevalente no estudo, não foi possível utilizá-la como variável dependente devido a alta prevalência nos dois grupos (88%). Assim, utilizamos como variável dependente o aumento do átrio esquerdo que foi o segundo achado ecocardiográfico mais prevalente na população estudada. Devido ao tamanho amostral e para evitar maior número de variáveis independentes que o recomendado, o valor do índice BODE foi utilizado para caracterizar a gravidade da doença.

Na análise dos preditores de qualidade de vida foram utilizadas como variáveis independentes a idade, o gênero masculino, a PCR, o índice BODE e a presença de aumento do átrio esquerdo. O índice BODE mostrou associação positiva com o maior comprometimento do estado geral de saúde avaliado pelo escore total do Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital *Saint George* (SGRQ) ($p < 0,001$). As outras variáveis não apresentaram associações (Tabela 13).

Tabela 13. Regressão linear para escore total do SGRQ

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente (95% IC)</i>	<i>valor P</i>
Escore total SGRQ ($R^2 = 0.19$)	Idade, anos	-0,32 (-0,88; 0,23)	0,24
	Gênero masculino	0,72 (-8,56; 10,00)	0,87
	PCR, mg/L	0,22 (-0,85; 1,30)	0,67
	BODE	4,50 (2,23; 6,78)	<0,001
	Presença de aumento AE	-3,61 (-12,66; 5,42)	0,42

PCR: proteína C-reativa; BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*; AE: átrio esquerdo.

Na análise dos preditores da capacidade funcional de exercício foram utilizadas como variáveis independentes a idade, o gênero masculino, a PCR, o índice BODE e o aumento do átrio esquerdo. A idade ($p=0,001$) e o índice BODE ($p < 0,001$) apresentaram associação

negativa com a distância percorrida. As outras variáveis não apresentaram associações (Tabela 14).

Tabela 14. Regressão linear para distância percorrida

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente (95% IC)</i>	<i>valor P</i>
Distância percorrida ($R^2 = 0,64$)	Idade, anos	-4,51 (-7,11; -1,92)	0,001
	Gênero masculino	42,17 (-0,53; 84,89)	0,053
	PCR, mg/L	-0,58 (-5,60; 4,43)	0,815
	BODE	-32,92 (-43,63; -22,21)	<0,001
	Tamanho do átrio esquerdo	-5,84 (-12,17; 0,48)	0,069

PCR: proteína C-reativa; BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*.

Na análise dos preditores da força muscular periférica foram utilizadas como variáveis independentes a idade, o gênero masculino, a PCR, o índice BODE e a presença de aumento do átrio esquerdo. O gênero masculino mostrou associação positiva ($p < 0,001$) e o índice BODE ($p = 0,04$) negativa com a força muscular periférica. As outras variáveis não apresentaram associações (Tabela 15).

Tabela 15. Regressão linear para força muscular periférica

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente (95% IC)</i>	<i>valor P</i>
Força muscular periférica ($R^2 = 0,54$)	Idade, anos	-0,23 (-0,50; 0,38)	0,09
	Gênero masculino	14,56 (10,07; 19,04)	<0,001
	PCR, mg/L	-0,19 (-0,72; 0,32)	0,44
	BODE	-1,10 (-2,20; -0,00)	0,04
	Presença de aumento AE	5,91 (1,54; 10,29)	0,009

PCR: proteína C-reativa; BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*; AE: átrio esquerdo.

Na análise dos preditores para o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo foram utilizadas como variáveis independentes a idade, o gênero masculino, a presença de hipertensão arterial sistêmica, a PCR e o índice BODE. O gênero masculino mostrou associação positiva ($p=0,03$) e o índice BODE ($p=0,01$) negativa com o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. As outras variáveis não apresentaram associações (Tabela 16).

Tabela 16. Regressão linear para o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE)

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente (95% IC)</i>	<i>valor P</i>
Diâmetro diastólico VE ($R^2 = 0.12$)	Idade, anos	0,08 (-0,03; 0,20)	0,17
	Gênero masculino	2,07 (0,18; 3,96)	0,03
	Presença de HAS	0,79 (-1,17; 2,77)	0,42
	PCR, mg/L	-0,01 (-0,24; 0,20)	0,88
	BODE	-0,58 (-1,04; -0,12)	0,01

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PCR: proteína C-reativa; BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*.

Para identificação dos preditores associados com valor aumentado do AE (gênero masculino > 40 mm; gênero feminino > 38 mm) foi utilizada a análise de regressão logística e incluídas as seguintes variáveis independentes: idade, o gênero masculino, a presença de hipertensão arterial sistêmica, a PCR e o índice BODE. A hipertensão arterial sistêmica apresentou associação positiva com a presença de aumento do átrio esquerdo ($p=0,04$). As outras variáveis não apresentaram associações (Tabela 17).

Tabela 17. Regressão logística para presença de aumento de átrio esquerdo

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>valor P</i>
Tamanho átrio esquerdo	Idade, anos	1,00 (0,93; 1,08)	0,87
	Gênero masculino	0,79(0,23; 2,76)	0,72
	Presença de HAS	3,85 (1,04; 14,27)	0,04
	PCR, mg/l	1,07 (0,92; 1,24)	0,35
	BODE	0,96 (0,71; 1,31)	0,83

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PCR: proteína C-reativa; BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*. A variável tamanho do AE foi categorizada como presente ou não (gênero masculino >40mm; gênero feminino >38mm).

DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou a prevalência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em pacientes com DPOC. Avaliamos também a presença de co-morbidades, o perfil lipídico, os componentes hematológicos, o estado geral de saúde, a capacidade funcional de exercício, a intensidade de dispneia, a força muscular periférica e a inflamação sistêmica nos pacientes em diferentes estádios da doença. Observamos alta prevalência de co-morbidades e de alterações cardíacas ao ecocardiograma, não relacionadas a maior gravidade da doença. Comprometimento do estado geral de saúde e da capacidade funcional de exercício, associado a gravidade da DPOC, foram também achados do presente estudo.

Verificamos que 70% dos pacientes estudados apresentavam co-morbidades, 42% tinham doenças cardiovasculares (40% hipertensão arterial sistêmica, 10% doença arterial coronariana e 6% insuficiência cardíaca congestiva grau I), 14% dislipidemia e 14% diabetes mellitus. As doenças com maior prevalência na amostra estudada são similares às aquelas observadas em estudos prévios (Antonelli-Incalzi et al. 2003, Freitas et al. 2007, Almagro et al. 2010). Em estudo prospectivo observacional realizado por Almagro et al. (2010) foram avaliados 398 pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC e os autores mostraram que 55% dos pacientes tinham hipertensão arterial sistêmica, 26% diabetes mellitus, 27% insuficiência cardíaca crônica e 17% dos pacientes tinham doença cardíaca isquêmica. O valor médio do Índice de Charlson ($2,7 \pm 2,0$) foi inferior ao observado em nosso estudo ($3,5 \pm 1,3$) apesar dos pacientes avaliados por Almagro et al. (2010) serem mais velhos ($73,7 \pm 8,9$ anos), o que acrescenta valor ao índice. Freitas et al. (2007) avaliaram em estudo transversal, 80 pacientes com DPOC, estáveis clinicamente, e verificaram presença de co-morbidades em 52,5% deles; neste estudo as co-morbidades mais frequentes foram também a hipertensão arterial sistêmica, a doença arterial coronariana e o diabetes mellitus (Freitas et al 2007). No mesmo sentido Antonelli-Incalzi et al. (2003) avaliaram 381 pacientes, estáveis clinicamente, e mostraram que as co-morbidades com maiores prevalências foram a hipertensão arterial sistêmica (17,6%), doença arterial coronariana (15,2%), diabetes mellitus (13,9%) e insuficiência coronariana (10%) (Antonelli-Incalzi et al. 2003). Embora, DPOC, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes mellitus estejam contemplados no Índice de Charlson, doenças de alta prevalência em nosso estudos e nos demais resultados descritos acima não são contempladas no cálculo do índice, como a hipertensão arterial

sistêmica, a dislipidemia e a depressão. Estes resultados mostram que o uso exclusivo do índice de Charlson pode subestimar a prevalência de co-morbidades em pacientes com DPOC.

Embora a prevalência da maioria das co-morbidades tenha sido similar nos pacientes com doença leve/moderada comparados àqueles com doença grave/muito grave, o diagnóstico prévio de dislipidemia foi mais prevalente entre os pacientes com DPOC leve ou moderada. Entretanto, o perfil lipídico dos pacientes foi similar nos dois grupos e os valores dos lípides estavam adequados segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Sposito et al. 2007). Todos os pacientes avaliados em nosso estudo com diagnóstico de dislipidemia estavam em uso de medicações o que justifica os valores normais do perfil lipídico. Maior número de fumantes ativos entre os pacientes com DPOC I/II é uma das possíveis explicações para a maior prevalência do diagnóstico de dislipidemia neste grupo (Forti et al. 2006). Entretanto, estudo transversal recente verificou aumento da taxa de primeiro evento cardiovascular (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico), geralmente associado com dislipidemia, nos indivíduos mais jovens com DPOC em comparação aos com idade mais avançada mesmo após ajuste para gênero e tabagismo (Feary et al. 2010). Os autores verificaram que indivíduos com DPOC estável, de qualquer idade, apresentam maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico e diabetes melitus que aqueles sem a doença. Além disso, sugerem alto risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes com DPOC leve/ moderada em comparação aos pacientes com doença grave/ muito grave, onde a doença respiratória é usualmente a principal causa de mortalidade nesta população (Feary et al. 2010).

Nossos resultados também confirmam dados de estudos prévios que indicam prevalência de depressão em mais de 20% dos pacientes com DPOC (Wagena et al. 2005, Schneider et al. 2010). Os resultados destes estudos mostram prevalência de depressão que variou entre 23,1% (Schneider et al. 2010) e 35% (Wagena et al. 2005). Em nosso estudo, os pacientes com DPOC leve/moderada apresentaram maior prevalência de depressão em comparação aos pacientes com DPOC grave/muito grave ($p=0,008$). Entretanto, Wagena et al. (2005) compararam pacientes com DPOC, indivíduos saudáveis e pacientes em acompanhamento psiquiátrico, e verificaram maior prevalência de depressão nos pacientes com DPOC quando comparados aos indivíduos saudáveis e prevalência inferior em comparação aos pacientes com acompanhamento psiquiátrico. No mesmo sentido, estudo populacional realizado por Sneider et al. (2010) avaliou pacientes com DPOC, não

estratificados de acordo com a gravidade da doença, e pacientes sem a doença. Os autores verificaram que pacientes com DPOC apresentam risco duas vezes maior de desenvolver depressão em relação aos indivíduos saudáveis (Schneider et al. 2010).

Em resumo, embora pacientes em uso corticosteróides sistêmicos nos últimos três meses, presença de outras doenças respiratórias associadas, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva (*New York Heart Association* classe III ou IV), ou diagnóstico de outras doenças crônicas como diabetes mellitus insulino-dependente não controlado, câncer e insuficiência renal ou hepática tenham sido excluídos do presente estudo, observamos alta prevalência de co-morbidades de acordo com o relatado na literatura internacional. Além disso, nossos achados reforçam a necessidade de índices de co-morbidades adicionais ao proposto por Charlson para avaliação do papel das doenças associadas ao DPOC, pois a maioria dos pacientes avaliados apresentavam co-morbidades, e destas, apenas o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva e o diabetes mellitus estão contemplados no índice. Embora as co-morbidades encontradas em nosso estudo sejam similares às identificadas nos estudos citados previamente, o delineamento e as características das amostras diferem, como por exemplo no estudo de Almagro et al. (2010) que avaliou prospectivamente pacientes que não apresentavam estabilidade clínica.

Verificamos achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos compatíveis com isquemia em cinco pacientes (10%) de acordo com critérios da literatura (Mirvis et al. 2008; Nagueh et al. 2009), os quais tinham diagnóstico prévio e eram acompanhados pelos Ambulatórios de Pneumologia e Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. A prevalência de doença cardíaca isquêmica variou entre 15% e 27,7% em estudos prévios (Thurnheer et al. 1997, Brekke et al. 2008). Em pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC, 27,7% apresentavam sinais eletrocardiográficos de infarto agudo de miocárdio, dos quais a 30% não tinham diagnóstico prévio (Brekke et al. 2008). Em 41 pacientes com enfisema grave, com idade média de $66,0 \pm 6,8$ anos, candidatos a transplante pulmonar, avaliados por meio de angiografia 15% apresentavam doença coronariana (Thurnheer et al. 1997). A prevalência pouco maior de evidências de isquemia nestes estudos pode ser parcialmente justificada pelo delineamento dos estudos (retrospectivos), devido as características das amostras, onde avaliaram pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC e pacientes com enfisema avançado com indicação cirúrgica. Além disso, os métodos para o diagnóstico da alteração nestes estudos foram diferentes. No estudo de Brekke et al. (2008) foi utilizado extenso escore eletrocardiográfico (Dekker et al. 1995) e Thurnheer et al.

(1997) utilizaram a angiografia, que é considerada o padrão áureo para diagnóstico de obstrução coronariana. De fato, devido à sobreposição de sintomas e capacidade de exercício comprometida, o diagnóstico não-invasivo da doença arterial coronariana (DAC) pode ser sub ou superestimado em pacientes com DPOC (Yilmaz et al. 2009). No presente estudo, a prevalência de alterações isquêmicas pode ter sido subestimada porque os exames eletrocardiográfico e ecocardiográfico foram realizados com os pacientes em repouso. Além disso, a disfunção diastólica tem como fatores predisponentes a idade mais avançada, o gênero feminino, a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus e a doença arterial coronariana. (Kazik et al. 2010). A disfunção diastólica foi verificada em 88% da população estudada e a nossa investigação não pode afastar por completo a possibilidade que, pelo menos em parte, esta disfunção tenha como razão a doença arterial coronariana. É possível que o processo fisiopatológico da aterosclerose subclínica, geralmente não suficiente para reduzir a função sistólica, seja capaz de alterar a função diastólica do ventrículo esquerdo.

Poucos estudos avaliaram as características ecocardiográficas da função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com DPOC (Boussuges et al. 2000, Rutten et al. 2005, Funk et al. 2008, Sabit et al. 2010). De acordo com nossos resultados, estudo transversal avaliou 34 pacientes com DPOC, estáveis clinicamente, e 20 indivíduos saudáveis e verificou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em 76% dos pacientes com DPOC e em 35% dos indivíduos controles (Boussuges et al. 2000). Os autores concluem que mesmo na ausência de sintomas de insuficiência cardíaca, a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com DPOC é achado ecocardiográfico frequente (Boussuges et al. 2000). Em outros estudos transversais, a prevalência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, verificada por meio de ecocardiograma em pacientes com DPOC estáveis clinicamente, foi menor e variou entre 50% e 59% (Rutten et al. 2005 e Funk et al. 2008). Sabit et al. (2010) em estudo transversal avaliaram 36 pacientes com DPOC e 14 tabagistas e verificaram que mesmo os pacientes com obstrução leve apresentaram disfunção ventricular esquerda subclínica relacionada a rigidez arterial, o que sugere co-morbidade cardíaca precoce nesta população (Sabit et al. 2010). Nossos resultados mostraram que o tempo de desaceleração da onda E (TDE) estava aumentado nos pacientes com doença grave/muito grave em comparação aos pacientes com doença leve/moderada. Esta variável associada ao tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV) e a relação E/A são indicativos de disfunção diastólica (Nagueh et al. 2009). Estudo retrospectivo que avaliou 84 pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC com

disfunção diastólica associada, e 55 pacientes com DPOC e função diastólica normal, verificou que a presença de disfunção diastólica aumenta o risco de hospitalização por exacerbação ($p=0,006$) e o tempo de hospitalização ($p=0,005$) (Abusaid et al. 2009).

Em pacientes com DPOC, além dos fatores explicitados acima a hipoxemia crônica pode ser um fator de risco para a disfunção diastólica do VE. A associação de vários fatores no paciente com DPOC pode resultar em anormalidades do relaxamento dos ventrículos direito e esquerdo e/ou comprometer o transporte de cálcio intracelular (Campos Filho et al. 2005, Cargill et al. 1995, Kraiczi et al. 2001). Embora o método padrão para avaliar a função diastólica seja a medida invasiva (pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou pressão capilar pulmonar), muitas informações podem ser obtidas de modo não invasivo e com boa acurácia por meio da avaliação ecocardiográfica (Nagueh et al. 2009).

Em nosso estudo, verificamos maior prevalência de sobrecarga ventricular direita e aumento das câmaras cardíacas direitas nos pacientes com doença grave/muito grave em comparação aos pacientes com obstrução leve/moderada. A prevalência de pacientes hipoxêmicos em uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada (14%) no presente estudo, a redução dos valores de VEF_1 e a queda da PaO_2 durante o exercício e durante o sono, podem justificar a sobrecarga das câmaras direitas nestes pacientes (GOLD 2009). No mesmo sentido, Schena et al. (1996) em estudo transversal, avaliaram 30 pacientes com presença de cor pulmonale e hipertensão da artéria pulmonar secundárias a DPOC, e verificaram aumento na dimensão da cavidade direita para os diâmetros diastólicos e sistólicos finais, sem alterações do ventrículo esquerdo. Entretanto, não mostraram associação entre os dados ecocardiográficos e os parâmetros respiratórios funcionais (Schena M et al. 1996). Outro achado em nosso estudo foi a maior prevalência de alterações de contratilidade segmentar e de dilatação da raiz da aorta nos pacientes com obstrução mais leve em comparação aos pacientes com obstrução mais grave. Entretanto, não encontramos estudos na literatura que compararam estas alterações entre os diferentes estádios da DPOC.

Em resumo, os achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos mostraram prevalência de anormalidades sugestivas de doença cardíaca isquêmica abaixo da descrita na literatura. Por outro lado, o estudo ecocardiográfico mostrou alterações sugestivas de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em proporção de pacientes mais elevada que a descrita na literatura pertinente. Como discutido previamente, esta prevalência pode ter sido subestimada pelo método utilizado para avaliação das alterações, pela alta prevalência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, que é indicativo de doença arterial coronariana, e

pela presença de co-morbidades como a hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus que são fatores predisponentes para disfunção diastólica. Em todos os casos de alterações isquêmicas, os pacientes tinham diagnóstico prévio provavelmente como resultado da qualidade do serviço especializado em que foram selecionados. Entretanto, a alta prevalência de disfunção diastólica dificultou a avaliação do significado clínico e das repercussões deste achado.

Dos 50 pacientes avaliados, 40% eram hipertensos e 49% apresentavam aumento do átrio esquerdo. Além disso, a análise de regressão logística mostrou associação positiva entre hipertensão arterial sistêmica e o aumento do átrio esquerdo. A associação entre hipertensão arterial sistêmica e aumento do átrio esquerdo está estabelecida na literatura (Cioffi et al. 2004, Li et al. 2009). Li et al. (2009) avaliaram 91 pacientes com hipertensão arterial sistêmica e verificaram que 52% apresentavam aumento do tamanho do átrio esquerdo em comparação aos controles sem hipertensão (Li et al. 2009). Estudo que avaliou 336 pacientes estratificados de acordo com a geometria ventricular (concêntrica e excêntrica) verificou associação positiva entre tamanho do átrio esquerdo e a hipertensão arterial sistêmica (Cioffi et al. 2004).

No presente estudo, observamos que os pacientes com obstrução moderada/grave apresentaram maior comprometimento do estado geral de saúde, avaliado por meio dos domínios impacto do SGRQ e capacidade funcional do SF-36, em comparação aos pacientes com obstrução leve/moderada. Verificamos também associação entre o comprometimento da qualidade de vida e o índice BODE. Estes resultados estão de acordo com estudos nacionais, que mostraram que quanto menor os valores de VEF_1 pior a qualidade de vida dos pacientes quando avaliados pelos questionários SGRQ e SF-36 (Oliveira et al 2009, Pereira et al. 2009). Em nosso estudo houve diferença estatisticamente significativa apenas no domínio atividade do SGRQ. Entretanto, estudo verificou maior comprometimento no estado geral de saúde com a progressão da doença em todos os domínios do SGRQ e no escore total (Lin et al. 2009). Por outro lado, estudos mostraram piora nos domínios atividade, impacto e total (Ong et al. 2006), e nos domínios impacto e escore total (Antonelli-Incalzi et al. 2003) com a progressão da doença. Embora autores tenham verificado piora do comprometimento do estado geral de saúde com a progressão da doença, mostraram diferença estatisticamente significativa apenas entre os pacientes com doença grave, que apresentaram maior comprometimento do estado geral de saúde, em comparação aos pacientes com doença moderada ($p < 0,001$) (Antonelli-Incalzi et al. 2003). A associação encontrada em nosso estudo entre qualidade de vida e o

índice BODE está de acordo com estudos prévios da literatura (Ong et al. 2006, Sanchez et al. 2008, Lin et al. 2009, Medinas Amorós et al. 2009). A partir da avaliação de 491 pacientes com DPOC estável em momento basal e da reavaliação de 450 pacientes após um ano de acompanhamento, Lin et al. (2009) sugerem que o índice BODE está associado com o comprometimento do estado geral de saúde tanto na análise transversal quanto na prospectiva. Ong et al. (2006) verificaram associação entre os três domínios do SGRQ e o escore total com o índice BODE. No mesmo sentido, estudos transversais mostraram o índice BODE como preditor de maior comprometimento nos domínios do SGRQ (Ong et al. 2006, Sanchez et al. 2008) e também presença de associação positiva entre escore total ($p=0,05$) e o índice, o que demonstra maior comprometimento do estado geral de saúde (Medinas Amorós et al. 2009). Por outro lado, Medinas Amorós et al. (2009) não verificaram diferença entre o escore total e os estádios da doença de acordo com a classificação GOLD ($p=0,24$). Assim, os autores sugerem que o índice BODE apresenta melhor associação com o estado geral de saúde em comparação a classificação GOLD (Medinas Amorós et al 2009).

A capacidade funcional avaliada pela distância percorrida em seis minutos mostrou que pacientes com obstrução mais grave caminham distância inferior em comparação aos pacientes com obstrução leve/moderada ($344,1 \pm 95,9m$ vs $452,3 \pm 107,8m$) e apresentam maior intensidade de dispneia. Com resultados similares, estudo realizado em pacientes com DPOC classificados de acordo com GOLD (I: 20, II: 37, III: 17 e IV: 25), mostrou diferença estatisticamente significativa entre aqueles com obstrução mais grave quando comparados aos pacientes GOLD I ($380,1 \pm 71m$ vs $475,3 \pm 99m$) (Sanchez et al. 2008). No mesmo sentido, Watz et al. (2008) avaliaram 170 pacientes de acordo com a classificação GOLD e também verificaram menor nível de atividade física nos estádios mais avançados da doença (Watz et al. 2008). Além disso, Spruit et al. (2010) verificaram que 53% dos pacientes no estádio GOLD II, 40% do GOLD III e 7% dos pacientes no GOLD IV caminharam distância $\geq 350m$ (Spruit et al. 2010). Em nosso estudo, a idade e o índice BODE mostraram associação positiva com distância percorrida, ou seja, quanto mais avançada a idade e maior gravidade da DPOC, maior o comprometimento da capacidade funcional de exercício. Estes resultados estão de acordo com estudo que avaliou 134 indivíduos saudáveis e mostraram que a idade é preditora ($r = -0,39$; $p<0,001$) e está associada de forma significativa ($p<0,05$) com a distância percorrida (Iwama et al. 2009). Estudo avaliou a DP6 em 444 indivíduos saudáveis, residentes em sete países diferentes e verificou redução da distância percorrida associada à idade (40-49 anos: $611 \pm 85m$; 50-59 anos: $588 \pm 91m$; 60-69: $559 \pm 80m$; 70-80: $514 \pm 71m$; $p<0,001$)

(Casanova et al. 2011). Regueiro et al. (2009) avaliaram pacientes com doença moderada, grave e muito grave, com idade entre 58 e 80 anos. Mostraram associação negativa entre o índice BODE e distância percorrida ($r = -0,86$), o que sugere o índice BODE como preditor da capacidade funcional de exercício em indivíduos com DPOC (Regueiro et al. 2009).

Em resumo, a qualidade de vida e a capacidade funcional de exercício estavam associadas com a gravidade da DPOC. Pacientes com obstrução mais grave apresentaram maior comprometimento do estado geral de saúde em comparação aos pacientes com doença leve/moderada. Os pacientes com DPOC III/IV caminharam distância inferior e apresentaram maior intensidade de dispneia em comparação aos pacientes DPOC I/II. Além disso, a idade e o índice BODE foram preditores da capacidade funcional de exercício na população com DPOC. Assim, conclui-se que tanto o estado geral de saúde quanto a capacidade funcional de exercício estão associadas a maior gravidade da DPOC.

A força muscular periférica apresentou valores superiores no grupo com obstrução leve/moderada em comparação ao grupo com obstrução grave/muito grave ($37,3 \pm 11,1\text{kgf}$ vs $31,1 \pm 10,4\text{kgf}$). Não encontramos estudos que compararam a força de prensão palmar entre pacientes com DPOC de diferentes gravidades. No mesmo sentido dos nossos achados, Seymour et al. (2010) avaliaram a prevalência de fraqueza de quadríceps entre controles saudáveis (ex-fumantes ou que nunca fumaram) e pacientes com DPOC (leve/muito grave). Os autores verificaram que 32% dos pacientes apresentavam fraqueza de quadríceps e quando os estádios I e II foram agrupados, a prevalência de fraqueza de quadríceps aumentou significativamente nos estádios mais avançados da doença (III e IV). Em nosso estudo, a análise de regressão linear mostrou associação negativa entre o índice BODE e a força muscular periférica, e associação positiva entre o gênero masculino e a força de prensão palmar. O grupo com obstrução leve/moderada era composto por 68% de indivíduos do gênero masculino o que pode explicar parcialmente os valores maiores da força neste grupo. Regueiro et al. (2009) avaliaram pacientes com obstrução moderada/muito grave e verificaram associação entre o índice BODE e a força muscular periférica avaliada por meio de dinamometria ($r = -0,76$) (Regueiro et al. 2009). Entretanto, dados de estudo recente sugerem que não há associação entre força muscular periférica e índice BODE (Marino et al 2010). Estudo que avaliou pacientes com DPOC moderados e controles verificou redução em 25% na área de secção transversa do músculo reto femoral no grupo com DPOC ($p=0,001$) que estava relacionada ao escore de dispneia, independentemente do gênero e da massa magra total do corpo (Seymour et al. 2009).

Em resumo, a força muscular periférica apresentou valores inferiores nos estádios mais avançados da doença em comparação aos pacientes com obstrução mais leve. Verificamos associação entre força muscular, gênero e índice BODE. A proporção de indivíduos do gênero masculino foi maior no grupo DPOC I/II, o que poderia explicar parcialmente a diferença em comparação aos pacientes com doença grave/muito grave. A associação entre a gravidade da doença e força muscular periférica verificada no presente estudo está de acordo com estudo prévio que sugere presença dessa associação. A associação entre índice BODE e força muscular periférica é controversa e estudos adicionais são necessários para estabelecer esta associação.

A concentração de proteína C-reativa (PCR) foi similar nos pacientes com DPOC de diferentes gravidades de acordo com o GOLD. Estes resultados estão de acordo com metanálise que identificou 652 estudos, no período de 1978 a 2003, e incluíram mais de 146.000 indivíduos (46% controles, 26% GOLD I, 16% GOLD II e 13% GOLD III) e mostrou que os níveis de PCR não diferiram em função da gravidade da doença (Franciosi et al. 2006). No mesmo sentido, autores verificaram aumento das concentrações da PCR em pacientes com DPOC grave/muito grave quando comparados a indivíduos tabagistas e não tabagistas; entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com obstrução grave/muito grave e os pacientes com obstrução moderada (He et al. 2010). Em contraste, estudo que avaliou 102 pacientes com DPOC moderado/muito grave e 20 indivíduos controles, mostrou que os pacientes com DPOC grave/muito grave apresentaram níveis séricos de PCR maior em comparação ao grupo de DPOC moderada (Broekhuizen et al. 2006).

Não identificamos influência das concentrações de proteína C-reativa (PCR) na força muscular periférica, na qualidade de vida e na distância percorrida. A ausência de influência da PCR na força muscular periférica está de acordo com estudo que avaliou pacientes com e sem DPOC e verificou concentrações superiores de PCR nos indivíduos com a doença ($3,5 \pm 5,3$ vs $2,5 \pm 3,7$), mas não encontrou associação com força muscular periférica (Yende et al. 2006). Além disso, não verificamos associação entre concentrações de PCR, a qualidade de vida e a distância percorrida; entretanto, Morales et al. (2010) avaliaram 104 ex-tabagistas com doença leve a muito grave e verificaram aumento da PCR associado ao maior comprometimento do estado geral de saúde e da capacidade funcional de exercício em comparação aos pacientes com concentrações normais da PCR (Morales et al. 2010). No mesmo sentido, estudos sugerem que o processo inflamatório sistêmico tem influência na qualidade de vida de pacientes com DPOC (Broekhuizen et al. 2006, Garrod et al. 2007). O

Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ) é específico para pacientes com DPOC e é frequentemente utilizado como medida de desfecho (Souza et al. 2000). Broekhuizen et al. (2006) mostraram que pacientes com DPOC moderada a muito grave estáveis que apresentam concentrações séricas acima de 4,21 mg/dL de PCR, têm maior comprometimento da qualidade de vida (Broekhuizen et al. 2006). No mesmo sentido, Garrod et al. (2007) mostraram que o escore total do SGRQ apresentou associação positiva significativa com o logaritmo de PCR. Entretanto, os autores não encontraram associação entre a qualidade de vida e os valores sérico de IL-6 ou TNF- α (Garrod et al. 2007).

A concentração de IL-6 foi similar entre os pacientes com obstrução leve/moderada em comparação aos pacientes com obstrução grave/muito grave. Os dados sobre IL-6 em diferentes estadios da DPOC são escassos; entretanto, em contraste com nossos achados, estudo recente mostrou aumento das concentrações no soro de IL-6 nos pacientes com doença grave/ muito grave em comparação aos pacientes com doença moderada ($p < 0,05$) (He et al. 2010). Em estudo observacional que avaliou 44 pacientes com DPOC, estáveis clinicamente, 10 indivíduos tabagistas e 10 indivíduos não tabagistas, os autores verificaram que as concentrações de IL-6 e o número de neutrófilos estavam aumentados no escarro de pacientes com DPOC e indivíduos tabagistas em comparação aos indivíduos não tabagistas (He et al. 2010). Por outro lado, apenas os pacientes com DPOC grave/muito grave apresentaram concentrações sanguíneas de IL-6 mais elevadas em comparação aos indivíduos tabagistas e não tabagistas, o que indica surgimento precoce de células e mediadores inflamatórios nas vias aéreas em comparação a inflamação sistêmica, avaliada por meio do sangue periférico (He et al. 2010). Além disso, verificaram associação positiva entre células avaliadas no escarro e concentrações sanguíneas de IL-6 ($r = 0,56$; $p < 0,01$) e PCR ($r = 0,44$; $p < 0,01$) (He et al. 2010).

Além dos mediadores inflamatórios PCR e IL-6, foi verificado no presente estudo que os pacientes com doença grave/muito grave apresentaram número de neutrófilos aumentado em comparação aos pacientes com doença leve/moderada. Resultados similares em estudo recente mostrou associação entre valores de VEF₁ e aumento do número de neutrófilos ($r = 0,02$; $p < 0,003$); entretanto, neste estudo, as células foram avaliadas no escarro dos pacientes e foi realizada avaliação em momento basal e após um ano (Singh et al. 2010). He et al. (2010) mostraram aumento do número de neutrófilos no escarro de tabagistas e pacientes com DPOC em comparação aos indivíduos não tabagistas. Por outro lado, quando avaliado o número de neutrófilos nesta mesma população, mas por meio de concentrações sanguíneas,

não houve diferença entre os grupos. Além disso, os autores não encontraram diferença entre o número de neutrófilos e os estádios da DPOC (He et al. 2010).

Em resumo, as concentrações de PCR e a IL-6 foram superiores nos pacientes com doença grave/muito grave em comparação aos pacientes com doença leve/moderada, mas não apresentou diferença estatisticamente significativa. Os resultados não permitiram associar a gravidade da doença e intensidade de inflamação. Adicionalmente, não verificamos associação entre intensidade de inflamação com o estado geral de saúde, a capacidade funcional de exercício e a força muscular periférica. Entretanto, na avaliação das células brancas sanguíneas, verificamos aumento do número dos neutrófilos nos pacientes com obstrução mais grave em comparação aos pacientes com obstrução mais leve, o que sugere associação entre VEF_1 e número de neutrófilos.

CONCLUSÕES

1. Pacientes com DPOC apresentam alta prevalência de co-morbidades independentemente da maior gravidade da doença. Apenas parte das doenças mais prevalentes em nosso estudo são contempladas pelo Índice de Charlson; e as doenças mais graves que fazem parte deste índice, foram critérios de exclusão em nosso estudo. Assim, nossos achados reforçam a necessidade de índices de co-morbidades adicionais ao proposto por Charlson para avaliação do papel das doenças associadas ao DPOC.

2. Pacientes com DPOC apresentam alta prevalência de alterações cardíacas subclínicas independentemente da maior gravidade da doença, principalmente verificadas por meio do exame Doppler-ecocardiográfico.

3. Alterações sugestivas de doença cardíaca isquêmica ocorreram em 10% dos pacientes de acordo com estudo eletrocardiográfico e todos com diagnóstico prévio em tratamento. Entretanto esta prevalência pode ter sido subestimada no presente estudo, devido ao método utilizado para avaliação e a alta prevalência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo verificada na amostra. Além disso, a doença arterial coronariana e a hipertensão arterial sistêmica são fatores predisponentes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

4. O comprometimento do estado geral de saúde, da capacidade funcional de exercício e a intensidade de dispneia foram proporcionais à gravidade da doença. Além disso, a idade e o índice BODE foram preditores da capacidade funcional de exercício na população estudada. Assim, conclui-se que tanto o estado geral de saúde quanto a capacidade funcional de exercício estão associados a maior gravidade da DPOC.

5. A inflamação sistêmica não esteve associada com a gravidade da doença, com o estado geral de saúde, com a capacidade funcional de exercício e com a força muscular periférica. As concentrações dos mediadores inflamatórios (PCR e IL-6) estavam aumentadas nos pacientes com obstrução mais graves, mas não de forma significativa. Apenas o número de neutrófilos estava aumentado nos pacientes com doença grave/muito grave em comparação aos pacientes com doença leve/moderada.

REFERÊNCIAS

Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009;121:76-81.

Augustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.

Almargo P, López-García F, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, Soriano J. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med* 2010;104:253-9.

American Thoracic Society Statement. Standardization of spirometry - Update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.

Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003;22:444-9.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connet JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.

Azevum A, Piegas LS, Pereira JCR. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:206-13.

Baraldo S, Turato G, Badin C, Bazzan E, Beghé B, Zuin R, et al. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax* 2004;59:308-12.

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;34:1497-8.

Battaglia S, Mauad T, van Schadewijk AM, Vignola AM, Rabe KF, Bellia V, et al. Differential distribution of inflammatory cells in large and small airway in smokers. *J Clin Pathol* 2007;60:907-11.

Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. *Eur Respir Mon* 2002;21:161-79.

Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:649-51.

Borg. Escala CR10 de Borg. In: Borg G. Escala de Borg para dor e esforço percebido. 1ed São Paulo Manole 2000:43-7.

Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública* 1995;29:359-63.

Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670-5.

Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac infarction injury score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7.

Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.

Campos Filho O, Gil MA, Tatani SB. Ecocardiografia Doppler. *Tratado de Cardiologia Socesp* 2005:179-216.

Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci* 1995;89:165-9.

Casaburi R, Zuwallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:1329-35.

Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, Torres JP, et al. The 6-,in walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011;37:150-6.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:1005-12.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143-50.

Cioffi G, Mureddu GF, Stefenelli C, de Simone G. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension. *J Hypertens* 2004;22:1589-96.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.

Curkendall SM, deLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.

Curkendall SM, Lanes S, deLuise C, Stang MR, Jones JK, She D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006;21:803-13.

DATA SUS. Departamento de informática do SUS in www.datasus.gov.br acessado em agosto de 2010.

de Boer WI, Sont JK, van Schadewijk A, Stolk J, van Krieken JH, Hiemstra PS. Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways inflammation in COPD. *J Clin Pathol* 2000;190:619-26.

Dekker JM, Schouten EG, Kromhout D, Klootwijk P, Poll J. The cardiac infarction injury score and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Zutphen study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:833-40.

Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1277-85.

Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.

Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1056-65.

Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.

Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:194-201.

Forti N, Diament J. Lipoproteínas de alta densidade: aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para os clínicos. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:672-9.

Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:189-99.

Freitas CG, Pereira CAC, Viegas CAA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2007;33:389-96.

Funk CG, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008;133:1354-59.

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.

Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gavete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2010; doi:10.1136/thx.2010.154484.

Garrod R, Marshall J, Barley E, Fredericks S, Hagan G. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J* 2007;16:236-40.

Godoy I, Tanni SU, Coelho LS, Martin RSS, Parenti LC, Andrade LM, et al. Programa de cessação do tabagismo como ferramenta para o diagnóstico precoce de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2007;33:282-6.

GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary update 2009. www.goldcopd.org.

Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Akdag S, Ozbay B, et al. Confiabilidade de sintomas sugestivos de angina em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;92:364-8.

Hacievliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, Karabulut AB, Temel I. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:846-54.

He Z, Chen Y, Chen P, Wu G, Cai S. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD. *Respirology* 2010;15:478-84.

Hollander C, Sitkauskiene B, Sakalauskas R, Westin U, Janciauskiene SM. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma. *Respir Med* 2007;101:1947-53.

Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007;116:2992-3005.

Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *JAMA* 1998;279:119-24.

Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Bras J Med Biol Res* 2009;42:1080-5.

Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). *J Bras Pneumol* 2004;30:S1-S42.

Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. Revisão de alguns aspectos de epidemiologia e tratamento da doença estável 2006. www.sbpt.org.br/arquivos/Consenso. acessado em julho de 2010.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.

Kazik A, Wilczek K, Polonski L. Management of diastolic heart failure. *Cardiol J* 2010;17:558-65.

Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001;119:1085-91.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Composition of the ESPEN working group. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23:1226-43.

Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J* 1998;12:960-6.

Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci* 2005;108:205-13.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiogr* 2005;7:79-108.

Le Jemtel TF, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *JAAC* 2007;49:171-80.

Li Y, Schwartz RJ, Waddell ID, Holloway BR, Reid MB. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. *FASEB J* 1998;12:871-80.

Li Y, Chai L, Zhang Y, Li L. Novel parameter for assessment of left atrial size in patients with hypertension: ratio of left atrial volume to left ventricular volume. *Chin Med J* 2009;122:2325-29.

Lin YX, Xu WN, Liang LR, Pang BS, Nie XH, et al. The cross-sectional and longitudinal association of the BODE index with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J* 2009;122:2939-44.

Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Jonsson AC, Larsson LG, Andersson S, et al. Not 15 but 50% of smokers develop CPOD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.

Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007;12:634-41.

MacGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-5.

Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of 2 new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751-8.

Marino DM, Marrara KT, Ike D, De Oliveira ADJr, Jamami M, Di Lorenzo VA. Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int* 2010;15:135-43.

Martinez JAB, Padua AI. Dispneia: novos conhecimentos sobre um velho problema. In: Terra Filho M, Fernandes ALG, Stirbulov R. *Pneumologia: atualização e reciclagem 2001;IV* (São Paulo: Vivali):1-12.

Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg* 1984;9:222-26.

Medinas Amorós M, Mas-Tous, Renom-Sotorra F, Rubi-Ponseti M, Centeno-Flores MJ, Gorriz-Dolz. Health-related quality of life is associated with COPD severity: a comparison between the GOLD staging and the BODE index. *Chron Respir Dis* 2009;6:75-80.

Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Nascimento O, Hallal PC, et al. Prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica e fatores associados: Estudo PLATINO em São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005;21:1565-73.

Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest* 2000;117:758-63.

Mivris DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease. A test book of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier 2008; 149-93.

Morales SA, Dreyse DJ, Díaz PO, Saldías PF, Carrasco M, Lisboa BC. Marcadores de inflamación sistémica en pacientes ex fumadores con enfermedad pulmonary obstructive crónica en etapa estable. *Rev Méd Chile* 2010;138:957-64.

Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-504.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.

O'Donnel R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax* 2006;61:448-54.

Oliveira FB, Vale RG, Guimarães FS, Batista LA, Dantas EHM. Efeitos do grau de DPOC sobre a qualidade de vida de idosos. *Fisioter Mov* 2009;22:87-93.

Ong KC, Lu SJ, Soh CSC. Does the multidimensional grading system (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:91-6.

Parrinello C, Colomba D, Bologna P, Licata A, Pinto A, Paterna S, et al. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2004;18:201-5.

Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol* 1992;18:10-22.

Pereira EDB, Pinto R, Alcantara M, Medeiros M, Mota RMS. Influência dos parâmetros funcionais respiratórios a qualidade de vida de pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol* 2009;35:730-6.

Polanczyk CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! *Arq Bras Cardiol* 2005;84:199-201.

Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1065-71.

Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-60.

Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-60.

Regueiro EMG, Di Lorenzo VAP, Basso RP, Pessoa BV, Jamami M, Costa D. Relationship of BODE index to functional tests in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics* 2009;64:983-8.

Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol* 2008;34:845-80.

Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S12-S16.

Rufino R, Costa CH, Souza HS, Madi K, Silva JR. Induced sputum and peripheral blood cell profile in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2007;33:510-8.

Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.

Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2010;104:1171-8.

Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.

Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1016-21.

Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1304-9.

Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE, Lucheta PA, Padovani CR, Godoy I. Relationship between disease severity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:860-5.

Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE, Lucheta PA, Padovani CR, Godoy I. Relationship between disease severity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:860-5.

Sanh DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.

Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Filho MF, Wakassa TB, et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. *J Bras Pneumol*. 2001;27:231-6.

Shena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996;109:1446-51.

Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2010;25:253-60.

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.

Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. Acessado em julho de 2008.

Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship disease severity. *Eur Respir J* 2010; 36:81-8.

Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchery Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax* 2009;64:418-23.

Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:621-32.

Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:8-13.

Sin DD, Man SF. Impact of cancers and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Obstructive, occupational and environmental diseases. Curr Opin Pulm Med* 2008;14:115-21.

Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-9.

Sin DD, Wu LL, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-9.

Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD findings from the ECLIPSE study. *Respir Res* 2010;11:77.

Song W, Zhao J, Li Z. Interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with COPD. *Chin Med J* 2001;114:1140-2.

Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañes A, Forteza JF, Frontera G, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010;137:333-40.

Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol* 2000;26:119-28.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:2-19.

Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PMA, Pinto-Plata V, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: The ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010;104:849-57.

Tanni SE, Pelegrino NRG, Angeleli AYO, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm* 2010;7:29.

Thurnheer R, Muntwyler J, Stammberger U, Bloch KE, Zollinger A, Weder W, et al. Coronary artery disease in patients undergoing lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1997;112:122-8.

Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratiou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory disease: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.

van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Resp J* 2000;15:915-21.

Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1218-24.

Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005;26:242-8.

Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:743-51.

WHO. World Health Organization in www.who.int/cardiovascular_disease/en/ acessado em dezembro de 2010.

WHO. World Health Organization. Chronic respiratory disease. www.who.int/en acessado em julho de 2010.

Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557-66.

Yazdani S, Simon AD, Vidhun R, Gulotta C, Schwartz A, Rabbani LE. Inflammatory profile in unstable angina versus stable angina in patients undergoing percutaneous interventions. *Am Heart Journal* 1998;136:357-61.

Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al. Inflammatory markers are associates with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61:10-6.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.

ANEXOS

Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa:

“PREVALÊNCIA E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E DOENÇA CORONARIANA CRÔNICA”

O objetivo deste estudo será avaliar com que frequência a bronquite crônica e enfisema (doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC) e a doença coronariana crônica (DAC) ocorrem no mesmo paciente. Será também avaliado se os pacientes com uma das doenças ou com as duas doenças apresentam diferenças na inflamação do sangue, na quantidade de gordura e de músculos corpo, no estado geral de saúde e na capacidade de caminhar.

O (A) Sr. (a.) está sendo convidado para participar deste estudo porque tem o diagnóstico de DPOC ou angina estável.

Durante a realização do estudo, o (a) Sr.(a.) terá seu peso e estatura medidos e deverá caminhar, sob supervisão, durante 6 minutos. Deverá também responder a questionários para avaliar a intensidade da sua falta de ar e medir os efeitos da doença na sua saúde. Será submetido à coleta de venoso para dosagem de substâncias que mostram a intensidade da inflamação. Caso o Sr.(a) tenha diagnóstico de DPOC grave ou muito grave será submetido à coleta de sangue arterial para verificar a quantidade de oxigênio. Esses exames são regularmente utilizados na avaliação de pacientes com DPOC e angina e os riscos associados aos procedimentos utilizados na realização do estudo são mínimos. O estudo não envolve qualquer alteração nos tratamentos que esteja recebendo e a maioria das informações será obtida por meio de questionários e exames não associados com qualquer risco. O teste de caminhada tem risco mínimo porque reproduz a atividade diária de caminhar, apenas de forma controlada.

Caso durante o estudo seja identificado alguma problema de saúde que não esteja sob tratamento médico o (a) Sr.(a.) será encaminhado para tratamento adequado sem nenhum custo.

As suas informações e dados pessoais serão utilizados apenas em reuniões de caráter científico e serão mantidos em sigilo profissional.

Qualquer dúvida em relação ao estudo será imediatamente esclarecida e o (a) Sr. (a.) estará livre para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo, em qualquer momento, sem interferência no tratamento que recebe na instituição. Ao entrar nesse estudo, sua identidade não será revelada.

Eu _____ entendo o que foi descrito acima e dou meu consentimento para ser incluído neste estudo.

Assinatura do participante

Eu declaro que expliquei ao participante acima a natureza e os objetivos da pesquisa, os prováveis benefícios e possíveis riscos associados com a participação

neste estudo. Este documento será elaborado em 2 vias, sendo uma entregue ao participante e outra será mantida em arquivo.

Assinatura da pesquisadora

Nome: _____

Assinatura: _____

Responsável Legal: _____

Data:

Pesquisadora: Laura Miranda de Oliveira Caram
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: laucaram@hotmail.com

Pesquisadora: Liana Sousa Coelho
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: lianascoelho@hotmail.com

Pesquisadora : Silméia Garcia Zanati
Endereço : Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email : sgzanati@fmb.unesp.br

Co-coordenadora: Suzana Erico Tanni
Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Pneumologia
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: suzanapneumo@hotmail.com

Coordenadora: Irma de Godoy
Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Pneumologia
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: irma@fmb.unesp.br

Anexo 2- Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP.

unesp 

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

 Ética

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-8143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de novembro de 2008

Of. 410/08-CEP

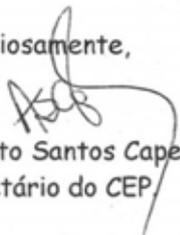
Ilustríssima Senhora
Prof^a Dr^a Irma de Godoy
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^a Irma,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Doença pulmonar obstrutiva crônica e angina estável como comorbidades: prevalência e repercussões clínicas", coordenado por Vossa Senhoria, Co-coordenado pela Dr^a Suzana Erico Tanni, com a participação de Cristiane Roberta Naves, Laura Miranda de Oliveira Caram e Liana Souza Coelho, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03/11/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

*Anexo 3- Índice de Charlson***Lista de Co-morbidades de acordo com o Índice de Charlson**

<i>CO-MORBIDADES</i>	<i>PESO(1)</i>	<i>PESO(2)</i>	<i>PESO(3)</i>	<i>PESO(6)</i>
Infarto do miocárdio	x			
ICC	x			
Doença cerebrovascular	x			
Doença pulmonar crônica	x			
Doença do tecido conjuntivo	x			
Úlcera péptica	x			
Doenças do fígado	x			
Diabetes	x			
Hemiplegia		x		
Doença renal (moderada-grave)		x		
Diabetes com prejuízo orgânico		x		
Algum tumor		x		
Leucemia		x		
Linfoma		x		
Doenças do fígado (moderada-grave)			x	
Tumor sólido metastásico				x
AIDS				x

Anexo 4- *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)***Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2

c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2
---	---	---

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 5- Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ)

The St. George's Respiratory Questionnaire – Paul Jones.

Parte 1

- Nas questões abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios no último ano.

Obs: Assinale um só espaço para as questões de 1 a 8:

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias da semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só infecções respiratórias com	Nunca
1. Durante o último ano tossi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Durante o último ano tive catarro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Durante o último ano tive falta de ar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durante o último ano tive “chiado no peito”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Durante o último ano, quantas crises graves de problemas respiratórios você teve:

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
<input type="checkbox"/>				

6. Quanto tempo durou a pior dessas crises?
(passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de um dia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Durante o último ano, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias
<input type="checkbox"/>				

8. No caso de ter tido “chiado no peito”, ele é pior de manhã?

<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
------------------------------	------------------------------

Parte 2

• Seção 1

A. Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Causa-me muitos problemas	Causa-me alguns problemas	Não me causa nenhum problema
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B. Em relação ao seu trabalho, assinale um dos quadrados:

(passe para a seção 2 se você não trabalha)

Minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar	<input type="checkbox"/>
Minha doença respiratória interfere com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	<input type="checkbox"/>
Minha doença respiratória não afeta o meu trabalho	<input type="checkbox"/>

• Seção 2

As respostas abaixo referem-se às atividades que podem provocar falta de ar.

A. Assinale com um “x” o quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso atualmente:

	Sim	Não
Sentado ou deitado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomando banho ou vestindo-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminhando dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminhando em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subindo um lance de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subindo ladeiras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

• Seção 3

A. Assinale com um “x” o quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não* para definir o estado de sua tosse e falta de ar atualmente:

	Sim	Não
Minha tosse causa-me dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse deixa-me cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falta-me o ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fico exausto com facilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

• Seção 4

A- Assinale com um “x” o quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, para definir o efeito que a doença respiratória tem sobre você:

	Sim	Não
Minha tosse ou falta de ar deixam-me envergonhado em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha doença debilitou-me física e mentalmente, o que faz com que eu precise de da ajuda de alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parece-me perigoso fazer exercício	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tudo que faço, parece ser demais para minha capacidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 5

- A. Assinale com um “x” o quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não* para definir os efeitos da medicação na sua doença respiratória:
(passe para a seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
Minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fico envergonhado ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha medicação provoca-me efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha medicação interfere muito com meu dia a dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 6

- A. Assinale com um “x” o quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não* para indicar as atividades que podem ser afetadas pela sua respiração:

	Sim	Não
Levo muito tempo para lavar-me ou vestir-me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se estou apressado ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer “Cooper” ou nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes de competição	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 7

- A. Assinale com um “x” o quadrado de cada questão abaixo, indicando resposta *Sim* ou *Não* para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória:

	Sim	Não
Praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer o trabalho de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- B. A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o problema respiratório pode impedir você de realizar.

Dar passeios a pé ou passear com o seu cão
Fazer o trabalho doméstico ou jardinagem
Ter relações sexuais
Ir à igreja, bar ou a locais de diversão
Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro
Visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que seu problema respiratório pode impedi-lo de fazer.

C. Das questões abaixo relacionadas, assinale somente aquela que melhor define a forma como você é afetado pela sua doença respiratória:

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
Impede-me de fazer uma ou duas ou duas coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
Impede-me de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
Impede-me de fazer tudo que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>

Anexo 6 - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão**Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão****1) Eu me sinto tensa(o) ou contraída(o):**

- (3) A maior parte do tempo
- (2) Boa parte do tempo
- (1) De vez em quando
- (0) Nunca

2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- (0) Sim, do mesmo jeito que antes
- (1) Não tanto quanto antes
- (2) Só um pouco
- (3) Já não consigo ter prazer em nada

3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- (3) Sim, e de jeito muito forte
- (2) Sim, mas não tão forte
- (1) Um pouco, mas isso não me preocupa
- (0) Não sinto nada disso

4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- (0) Do mesmo jeito que antes
- (1) Atualmente um pouco menos
- (2) Atualmente bem menos
- (3) Não consigo mais

5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- (3) A maior parte do tempo
- (2) Boa parte do tempo
- (1) De vez em quando
- (0) Raramente

6) Eu me sinto alegre:

- (3) Nunca
- (2) Poucas vezes
- (1) Muitas vezes
- (0) A maior parte do tempo

7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- (0) Sim, quase sempre
- (1) Muitas vezes
- (2) Poucas vezes
- (3) Nunca

8) Eu estou lenta(o) para pensar e fazer coisas:

- (3) Quase sempre
- (2) Muitas vezes
- (1) De vez em quando
- (0) Nunca

9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- (0) Nunca
- (1) De vez em quando

- (2) Muitas vezes
- (3) Quase sempre

10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- (3) Completamente
- (2) Não estou mais me cuidando como eu deveria
- (1) Talvez não tanto quanto antes
- (0) Me cuido do mesmo jeito que antes

11) Eu me sinto inquieta(o), como se eu não pudesse ficar parada(o) em lugar nenhum:

- (3) Sim, demais
- (2) Bastante
- (1) Um pouco
- (0) Não me sinto assim

12) Fico animada(o) esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- (0) Do mesmo jeito que antes
- (1) Um pouco menos que antes
- (2) Bem menos do que antes
- (3) Quase nunca

13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- (3) A quase todo momento
- (2) Várias vezes
- (1) De vez em quando
- (0) Não sinto isso

14) Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

- (0) Quase sempre
- (1) Várias vezes
- (2) Poucas vezes
- (3) Quase nunca

Escala de Ansiedade: [] pontos Escala de Depressão [] pontos.

Questões Ansiedade – 1,3,5,7,9,11 e 13 Depressão – 2,4,6,8,10,12 e 14

Avaliação no Escore obtido: 0 – 7 pontos: Improvável

8 – 11 pontos: Possível (questionável ou duvidosa)

12 – 21 pontos: Provável

Anexo 7 – Índice de Dispneia Basal (BDI)

ÍNDICE DE DISPNEIA BASAL (BDI)

1. INCAPACIDADE FUNCIONAL

- () Grau 4 Nenhuma incapacidade: Capaz de realizar atividades (do cotidiano) e ocupações sem falta de ar.
- () Grau 3 Incapacidade discreta: Prejuízo em pelo menos uma atividade, mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais (do cotidiano) que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.
- () Grau 2 Incapacidade moderada: O paciente trocou de atividade no trabalho e/ou pelo menos uma atividade do cotidiano pela falta de ar.
- () Grau 1 Incapacidade acentuada: Paciente incapaz de trabalhar e ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar.
- () Grau 0 Incapacidade muito acentuada: Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar.
- () W Quantidade incerta: O paciente tem incapacidade devido a dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes disponíveis não são suficientes para que a incapacidade seja categorizada.
- () X Desconhecido: Informação não disponível sobre dispneia e incapacidade.
- () Y Incapacidade por outras causas que não a dispneia: Por exemplo: problemas neuromusculares ou dor torácica.

2. MAGNITUDE DA TAREFA

- () Grau 4 Extraordinária: Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras ou escadas, ou correndo. Nenhuma falta de ar com atividades ordinárias.
- () Grau 3 Maior: Tem falta de ar com atividades tais como subindo ladeira forte, mais de três lances de escada, ou carregando carga no plano.
- () Grau 2 Moderada: Tem falta de ar com atividades moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de três lances de escadas ou carregando uma carga leve no plano.
- () Grau 1 Leve: Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.
- () Grau 0 Nenhuma tarefa: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado.
- () W Quantidade incerta: A capacidade de o paciente realizar tarefas está prejudicada devido a dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade ser categorizada.
- () X Desconhecido: Ausência da informação disponível relacionada a intensidade da tarefa.
- () Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo: doenças neuromusculares ou dor torácica.

3. MAGNITUDE DO ESFORÇO

- () Grau 4 Extraordinário: Tem falta de ar com o maior esforço imaginável. Sem falta de ar com esforços ordinários.
- () Grau 3 Maior: Tem falta de ar com esforço distintamente submáximo mas de proporção maior. Tarefas realizadas sem pausa a menos que requeiram esforço extraordinário.
- () Grau 2 Moderado: Falta de ar com esforço moderado. Tarefas realizadas com pausas ocasionais e precisando de mais tempo do que as pessoas normais.
- () Grau 1 Leve: Tem falta de ar com pouco esforço. Tarefas realizadas com muito esforço ou tarefas mais difíceis realizadas com pausas frequentes, requerendo um tempo de 50 a 100% maior do que uma pessoa média
- () Grau 0 Nenhum esforço: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado
- () W Quantidade incerta: A capacidade de se exercitar do paciente está prejudicada devido a dispnéia, mas a intensidade não pode ser especificada.
- () X Desconhecido: Ausência de informação disponível relacionada a intensidade do esforço.
- () Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo: doenças neuromusculares ou dor torácica

*Anexo 8 – Escala de Borg***ESCALA DE BORG**

0 – NENHUM (A)

0,5 – MUITO, MUITO LEVE

1 – MUITO LEVE

2 – LEVE

3 – MODERADA

4 – POUCO INTENSA

5 – INTENSA

6

7 – MUITO INTENSA

8

9 – MUITO, MUITO INTENSA

10 – EXAUSTIVO (MÁXIMO)