



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

José William Zucchi

**AVALIAÇÃO DOS DIFERENTES *CLUSTERS*
NOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzana Erico Tanni Minamoto

**Botucatu
2018**

José William Zucchi

**AVALIAÇÃO DOS DIFERENTES *CLUSTERS* NOS PACIENTES
PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA (DPOC)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a *Suzana Erica Tanni Minamoto*

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Zucchi, José William.

Avaliação dos diferentes clusters nos pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) / José William Zucchi. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Suzana Erico Tanni Minamoto

Capes: 40101002

1. Pneumopatias obstrutivas. 2. Fenótipo. 3. Análise por agrupamento. 4. Testes funcionais dos pulmões. 5. Comorbidade.

Palavras-chave: Análise cluster; Comorbidades; DPOC; Fenótipos da DPOC; Função pulmonar.

José William Zucchi

**Avaliação dos diferentes *clusters* nos pacientes portadores de
doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a **Suzana Erico Tanni Minamoto**

Banca examinadora,

Prof. Dr. **André Luís Pereira de
Albuquerque**

Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo, FMUSP

Prof. Dr. **Sergio Alberto Rupp de Paiva**

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” - Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof.^a Dr.^a **Suzana Erico Tanni Minamoto**

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” - Faculdade de Medicina de Botucatu

Botucatu, 28 de fevereiro de 2018

Epígrafe

A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem os olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada.

Albert Einstein

Dedicatória

Aos meus Pais, José Roberto Zucchi e Rosemeire Lopes, por serem minha fortaleza, pelo amor e incomparável esforço para que chegasse até esta etapa da minha vida.

A minha irmã Jaqueline por sempre estar ao meu lado, por todo o carinho e amor.

A minha noiva Thaís Garcia, você é meu espelho, meu porto seguro, minha paixão.

Agradecimientos

Chegar ao final de um trabalho árduo e não lembrar de quem sempre me apoiou, esteve ao meu lado e me ajudou, reflete como ingratidão da minha parte. Entretanto, a gratidão sempre vai estar junto comigo, a palavra equipe me fascina. Nada mais gratificante que reconhecer todos aqueles que contribuíram para mais uma conquista. Após horas a fio de organização de dados, leitura e releitura de uma infinidade de trabalhos, esse é o momento de descongelar os sentimentos que permanece impávido perante a seriedade do trabalho. Afinal, o homem não é capaz de realizar grandes obras sem o auxílio de alguém.

Primeiramente agradeço à DEUS, já que Ele colocou pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta!

Agradeço a minha família por construir o que sou hoje, especialmente à minha mãe Rosemeire Lopes e meu pai José Roberto Zucchi. Obrigado por sempre acreditarem em minha capacidade, por não medirem esforços para sonhar junto comigo, nenhuma das minhas oportunidades seriam possíveis sem vocês, meu infinito agradecimento.

À minha noiva Thaís Garcia, pelo companheirismo, amor, ajuda em todos esses anos de convivência, você é meu porto seguro. Muito obrigado por sempre estar ao meu lado, nunca deixando eu desistir, você é um espelho para todos que convivem com você. Eu Te Amo.

À minha irmã Jaqueline Zucchi, por sempre ser carinhosa, amiga e companheira. Obrigado Tata.

Ao meu sogro (Dú), minha sogra Adaize, meus cunhados Bruno e Michele, muito obrigado por sempre disserem que sou capaz, obrigado pelo amor e compreensão nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Suzana Erico Tanni Minamoto pela oportunidade, aprendizado e paciência por conduzir os primeiros passos da minha carreira científica.

A todos os pós-graduandos e funcionários da Faculdade de Medicina de Botucatu que trabalharam na coleta de dados especialmente Bruna Evelyn de Moraes e Luiz Henrique Soares Machado. Nossa habilidade em trabalhar em equipe, me tranquilizou em muitos momentos nessa fase.

A toda equipe do Hospital de Medicina de Botucatu, a qual estendo os agradecimentos à equipe da função pulmonar, pela amizade, profissionalismo e pela disponibilidade na coleta das amostras e esclarecimento de dúvidas.

O meu muito obrigado aos principais protagonistas dessa história: todos os voluntários que gentilmente aceitaram a participar da pesquisa.

Por fim, devo a essas pessoas muito mais que minha simples habilidade de mestre. Por cada uma delas aprendi a aplicar os meus dons a serviço do ser humano e do mundo. Sem sombra de dúvidas, essa foi minha maior conquista!

Sumário

Resumo.....	1
Abstract.....	3
1. Introdução.....	5
2. Objetivo.....	10
3. Sujeitos e Métodos.....	12
3.1 Sujeitos.....	13
3.2 Critérios de Inclusão.....	13
3.3 Critérios de Exclusão.....	14
3.4 Delineamento.....	14
3.5 Métodos.....	15
3.5.1 Comorbidades.....	15
3.5.2 Espirometria.....	15
3.5.3 Questionário COPD Assessment (CAT).....	18
3.5.4. Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)	18
3.5.5 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.....	19
3.5.6 Intensidade de dispneia.....	19
3.5.7 Teste de caminhada de seis minutos.....	20
3.5.6 Avaliação da composição do corpo.....	20
3.5.9 Índice de BODE.....	21
3.5.10 Análise laboratoriais e hemograma.....	21
3.5.11 Gases Arteriais.....	22
3.5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
4. Resultados.....	24
5. Discussão.....	34
6. Conclusão.....	41
7. Referências.....	43
8. Anexos.....	54

Lista de Tabelas

Tabela 1	Dados gerais dos participantes.....	25
Tabela 2	Valores laboratoriais e de hemograma.....	26
Tabela 3	Valores espirométricos, capacidade física e qualidade de vida na DPOC.....	27
Tabela 4	Características gerais dos participantes de acordo com cada cluster.....	30
Tabela 5	Valores dos componentes hematológicos e laboratoriais de acordo com cada cluster.....	31
Tabela 6	Dados de espirometria e do teste de caminhada de seis minutos dos participantes dos diferentes clusters.....	32
Tabela 7	Índice de BODE e Charlson, frequência de exacerbações e hospitalizações no último ano, questionários de qualidade de vida, dispneia, ansiedade e depressão dos participantes de acordo com cada cluster.....	33
Tabela 8	Gasometria arterial dos participantes de acordo com cada cluster.....	34
Tabela 9	Comorbidades associadas em cada cluster.....	35

Lista de Ilustrações

Figura 1.	Fluxograma de inclusão e exclusão dos participantes do estudo.....	14
Figura 2.	Nova classificação GOLD ano 2017.	17
Figura 3.	Vacinação anual, reabilitação pulmonar, utilização de oxigenoterapia domiciliar prolongada e a cessação do tabagismo dos participantes.....	28
Figura 4.	Distribuição das comorbidades associadas	29
Figura 5.	Uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada, reabilitação pulmonar, vacinação antipneumocócica, vacina anti-influenza e ex-tabagistas de acordo com cada cluster.....	34

Lista de Abreviaturas

DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

GOLD= Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

SGRQ= Questionário Respiratório Saint George

SOMS= Mapas auto organizados

LDL= Lipoproteínas de baixa densidade

HDL= Lipoproteínas de alta densidade

VLDL= Lipoproteínas de muito baixa densidade

VEF₁= Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF= Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada.

CVF= Capacidade vital forçada

IMC= Índice de massa corporal

SpO₂= Saturação periférica de oxigênio

FC= Frequência Cardíaca

PAS= Pressão arterial sistêmica

FR= Frequência respiratória

MMC= Massa muscular corporal

IMMC= Índice de massa magra do corpo

HAD= Escala hospitalar de ansiedade e depressão

DP6= Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

MMRC= Escala de dispneia modificada do Medical Research Council

BDI= Índice basal de dispneia

CAT= COPD Assessment Test

BODE= Índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia, e capacidade de exercício.

ODP= Oxigenioterapia domiciliar prolongada

VNI= Ventilação não invasiva

VMI= Ventilação mecânica invasiva

HPB= Hiperplasia prostática benigna

Resumo

Zucchi JW. **Avaliação dos diferentes clusters nos pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**. 2018 94f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

Introdução: Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exibem características clínicas heterogêneas que estão associados a diferentes respostas a tratamentos e prognósticos. A complexidade da doença faz com que sejam buscadas ferramentas alternativas como o agrupamento de *cluster* para a identificação de características específicas e que possam tratadas diferentemente dentro da mesma doença. Entretanto, ainda são escassos dados da América Latina em relação aos possíveis *clusters* da DPOC. **Objetivo:** Avaliar os possíveis *clusters* na DPOC em dois centros de estudo no Brasil. **Métodos:** Os pacientes foram submetidos à avaliação composta por doenças associadas, Índice de Charlson, composição corporal, fármacos atuais, história de tabagismo (anos/maço), monóxido de carbono exalado, histórico de exacerbações/ hospitalizações no último ano, espirometria, teste de caminhada de seis minutos, questionários de qualidade de vida, dispneia e escala hospitalar de ansiedade e depressão. Também foram coletadas amostras de sangue para dosagens de proteína C reativa (PCR), gases sanguíneos, análise laboratorial e hemograma. **Resultados:** Foram avaliados 334 pacientes portadores de sintomas respiratórios e fator de risco para DPOC. Desse total, 13 pacientes foram excluídos do estudo por não terminarem o protocolo, 20 pacientes sem diagnóstico de DPOC e 10 por não terem sido classificados em nenhum cluster. Assim, foram incluídos 291 pacientes [53,6% homem, 67,5 ± 9,6 anos e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) = 45,5 ± 17,9]. Para a construção dos *clusters* foram selecionadas 13 variáveis contínuas e realizado análise com o método de Ward e método *K means* que determinaram quatro *clusters*. O primeiro *cluster* foi caracterizado por menor gravidade sintomática e funcional da doença, o segundo grupo por maior valor de eosinófilos periféricos, o terceiro grupo por serem mais inflamados sistemicamente e o quarto grupo por serem com maior gravidade obstrutiva e pior troca gasosa. O *cluster* 2 apresentou média de 959 ± 3 eosinófilos periféricos, *cluster* 3 apresentou maior prevalência de depleção nutricional (46,1%) e o *cluster* 4 apresentou maior índice BODE. Em relação as comorbidades associadas identificamos que apenas a síndrome de apneia obstrutiva do sono e o tromboembolismo pulmonar foram mais prevalentes no *cluster* 4. **Conclusão:** As manifestações clínicas e comorbidades associadas da DPOC identificadas nos quatros diferentes clusters deste estudo mostram as características heterogêneas da doença e isso pode estar relacionado à desfechos prognósticos diferentes em cada *cluster* podem diferenciar o tratamento em cada agrupamento com maior efetividade.

Palavras chave: Fenótipo da DPOC, análise *cluster*, comorbidades, função pulmonar

Abstract

Introduction: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exhibit heterogeneous clinical features that are associated with different responses to treatments and prognoses. The complexity of the disease causes alternative tools such as clustering to identify specific characteristics and that can be treated differently within the same disease. However, there are still little data from Latin America regarding possible clusters in COPD. Objective: To evaluate possible clusters in COPD in two Brazilian centers. Methods: We assesses the comorbidities, Charlson's index, body composition, pharmacological treatment, smoking history (pack-years), exhaled carbon monoxide, exacerbations/hospitalizations rate in the last year, spirometry, six-minute walk test, quality of life questionnaires, dyspnea and hospital anxiety and depression scale. We also collected blood gases, laboratory and blood counts. Results: A total of 334 patients with respiratory symptoms and a risk factor for COPD were evaluated. From the total, 13 patients were excluded from the study because they didn't complete the protocol, 20 patients without a diagnosis of COPD and 10 because they were not classified in any cluster. Thus, 291 patients were included [53.6% male, 67.5 ± 9.6 years and forced expiratory volume in the first second (FEV1) = 45.5 ± 17.9]. For the construction of the clusters, 13 continuous variables were selected and an analysis was performed with the Ward method and K method, which determined four clusters. The first cluster was characterized by lower symptomatic and mild COPD. The second cluster was characterized by higher value of peripheral eosinophils, the third cluster with systemic inflammation and the fourth cluster had severe COPD and worst gas exchange. Cluster 2 presented a mean of 959 ± 3 peripheral eosinophils, cluster 3 presented a higher prevalence of nutritional depletion (46.1%) and cluster 4 presented higher BODE index. In relation to the associated comorbidities, we identified that only obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary thromboembolism were more prevalent in cluster 4. Conclusion: The clinical manifestations and associated comorbidities of COPD identified in the four different clusters of this study show the heterogeneous characteristics of the disease and this may be related to different outcomes and treatment.

Keywords: COPD phenotype, cluster analysis, comorbidities, pulmonary function

1. Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo². É responsável por elevadas taxas de morbidades e mortalidades em todo o mundo, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das doenças mais prevalentes, com estimativa de ser a terceira principal causa de mortalidade e a quinta razão incapacitante no mundo no ano de 2020^{1,3}.

O tabagismo é o principal fator etiológico para o desenvolvimento da DPOC, com prevalência em cerca de 20% dos fumantes em comparação com 4% em não fumantes⁴. Mas, a exposição ocupacional e a exposição passiva à fumaça do cigarro também podem estar associadas ao desenvolvimento da DPOC^{5,6}.

Apesar da DPOC possuir definição funcional precisa, ao mesmo tempo apresenta ampla variação das características sistêmicas e clínicas. Neste contexto, a doença tem a presença do processo inflamatório local e sistêmico incluem células e mediadores pró-inflamatórios que podem ser associados com outros efeitos sistêmicos, progressão da doença, com o aumento do risco de doenças cardiovasculares, osteoporose, alterações nutricionais, hematológicas e psicossociais^{7,8,9}.

Dentre as características clínicas, a dispneia é o principal sintoma da doença e está intimamente relacionada com a intolerância ao exercício e ao descondicionamento físico. Ciclicamente, os pacientes apresentam impacto importante em suas atividades de vida diária, comprometimento da qualidade de vida e alterações da saúde mental com sintomas de depressão ou ansiedade^{10,11,12}. A hipoxemia é outro dado clínico presente em alguns pacientes com a doença muito grave, relacionada com aumento do processo inflamatório e com efeitos negativos sobre a estrutura e função muscular esquelética, na dispneia e na inatividade física, o que leva ao aumento do risco da morbidade e mortalidade^{13,14,15,16}.

A depleção nutricional é outra característica extrapulmonar comum da DPOC, com prevalência de 10 a 15% em pacientes com DPOC leve a moderado e em até 50% dos pacientes com DPOC grave¹⁷. Além disso, o predomínio é maior naqueles com enfisema pulmonar importante e nos que exacerbam frequentemente¹⁸. Também está associado com aumento da inflamação sistêmica naqueles que apresentam perda

ponderal ativa, o que ocasiona disfunção muscular esquelética e pior qualidade de vida¹⁹. Assim, a perda ponderal está relacionada com desfechos negativos da doença, com aumento na taxa de hospitalização e mortalidade^{20,21}.

A presença de comorbidades ocorre com maior prevalência em pacientes com DPOC quando comparados aos sem DPOC, o que contribui para pior prognóstico^{22,23,24}. Comumente são identificadas outras doenças crônicas que também apresentam característica de inflamação sistêmica, como as doenças cardiovasculares e metabólicas, que podem aumentar o risco de hospitalização e morte^{25,20,26}.

A complexidade da doença faz com que sejam buscadas ferramentas alternativas que possam avaliar a maior gravidade dos pacientes. Neste contexto, o índice BODE foi desenvolvido para que os pacientes fossem estratificados em grupos de maior risco de mortalidade. Este índice engloba o grau de obstrução da via aérea, a presença de depleção nutricional, capacidade física ao exercício e a magnitude da sensação de dispneia^{27,28,29}. Assim, se faz necessário à identificação de grupos de pacientes com características semelhantes e que possam apresentar desfechos diferentes e que definam o termo fenótipo^{30,31}.

Na DPOC tem se utilizado o termo fenótipo enfisematoso e bronquítico crônico para definição no tratamento farmacológico, pois pacientes com fenótipo bronquítico crônico com exacerbações recorrentes podem apresentar benefício no controle futuro de exacerbação com utilização de fármaco específico³². Assim, como as manifestações pulmonares e extrapulmonares da DPOC tornam-na uma desordem complexa e heterogênea, nos últimos anos a literatura científica propôs a identificação de possíveis fenótipos da DPOC para a identificação de diferentes desfechos e tratamentos^{26, 30, 21, 33}.

A avaliação clássica para identificação dos fenótipos da DPOC se resume na busca entre associações das características fenotípicas, ou denominadas traços fenotípicos pela utilização de análises agrupamento. Por exemplo, a presença de tosse crônica e produção de escarro têm sido associadas a desfechos desfavoráveis em termos de declínio da função pulmonar, riscos de exacerbações e hospitalizações. Outro exemplo seria o fato de hospitalizações repetidas serem associadas de forma independente ao aumento no risco de mortalidades em pacientes com DPOC³⁴.

Apesar da estatística frequêncista produzir resultados aceitáveis na identificação de possíveis fenótipos da DPOC, esta é baseada na observação clínica de número limitado de variáveis, o que poderia impedir a identificação de determinados fenótipos. O número crescente de informações disponíveis na literatura científica e que dificulta o julgamento clínico, sugere-se que os modelos matemáticos possam favorecer a identificação da complexidade dos fenótipos da DPOC^{33,35}.

Portanto, estudos focaram nas análises de *cluster* para os pacientes com DPOC^{25, 26, 30,23}. Este termo se refere ao método estatístico capaz de organizar informações para que determinadas variáveis heterogêneas possam ser classificadas em grupos relativamente homogêneos³². Estudo de Garcia-Aymerich, que avaliou e acompanhou por quatro anos 342 pacientes no momento da sua primeira hospitalização e que foram classificados em três grupos distintos. O primeiro grupo mostrou que a característica mais importante foi o pior agravo da função respiratória e da capacidade de exercício, o segundo grupo foi caracterizado por função respiratória menos comprometida do que o primeiro grupo e o terceiro grupo apresentou alteração moderada da função respiratória, mas com maior prevalência de obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes²⁵.

Entretanto, as características principais de cada grupo podem variar. Estudo que avaliou e acompanhou por três anos 543 pacientes com DPOC, através de características clínicas e comorbidades associadas, função pulmonar e eletrocardiografias mostraram que os pacientes com alterações eletrocardiográficas isquêmicas apresentavam características clínicas diferentes, com pior sensação de dispneia e capacidade do exercício, elevados valores de inflamação sistêmica, maior prevalência de comorbidades e pior prognóstico de sobrevida na DPOC²⁶. Ainda, estudo de Burgel et al., 2012 identificou que o grupo de pacientes mais idosos com limitação grave do fluxo aéreo foram caracterizados por depleção nutricional, fraqueza muscular, altos índices de enfisema e exacerbações de DPOC e de osteoporose, porém com menor frequência de comorbidades cardiovasculares²⁰.

Assim, estudo de revisão sistemática mostrou que em oito estudos incluídos, com pacientes norte-americanos e europeus, houve definição e concordância de dois a seis grupos de fenótipos³⁶. As características da doença na qual foram utilizadas para

definir os fenótipos incluíram, história tabágica, sintomas respiratórios, comorbidades, exames de imagem, função pulmonar, testes de exercício e biomarcadores. Cinco dos oito estudos desta revisão identificaram um grupo de fenótipo de pacientes jovens, na maioria mulheres com doença grave, alto impacto na qualidade de vida, alta prevalência de depleção nutricional com baixa prevalência de comorbidade cardiovascular. Este grupo frequentemente apresentou exacerbações com maior taxa de hospitalizações. Além deste grupo de pacientes, o estudo mostrou fenótipo de pacientes com doença moderada e alta prevalência de obesidade. Este fenótipo foi associado com maior prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas e maiores níveis de marcadores inflamatórios, o que se relacionou com pior prognóstico³⁶.

No entanto, ainda são poucos dados que se possam afirmar quais são os verdadeiros fenótipos da DPOC, pois a cada ano, outras características clínicas são associadas a diferentes desfechos na doença. Portanto, a identificação de fenótipos clínicos da DPOC através das análises *cluster* podem determinar mudanças importantes na concepção e manejo da DPOC. A validação dos fenótipos pode resultar em diferentes classificações da DPOC, com identificação de pacientes para tratamentos específicos e mais direcionados^{25,26,32,30,31,33}. Entretanto, ainda não há dados da América Latina em relação aos possíveis fenótipos da DPOC.

2. Objetivo

Avaliar os possíveis *clusters* na DPOC em dois centros de estudo no Brasil.

3. Sujeitos e Métodos

3.1 Sujeitos

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP e na Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM/Uberaba – Minas Gerais/MG, no período entre agosto de 2016 e outubro de 2017. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa FMB/UNESP sob parecer número 1 399 669 e CAAE: 52515215.2.1001.5411 (Anexo 1) e aprovado no site Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) com o registro RBR-5B6B6S.

Trata-se de estudo observacional com pacientes com DPOC para identificar características clínicas, laboratoriais e comorbidades associadas que caracterizam diferentes clusters.

Foram incluídos na pesquisa consecutivamente 334 pacientes ambulatoriais com sintomas respiratórios, consumo de cigarro maior que 10 anos/maço e que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Sendo que, 301 pacientes foram incluídos pelo centro FMB/UNESP e 33 pacientes pelo centro UFTM/Uberaba. Destes pacientes, 13 foram excluídos do estudo por não terem finalizados os procedimentos do protocolo. Além disso, 20 sujeitos não apresentaram diagnóstico de DPOC após a espirometria (Figura 1).

O diagnóstico de DPOC foi realizado pela história clínica e exposição ao fumo pelo menos 10 anos-maço e espirometria pós-broncodilatador [Volume expiratório forçado no primeiro segundo/Capacidade vital forçada ($VEF_1 / CVF < 0,70$) e classificados pelo VEF_1 de acordo com critérios da *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*³ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia³⁷(Figura 2).

3.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com todas as gravidades da DPOC de acordo com a classificação GOLD em 2017.

Pacientes clinicamente estáveis, caracterizados pela ausência de exacerbação e uso regular de medicamentos para tratamento nas últimas quatro semanas.

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que utilizaram corticosteroide sistêmico nas últimas quatro semanas ou que apresentassem bronquiectasia, tuberculose ativa e neoplasia maligna.

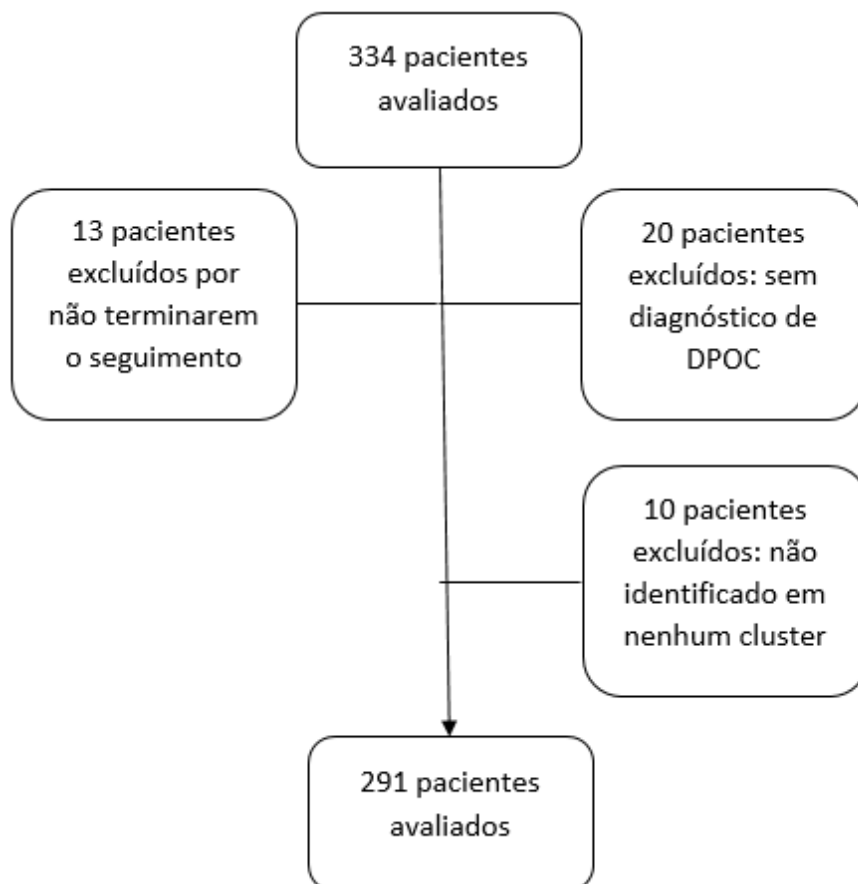


Figura 1 – Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes do estudo.

3.4 Delineamento

Foi realizada no mesmo dia todos os procedimentos do projeto, que incluiu a avaliação inicial que incluiu avaliação de características demográficas (idade, sexo, profissão, escolaridade e renda mensal), história tabágica (cálculo de maço/ano, tabagismo ativo ou não), exposição ocupacional à biomassa, uso de fármacos específicos

para tratamento da DPOC (corticóides, broncodilatadores e oxigênio), índice de Charlson, composição corporal através do cálculo do IMC e circunferência abdominal e oximetria de pulso. Foi realizada a espirometria pré e pós broncodilatador e o teste de caminhada de seis minutos. Foram aplicados os questionários de qualidade de vida, de dispneia e escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD). Também foram coletadas amostras de sangue para dosagens de marcador inflamatório, gases sanguíneos, análises laboratoriais e de hemograma.

3.5 Métodos

3.5.1 Comorbidades

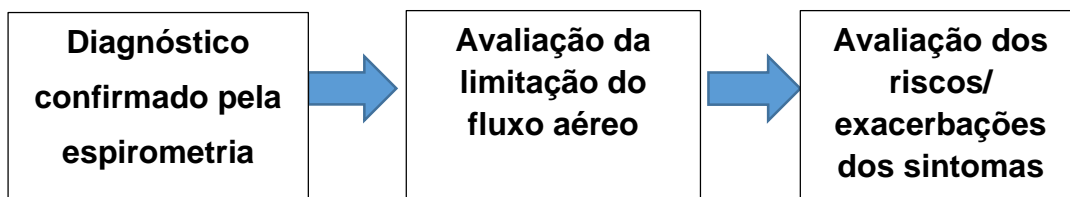
A presença de comorbidades associadas à DPOC foi avaliada por meio do índice de Charlson³⁸ (Anexo 3). Este índice foi desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, combinando a idade com as doenças associadas. Cada doença tem pontuação específica proporcional à sua gravidade. 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

3.5.2 Espirometria

A espirometria foi realizada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (FERRARIS KOKO, LOUISVILLE, CO, USA), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*³⁹. 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 referência⁴⁰.

A gravidade da obstrução foi estabelecida por meio da análise dos resultados de VEF₁, expressos como porcentagem dos valores previstos de acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*³ (GOLD). Pacientes com VEF₁ ≥80% do valor previsto foram classificados como GOLD I, valores de VEF₁ 79 a 50 % do previsto caracterizam o GOLD II e, VEF₁ 49% a 30% do previsto o GOLD III. São considerados GOLD IV os pacientes que apresentam VEF₁ < 30% do previsto (Figura 2).



Pós – broncodilatador VEF1/CVF < 0.7		VEF1 (% Predito)
	GOLD 1	≥ 80
	GOLD 2	50- 79
	GOLD 3	30-49
	GOLD 4	<30

História de exacerbação

**≥ 2 ou
≥ 1 com
hospitalização**

**0 ou 1
Não
hospitalizado**

C	D
A	B

**MMRC 0 – 1
CAT < 10**

**MMRC ≥ 2
CAT ≥ 10**

SINTOMAS

Figura 2. Nova classificação GOLD ano 2017

3.5.3 Questionário COPD Assessment Test (CAT)

O questionário *COPD Assessment Test* (CAT) foi desenvolvido e validado, que tem como característica ser um instrumento curto e simples para a quantificação do impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica, além de auxiliar na avaliação do estado de saúde e facilitar a comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde⁴¹. O CAT é composto de oito itens, denominados tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o paciente escolhe apenas uma opção de resposta, cuja pontuação varia de zero a cinco. Ao final do teste, soma-se a pontuação de todas as respostas e, assim, avalia-se o impacto clínico da DPOC conforme a pontuação de estratificação do estudo de desenvolvimento e validação do CAT⁴¹. Os resultados variam de acordo com a faixa dos escores obtidos, classificados da seguinte forma em relação ao impacto clínico: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave (Anexo 4)

3.5.4. Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)

O instrumento utilizado foi a versão validada para a língua e cultura brasileiras do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)⁴².

O SGRQ inclui os domínios: sintomas, relativo ao desconforto causado por sintomas respiratórios; impacto, avaliando o impacto global nas atividades de vida e no bem-estar do paciente; atividades, que considera as alterações da atividade física e o escore total, que corresponde à somatória dos três domínios. O escore de cada domínio e o escore total tem pontuação de zero (ausência de disfunção) a 100 (disfunção máxima). Os resultados são expressos em porcentagem, sendo que modificações acima de 4% refletem diferença clinicamente significativa para cada domínio⁴³ (Anexo 5).

3.5.5 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

A escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) foi aplicada para identificar sintomas de ansiedade e de depressão em pacientes de hospitais clínicos não-psiquiátricos, sendo posteriormente utilizada em outros tipos de pacientes. Um ponto importante que distingue a HAD das demais escalas é que para prevenir a interferência dos distúrbios somáticos na pontuação da escala foram excluídos todos os sintomas de ansiedade ou de depressão relacionados com doenças físicas⁴⁴.

A escala hospitalar de ansiedade e depressão que possui 14 itens, dos quais sete são voltados para a avaliação da ansiedade (HAD-A) e sete para a depressão (HAD-D). Cada um dos seus itens pode ser pontuado de zero a três, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada escala.

Para a avaliação da frequência da ansiedade e da depressão foram obtidas as respostas aos itens da HAD (Anexo 6). Foram adotados os pontos de cortes apontados por Zigmond e Snaith⁴⁵, recomendados para ambas as sub escalas:

HAD-ansiedade: sem ansiedade de 0 a 8, com ansiedade ≥ 9 ;

HAD-depressão: sem depressão de 0 a 8, com depressão ≥ 9 ;

3.5.6 Intensidade de dispneia

BDI: a versão traduzida para a língua e cultura brasileiras do *Baseline Dyspnea Index* (BDI)⁴⁶ desenvolvido por MAHLER et al. (1984)⁴⁸ 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 dispneia e por fim o prejuízo funcional que a dispneia 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).

MMRC: *Medical Research Council* Modificado, esta escala consiste em graduar a dispneia de 0 a 4 em relação aos esforços diários³⁷. Quanto maior a pontuação maior a gravidade da dispneia (Anexo 8).

3.5.7 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos foi avaliado de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*⁴⁸. Os pacientes foram instruídos a caminhar em um corredor de 30 metros o máximo que conseguirem por um período de tempo de seis minutos. Os pacientes puderam parar durante o teste, mas foram instruídos para retomar a caminhada assim que fossem capazes. Depois de decorridos os seis minutos, foram instruídos a parar de andar e mensurado a distância total da caminhada, em metros.

Durante o teste foi verificado a oximetria de pulso (SpO₂) e a frequência cardíaca (FC) dos pacientes por meio do oxímetro portátil (*Marca Moriya, modelo 1001, São Paulo, Brasil*), o qual foi transportado pelo paciente em uma mochila. Antes e após o teste, foram verificadas também a pressão arterial sistêmica (PAS), a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a presença de dispneia e de fadiga nos membros inferiores por meio da escala de Borg⁴⁹ (Anexo 9). Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentassem SpO₂ < 85% durante o teste foram suplementados com oxigênio. Neste caso, o fisioterapeuta caminhou ao lado do paciente levando o cilindro em carrinho portátil.

3.5.6 Avaliação da composição do corpo

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 fórmula⁵⁰: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$ (Anexo 10).

3.5.9 Índice de BODE

O índice multidimensional BODE foi calculado para os pacientes com DPOC²⁷. Foram utilizadas as variáveis e os pontos de corte descritos no estudo de Celli et al. A escala original de dispneia MRC, com pontuação de 1 a 5, foi modificada para escores de 0 a 4 (MMRC) para a análise do índice BODE. Este índice é dividido em quatro classes: classe 1 (escore 0 a 2); classe 2 (escore 3 e 4); classe 3 (escore 5 e 6) e classe 4 (escore 7 a 10).

Cálculo do índice BODE

Variáveis	Pontos do Índice BODE			
	0	1	2	3
VEF ₁ (% predito)	≥65	50-64	36-49	≤35
DP6 (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC (escore)	0-1	2	3	4
IMC (kg/m ²)	>21	≤21		

VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, DP6 = distância percorrida em seis minutos, MMRC = *Medical Research Council* Modificado, IMC = índice de massa do corpo, Celli et al. 2004.

3.5.10 Análise laboratoriais e hemograma

Exames laboratoriais e hematológicos foram realizados de acordo com os critérios empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC/UNESP/Botucatu.

3.5.11 Gases Arteriais

Os gases arteriais foram colhidos por punção da artéria radial, com o paciente em repouso e respirando ar ambiente. A dosagem foi realizada utilizando analisador de gases (*Stat Profile 5 Plus - Nova Biomedical, Waltham, MA, USA*).

3.5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nosso grupo de estudo realizou previamente estudo piloto que identificou seis diferentes grupos e que a partir dessa análise calculamos o tamanho de amostra⁵¹. O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na análise de variância (ANOVA) com diferença média entre os grupos na DP6 ($54 \pm 105m$). Foi considerado comparações de seis grupos, poder de 80%, e α dois lados = 0,0033, com taxa de perda hipotética de 30%. A estimativa máxima do tamanho da amostra foi de 300 pacientes.

A análise descritiva dos dados foi realizada para descrever as características de todos os participantes. Variáveis contínuas foram apresentadas em média \pm desvio padrão (SD), sendo que as variáveis com distribuição não normal foram apresentadas em medianas e percentis (25-75) e as variáveis categóricas foram expressas em percentual. O teste de χ^2 foi utilizado para expressar os valores de variáveis categóricas.

Todas as variáveis analisadas foram realizadas com o nível de significância definido em $p < 0,05$ com pacote estatístico IBM SPSS Statistics 22 (TX-USA).

Para a construção dos *clusters* foram realizadas as seguintes etapas estatísticas:

- 1) Dado o conjunto de dados com cerca de 40 variáveis, foi realizada uma pré-seleção de variáveis razoáveis para definir os clusters. Foram selecionadas 13 variáveis contínuas de acordo com sua importância clínica e que foram padronizadas em escore de Z (na mesma grandeza). As variáveis escolhidas foram: hematócrito (HT), proteína C reativa (PCR), triglicerídeos (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL), eosinófilos periféricos absolutos, idade, SpO₂, IMC, VEF₁, BDI, TC6, total do questionário do SGRQ e anos.maço. Na construção dos agrupamentos, foram identificados 316 *clusters*.
- 2) Foi utilizado

análise de *cluster* com o método de Ward e método não *K means* para determinar o melhor valor de *silhouette*, o qual representa o quão similares são os objetos dentro do cluster (coesão) comparados aos outros clusters (separação); estes valores variam de -1 e +1, quanto maior o valor indica o quanto o objeto é semelhante dentro do seu cluster e menor semelhança tem com o cluster vizinho. Este valor também serve como avaliação da validação interna da análise. 3) Dado os resultados estatísticos para o método Ward e *K means* foram escolhidas as variáveis PCR, eosinófilos absolutos e SpO₂ por apresentarem o melhor valor de *silhouette* e foram consideradas na análise dos componentes principais. 5) Após a escolha do melhor método de construção de *cluster* pelo valor de *silhouette* (método Ward), foi determinado o melhor número de *cluster* através dos valores de heterogeneidade dos aglomerados, que neste caso foi determinado quatro *clusters*. 6) Como última etapa foi realizado a avaliação de cada indivíduo ao *cluster* pertencente (etapa 2) com o número determinado de *cluster*. Nesta etapa, dos 301 pacientes incluídos na análise, 10 pacientes não foram classificados em nenhum *cluster*. Assim, dados dos 291 pacientes classificados são apresentados na dissertação.

Para comparação dos quatro *clusters* foi utilizado teste de ANOVA seguido de teste de Tukey para as comparações de distribuição normal ou Kruskal Wallis seguido de teste de Dunnet para comparação de pares quando a distribuição foi não normal.

4. Resultados

A análise de identificação dos *clusters*, apresentou a exclusão de 10 pacientes que não correspondiam a classificação dos quatro clusters encontrados. Ao final, foram analisados os dados de 291 pacientes correspondentes aos dois centros.

Características dos participantes.

A tabela 1 mostra as características dos 291 participantes avaliados no estudo.

Tabela 1. Dados gerais dos participantes

VARIÁVEIS	RESULTADOS (n = 291)
Idade, anos	67,5 ± 9,6
Sexo Masculino n=156	53,6
IMC, kg/m ²	25,8 ± 5,8
Depleção, %	18,9
SpO ₂ repouso, %	91,8 ± 4,6
Carga tabágica, anos.maço	59,9 ± 38,6
CO, ppm	3,3 ± 5,4
TC6', m	405,9 ± 115,9
PaO ₂ , mmHg	64,9 ± 13,2
PaCO ₂ , mmHg	41,3 ± 6,9
SpO ₂ , %	90,1 ± 7,9
Índice de BODE	2,5 ± 1,7

Valores expressos como média ± desvio padrão e porcentagem. kg: quilograma; m: metros; IMC: índice de massa do corpo; cm: centímetros; CO: monóxido de carbono. TC6' (m): teste de caminhada de seis minutos em metros PO₂: pressão arterial de oxigênio. PCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. SpO₂: saturação de oxigênio.

Em relação à avaliação dos valores laboratoriais e de hemograma estão descritos na tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. Valores laboratoriais e de hemograma dos participantes

VARIÁVEIS	RESULTADOS (n = 291)
Hemoglobina, g/dL	14,1 ± 2,4
Hematócrito, %	41,9 ± 4,9
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	7799,8 ± 4432,1
Neutrófilos (valores absolutos), 10 ³ /mm ³	4859,5 ± 1802,2
Eosinófilos (valores absolutos), 10 ³ /mm ³	345,1 ± 334,4
Linfócitos (valores absolutos), 10 ³ /mm ³	1863,2 ± 655,3
Proteína C-reativa, mL	1,2 ± 1,8
Colesterol Total, mg/dL	179,0 ± 41,0
Triglicérides, mg/dL	129,9 ± 68,9
Glicose	101,0 ± 32,8
HDL, mg/dL	52,2 ± 16,7
LDL, mg/dL	99,6 ± 35,3
VLDL, mg/dL	30,4 ± 26,6

Valores expressos como média ± desvio padrão; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa.

Na tabela 3 estão descritos os valores de espirometria, teste de caminhada de seis minutos, questionário do hospital Saint George na doença respiratória e questionários de avaliação de qualidade de vida e intensidade de dispneia.

Tabela 3. Valores espirométricos, capacidade física e qualidade de vida na DPOC

VARIÁVEIS	RESULTADOS
	(n = 291)
Espirometria	
CVF, L	2,3 ± 0,8
CVF, %	68,3 ± 20,3
VEF ₁ , L	1,2 ± 0,6
VEF ₁ , %	45,5 ± 17,9
VEF ₁ /CVF, L	0,5 ± 0,1
TC6, m	405,9 ± 115,9
SGRQ	
Sintomas, %	49,1 ± 19,9
Atividades, %	62,1 ± 21,4
Impactos, %	33,9 ± 21,8
Total, %	45,2 ± 19,4
Intensidade da Dispneia	
MMRC	1,9 ± 1,1
BDI	6,3 ± 2,5
CAT	15,9 ± 8,1
HAD	
Ansiedade, %	6,4 ± 4,5
Depressão, %	5,1 ± 4,6
Índice de Charlson	4,4 ± 1,6

Valores expressos como média ± desvio padrão; CVF L: capacidade vital forçada em litros; CVF%: capacidade vital forçada em porcentagem; VEF₁ L: volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF₁ %: volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. TC6´ (m): teste de caminhada de seis minutos em metros. MMRC: modified medical research council; CAT: COPD assessment test; BDI: índice basal de dispneia.

A verificação de vacinação anual, reabilitação pulmonar, a utilização de oxigenoterapia domiciliar prolongada e a cessação do tabagismo estão mencionados na figura 3.

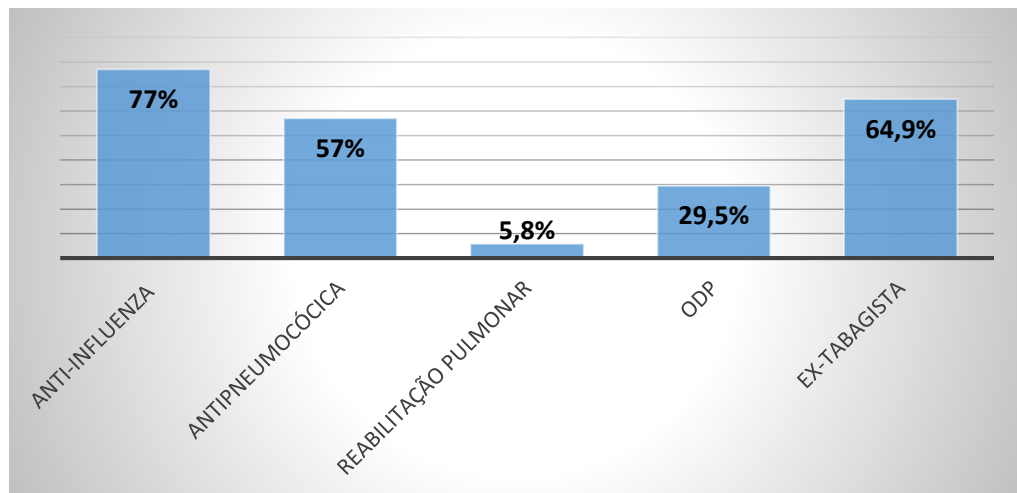


Figura 3. Vacinação anual, reabilitação pulmonar, utilização de oxigenoterapia domiciliar prolongada e a cessação do tabagismo dos participantes. Valores expressos em porcentagem. ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada.

A figura 4 mostra as comorbidades apresentadas pelos participantes do estudo:

Comorbidades

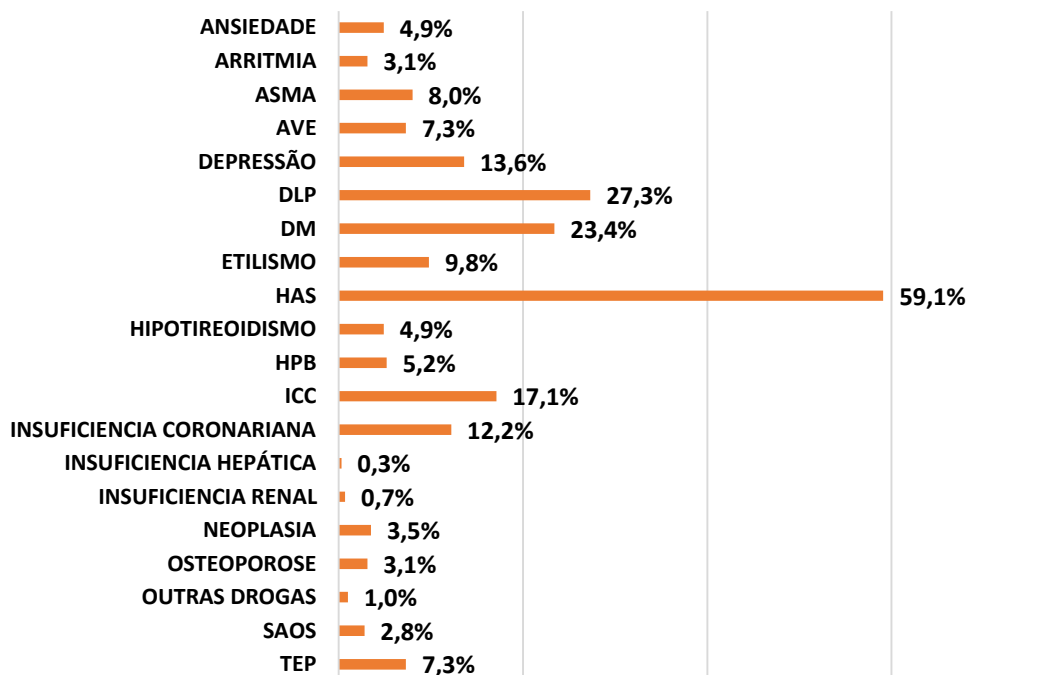


Figura 4. Distribuição das comorbidades associadas. Valores expressos em porcentagem. AVE: acidente vascular encefálico. DLP: dislipidemias. DM: diabetes mellitus. HAS: hipertensão arterial sistêmica. HPB: hiperplasia próstata benigna. ICC: insuficiência cardíaca congestiva. SAOS: síndrome apneia obstrutiva do sono. TEP: tromboembolismo pulmonar.

Avaliação dos *clusters*

A Tabela 4 mostra as características dos 291 participantes avaliados, divididos de acordo com cada classificação na análise *cluster*. Observamos que a idade entre os *clusters* não houve diferença estatística significativa. O sexo masculino teve predominância na análise, sendo o grupo *cluster* 3 com a maior porcentagem (69,2%). A avaliação da composição corporal demonstrou maior proporção de depleção, de acordo IMC, no grupo *cluster* 3 (46,1%), sendo que o IMC também apresentou diferença estatisticamente significativa entre os *clusters* ($p=0,002$). Os pacientes do *cluster* 4 apresentaram maior valor de IMC quando comparados aos *cluster* 2 ($p=0,005$) e 3 ($p=0,007$).

Os valores de SpO₂ apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os *clusters*, observamos que o *cluster 4* foi diferente quando comparado a todos os demais grupos (Tabela 4).

Tabela 4. Características gerais dos participantes de acordo com cada cluster.

	CLUSTER				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
Idade, anos	67,3 ± 9,4	68,0 ± 10,5	67,5 ± 9,7	68,1 ± 10,0	0,95
Sexo Masculino, %	52,7	59,1	69,2	42,3	0,34
IMC, kg/m ²	25,9 ± 5,6 ^{ab}	24,2 ± 5,5 ^b	22,6 ± 6,1 ^b	28,9 ± 6,4 ^a	0,002
IMC < 21 kg/m ² , %	17,2	26,5	46,1	3,8	0,006
SpO ₂ repouso, %	93,0 ± 2,6 ^b	92,0 ± 3,2 ^b	92,8 ± 2,82 ^b	80,6 ± 5,0 ^a	<0,0001
CO, ppm	3,6 ± 5,6	2,8 ± 5,3	1,0 ± 1,2	3,1 ± 4,4	0,43
Carga tabágica, anos.maço	61,5 ± 40,8	50,4 ± 27,8	66,0 ± 35,7	62,5 ± 38,9	0,29

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. cm: centímetros; kg: quilograma; m: metros; IMC: índice de massa do corpo; CO: monóxido de carbono; ppm: partículas por milhão. Avaliado por χ^2 , ANOVA seguido de teste de Tukey. Letras diferentes indicam diferença estatística com p<0,05.

Os valores da avaliação dos componentes hematológicos e laboratorial estão descritos na tabela 5. Observamos que os participantes pertencentes ao grupo *cluster 3* apresentaram maior concentração estatisticamente significativo de PCR: 6,1(4,1-7,7 mL) comparados aos demais *clusters* (p<0,0001).

Em relação aos neutrófilos, linfócitos e eosinófilos absolutos, todos apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os *clusters* (Tabela 5). A análise de pares mostrou que o número de neutrófilos foi maior no cluster 3 quando comparado com o cluster 1 (p=0,002). Em relação ao número de linfócitos observamos diferença estatisticamente significativa entre o *cluster 2 vs cluster 4* (p=0,005). E o número de eosinófilos observamos maior número no *cluster 2* em comparação aos demais *clusters*. Os demais componentes não apresentaram diferença estatística significativa.

Tabela 5. Valores dos componentes hematológicos e laboratorial de acordo com cada *cluster*.

	Cluster				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
Hemoglobina g/dL	14,0 ± 2,7	13,9 ± 1,4	13,5 ± 1,5	14,3 ± 2,0	0,79
Hematócrito, %	41,9 ± 4,8	41,1 ± 4,1	40,6 ± 3,9	43,6 ± 6,5	0,13
Leucócitos 10 ³ /mm ³	7548 ± 5062	8666 ± 1983	9184 ± 3056	7435 ± 2534	0,26
Neutrófilos 10 ³ /mm ³	4649 ± 1658 ^a	5116 ± 1712 ^{ab}	6535 ± 2587 ^b	5215 ± 2194 ^{ab}	0,002
Eosinófilos 10 ³ /mm ³	218 ± 103 ^b	959 ± 389 ^a	221 ± 159 ^b	236 ± 140 ^b	<0,0001
Linfócitos, 10 ³ /mm ³	1858 ± 638 ^{ab}	2084 ± 737 ^a	1707 ± 577 ^{ab}	1561 ± 547 ^b	0,008
PCR mL	0,7 (0,5-1,2) ^{ac}	0,6 (0,5-1,2) ^{ac}	6,1 (4,1-7,7) ^b	1,4 (0,7-2,0) ^{ac}	<0,0001
Colesterol Total, mg/dL	180,4 ± 41,3	174,3 ± 41,9	183,2 ± 30,4	174,8 ± 42,7	0,73
Triglicérides, mg/dL	131,3 ± 70,4	136,7 ± 59,6	119,0 ± 73,7	110,7 ± 72,4	0,40
Glicose	101,5 ± 30,9	99,4 ± 27,8	93,9 ± 12,7	103,0 ± 56,1	0,83
HDL, mg/dL	51,6 ± 16,2	51,1 ± 16,9	55,6 ± 19,1	56,8 ± 18,6	0,40
LDL, mg/dL	101,3 ± 36,0	94,0 ± 31,7	100,4 ± 31,3	95,9 ± 38,5	0,58
VLDL, mg/dL	31,3 ± 28,3	28,9 ± 22,0	37,6 ± 31,5	22,1 ± 14,4	0,28

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa. Avaliado por ANOVA seguido pelo teste de Tukey ou teste de Kruskal Wallis seguido pelo teste de Dunnett. Letras diferentes indicam diferença estatística com p<0,05

Não identificamos diferenças estatisticamente significativas entre os valores espirométricos entre os clusters. Quando avaliada o TC6 observamos diferença estatisticamente significativa entre os *clusters* (p=0,002), o cluster 3 apresentou menor valor em comparação ao cluster 1 e 2 e o cluster 4 também apresentou menor valor quando comparado ao *cluster 2* (Tabela 6).

Tabela 6. Dados de espirometria e do teste de caminhada de seis minutos dos participantes dos diferentes *clusters*.

	Cluster				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
CVF, L	2,36 ± 0,86	2,29 ± 0,87	2,29 ± 0,41	1,89 ± 0,71	0,07
CVF, %	69,7±20,6	66,3±15,5	68,0±15,1	60,2 ± 15,1	0,14
VEF₁, L	1,25 ± 0,6	1,17 ± 0,5	1,07 ± 0,3	0,98 ± 0,4	0,09
VEF₁, %	46,9 ± 18,4	43,1 ± 12,9	42,2 ± 16,6	40,0 ± 21,5	0,18
VEF₁/CVF, L	0,52 ± 0,09	0,51 ± 0,08	0,48 ± 0,13	0,51 ± 0,08	0,43
TC6, m	412,4 ± 118,0 ^{bc}	433,3 ± 88,9 ^b	320,6 ± 104,3 ^a	350,1 ± 119,4 ^{ac}	0,002

Valores expressos como média ± desvio padrão. CVF: capacidade vital forçada; VEF₁ : volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. TC6,m: teste de caminhada de seis minutos. Avaliado por ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Letras diferentes indicam diferença estatística com p<0,05

Em relação à dispneia, o questionário de MMRC apresentou diferença estatisticamente significativa entre os *clusters*, quando realizada a comparação múltipla de pares observamos que o cluster 1 eram menos sintomáticos que o *cluster* 4 (p=0,048). Na avaliação dos questionários de qualidade de vida (SGRQ e CAT) não observamos diferença estatisticamente significativa entre os demais *cluster* (Tabela 7).

O índice de BODE apresentou diferença estatisticamente significativa entre os *clusters*, o grupo *cluster* 1 apresentou menor valor em comparação ao *cluster* 4 (p=0,035). As demais variáveis analisadas não apresentaram diferença estatística entre os *clusters* (Tabela 7).

Tabela 7. Índice BODE e Charlson, frequência de exacerbações e hospitalizações no último ano e questionários de qualidade de vida, dispneia e ansiedade e depressão dos participantes de acordo com cada *cluster*.

	Cluster				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
MMRC	1,1 ± 1,1 ^a	1,9 ± 1,1 ^{ab}	2,3 ± 0,9 ^{ab}	2,4 ± 1,1 ^b	0,033
BDI	6,5 ± 2,6	6,2 ± 2,3	6,2 ± 2,4	5,3 ± 2,2	0,18
CAT	15,5 ± 8,1	16,0 ± 8,5	18,1 ± 4,0	17,2 ± 8,8	0,60
Ansiedade	6,4 ± 4,3	6,8 ± 5,2	6,8 ± 6,7	5,2 ± 2,8	0,47
Depressão	5,4 ± 4,6	5,2 ± 5,0	5,2 ± 4,2	2,9 ± 3,0	0,80
Índice de Charlson	4,3 ± 1,6	4,6 ± 1,7	4,5 ± 1,4	4,5 ± 1,4	0,58
Exacerbações último ano	0,6 ± 0,9	0,5 ± 0,7	0,8 ± 1,2	0,7 ± 1,1	0,70
Hospitalizações	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,8	0,41
SGRQ					
Sintomas, %	48,4 ± 19,8	48,9 ± 18,3	57,9 ± 25,5	49,8 ± 21,0	0,42
Atividades, %	61,4 ± 21,6	60,1 ± 21,7	64,0 ± 22,4	69,7 ± 18,2	0,26
Impactos, %	34,2 ± 22,2	30,6 ± 20,1	42,2 ± 23,6	33,1 ± 20,3	0,38
Total, %	45,3 ± 19,8	42,9 ± 17,7	50,9 ± 21,4	46,2 ± 18,2	0,60
Índice de BODE	2,4 ± 1,7 ^a	2,5 ± 1,4 ^{ab}	3,5 ± 1,8 ^{ab}	3,4 ± 1,8 ^b	0,010

Valores expressos como média ± desvio padrão. MMRC: escala de dispneia modificada do conselho de pesquisa medica; BDI: índice basal de dispneia; CAT: teste de avaliação de dpc; SGRQ: questionário respiratório do hospital Saint George; BODE: índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia e capacidade de exercício. Avaliado por ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Letras diferentes indicam diferença estatística com $p < 0,05$

A avaliação da gasometria arterial dos participantes não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os *clusters* (Tabela 8).

Tabela 8. Gasometria arterial dos participantes de acordo com cada *cluster*.

	Cluster				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
SaO ₂ , mmHg	90,3 ± 7,6	90,4 ± 9,5	86,3 ± 10,8	89,2 ± 5,7	0,38
PaO ₂ , mmHg	64,9 ± 22,9	66,6 ± 11,4	57,9 ± 15,3	61,3 ± 12,8	0,06
PaCO ₂ , mmHg	41,2 ± 6,9	40,2 ± 7,1	43,7 ± 8,2	42,0 ± 7,1	0,52

Valores expressos como média ± desvio padrão. PaO₂: pressão arterial de oxigênio. PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. SaO₂: saturação arterial de oxigênio. Avaliado por ANOVA seguido pelo teste de Tukey.

Na avaliação da realização de vacinação anti-influenza no último ano e reabilitação pulmonar não identificamos diferenças estatisticamente significativa entre os *clusters*. Quando avaliamos o uso oxigenoterapia domiciliar prolongada e o estado tabagístico entre os clusters observamos maior proporção de uso nos pacientes do grupo *cluster 4* (76,9%) e (80,7%; p=0,02) respectivamente (Figura 5).

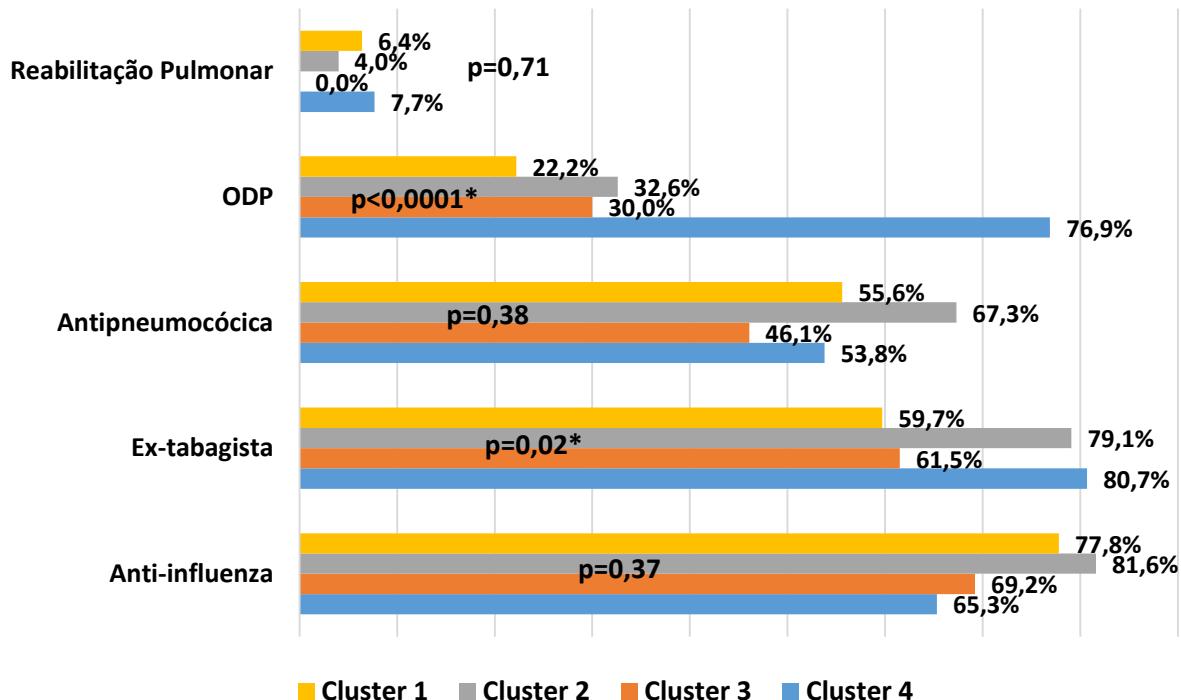


Figura 5. Uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada, reabilitação pulmonar, vacina antipneumocócica e anti-influenza, ex-tabagistas de acordo com cada cluster. Valores expressos em porcentagem. ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada. p<0,05 avaliado por teste X²

Em relação às proporções das comorbidades associadas em cada *cluster*, identificamos que a síndrome de apneia obstrutiva do sono e o tromboembolismo pulmonar foram mais prevalentes no *cluster* 4 (Tabela 9). As demais comorbidades não apresentaram diferenças estatísticas entre os *clusters*.

Tabela 9. Comorbidades associadas em cada *cluster*.

	Cluster				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
HAS, %	57,7	63,0	53,8	65,3	0,79
DM, %	24,8	23,9	7,6	19,2	0,51
DLP, %	29,4	32,6	7,6	11,5	0,07
SAOS, %	2,4	0	0	11,5	0,03
Hipotireoidismo, %	4,9	4,3	7,6	3,8	0,95
Arritmia, %	3,4	2,17	7,6	0	0,58
AVE, %	5,9	15,25	15,3	0	0,05
HPB, %	5,4	6,5	0	3,8	0,80
Neoplasia, %	3,4	2,1	15,3	0	0,08
Depressão, %	12,9	23,9	7,6	3,8	0,08
Ansiedade, %	5,4	2,1	7,6	3,8	0,76
Etilismo, %	8,9	15,2	7,6	7,6	0,59
outras drogas, %	0,9	0	0	3,8	0,45
ICC, %	15,4	28,2	15,3	11,5	0,17
ASMA, %	9,4	4,3	0	7,6	0,47
Insuficiência Hepática, %	0,4	0	0	0	0,93
Osteoporose, %	2,9	6,5	0	0	0,39
Insuficiência renal, %	0,4	0	0	3,8	0,23
TEP, %	7,4	0	7,6	19,2	0,03
Insuficiência Coronariana, %	9,9	19,5	7,6	19,2	0,19

Valores expressos em porcentagem; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DPL: dislipidemias; SAOS: síndrome apneia obstrutiva do sono; AVE: acidente vascular encefálico; HPB: hiperplasia prostática benigna; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; TEP: tromboembolismo pulmonar.

5. Discussão

No presente estudo avaliamos os *clusters* de DPOC com identificação de quatro diferentes *clusters* de pacientes. O primeiro grupo caracterizado por menor gravidade sintomática e funcional da doença, o segundo grupo por maior valor de eosinófilos periféricos, o terceiro grupo por serem mais inflamados sistemicamente e o quarto grupo por serem com maior gravidade obstrutiva e com pior troca gasosa.

Nosso estudo está em consonância com outros que utilizaram análise de agrupamento para detecção de *clusters*. A maioria dos estudos identificou de dois e no máximo nove *clusters* em pacientes com DPOC^{9,33,34,35,36}. Em sua maioria, as características incluídas nos *clusters* agregam variáveis clínicas relacionadas à doença e também comorbidades associadas^{23, 26, 30}.

Em comparação com as características dos *clusters* da literatura, nosso estudo mostrou similaridade com estudo realizado por Chen et al. que identificou cinco diferentes *clusters* em 332 pacientes homens com DPOC. Um dos agrupamentos mostrou ser mais jovem, com menor gravidade de obstrução e menor intensidade de sintomas respiratórios. Assim como no estudo holandês realizado por Fens et al. 2013 com 157 pacientes com DPOC, que identificou as mesmas características do *cluster* com menor gravidade da doença³². Ainda em relação à semelhança dos nossos resultados ao estudo de Chen et al. foi a identificação de maior depleção no *cluster* 3. Por outro lado, o estudo de Chen et al. mostrou que o *cluster* com maior depleção ainda apresentava doença moderada e eram mais velhos, características que nosso *cluster* 3 não possuía⁵².

Ainda em relação à similaridade dos estudos de *clusters*, estudo recente de Kim et al. com 272 pacientes com DPOC seguidos por um ano, identificou que um dos três *clusters* também apresentavam menor gravidade e menor índice de dispneia. Entretanto, diferente dos nossos resultados, os outros dois grupos apresentaram características diferentes, um *cluster* também com doença leve, mas com mais sintomas respiratórios e com predomínio do sexo feminino e o terceiro *cluster* com maior obstrução e maior taxa de exacerbação e hospitalização³³.

A comparação das principais características de cada *cluster* identificados em nosso estudo, são semelhantes em relação aos estudos de Vanfleteren et al., 2013, o qual avaliou por 3 anos, 13 comorbidades em 213 pacientes com DPOC moderada a

grave. Este estudo identificou cinco clusters que foram nomeados em baixa prevalência de comorbidades, cardiovascular, caquéticos, metabólico e psicológico. O grupo caquético apresentou semelhança com nosso *cluster* 3, pois caracterizou maior taxa de prevalência de depleção nutricional e de comorbidades e também apresentava maior valores de TNF-R1 e R2²⁶. Na mesma linha de análises de comorbidades associadas, estudo de Chubachi et al. que incluiu 311 pacientes japoneses, identificou cinco diferentes *cluster* em relação ao tipo de comorbidades que foram nomeadas em baixa prevalência, malignidade, cardiovascular, refluxo gastro-esofágico e anemia com baixo peso. Quando avaliado o *cluster* de baixo peso, diferente dos nossos resultados, o grupo não apresentou aumento de marcador inflamatório²³. Ainda em relação às comorbidades associadas, estudo de Guillamet et al. com mais de três mil indivíduos, identificou nove diferentes *clusters* em relação às comorbidades. Dois agrupamentos foram relacionados às doenças cardiovasculares, dois de malignidade, um com doença renal, um com depressão, um com DPOC avançada, um com asma, um de jovens com pouca comorbidades³⁵. Assim, aparentemente as comorbidades na DPOC ainda são diversas e os estudos não são unânimes em classifica-los de forma semelhantes.

Caracteristicamente, o *cluster* 1 do presente estudo apresentou a maior porcentagem de pacientes, menor impacto no índice de BODE, menor obstrução pulmonar, conseqüentemente menor sensação de sintomas respiratórios e maior distância percorrida no TC6, o que se assemelha aos estudos que avaliaram a evolução de pacientes com menor gravidade obstrutiva de DPOC^{53, 54}. Apesar de nossos pacientes não apresentarem diferenças em relação ao consumo tabágico, os estudos mostram que esses pacientes são mais fumantes por não possuírem sintomas respiratórios e, portanto, apresentam maior probabilidade de perda de função pulmonar^{55, 56}. Neste aspecto de doença mais leve, estudo de Gagnon et al. 2015 que avaliou *cluster* em 85 pacientes com DPOC GOLD 1 e 118 sujeitos saudáveis, identificou que há diferentes *clusters* entre os pacientes com menor gravidade da doença. Neste estudo foram identificados três diferentes *clusters* com um dos agrupamentos apresentarem maior consumo de cigarro e outro grupo com menor valor de relação VEF₁/CVF⁵³. Dentro deste contexto, a identificação destes pacientes na prática clínica é considerar que todos os

pacientes com fator de risco devam realizar avaliação espirométrica para receberem tratamento adequado e melhor controle progressivo da doença.

A identificação da influência dos eosinófilos como característica de *cluster 2* no presente estudo podemos considerar dado novo na literatura. Nenhum estudo prévio de *cluster* identificou agrupamento que possuísse os eosinófilos como característica clínica determinante do *cluster*. Estudos recentes mostram associação dos eosinófilos com desfechos como resposta ao tratamento farmacológico, as exacerbações e a mortalidade em pacientes com DPOC^{56, 57}. Entretanto, definição precisa em relação aos mecanismos associados aos eosinófilos ainda não estão totalmente esclarecidos. Nossa população de *cluster 2* apresentou valores médios acima de 900 células de eosinófilos, muito acima em relação à média estabelecida na literatura de 150 ou 300 células^{58, 59}. Nesse sentido, poderíamos acreditar que a prevalência de asma neste *cluster* seria mais elevada. No entanto, observamos apenas a presença de 4,3% de pacientes asmáticos nesse grupo, o que não justifica a eosinofilia do *cluster*.

No nosso estudo, o *cluster 3* identificou elevados valores de PCR e de neutrófilos, com limitação moderado do fluxo aéreo, o que sugere a associação do processo inflamatório sistêmico e características sistêmicas da doença. De fato, neste *cluster* os pacientes ainda apresentaram menor valor de IMC e menor desempenho de capacidade física. Nesse sentido, estudo Mesquita et al. 2017 mostrou que os pacientes com DPOC podem ser classificados em cinco diferentes *clusters* de acordo com a atividade de vida diária, sendo que podem variar desde a classificação de “batata no sofá” com menor atividade física diária até “abelha trabalhadora” que são extremamente ativos. Aqueles que foram considerados extremamente ativo foram mais magros e com menor sintomas¹². Estudo de Lopes et al. 2017 que avaliou 150 pacientes com DPOC identificou dois diferentes *clusters* em relação a percepção de qualidade de vida, sintomas e atividade de vida diária. Semelhante aos nossos resultados, os pacientes do *cluster* que apresentavam maior sintoma respiratório apresentavam menor contagem de passos diários⁶⁰. Ainda, estudo de Peters et al. mostrou que em 160 pacientes incluídos, houve três diferentes agrupamentos. Comparando as características de composição de corpo com os nossos resultados, os autores identificaram um *cluster* com valores altos de IMC

com impacto importante nos sintomas respiratórios e outro *cluster* com maior obstrução e também com IMC elevado⁶¹.

Por último, o nosso *cluster* 4 apresentou maior gravidade da DPOC por menor valor de SpO₂, com maior uso de ODP, maior valor de IMC e maior prevalência de SAOS associada. Semelhante aos nossos resultados, estudo de Garcia-Aymerich et al. que avaliou 342 pacientes, identificou um *cluster* de pacientes com alto IMC, alta prevalência de doenças cardiovasculares, elevados níveis de dispneia e pior qualidade de vida e maior taxa de mortalidade em decorrência à insuficiência respiratória crônica²⁵. Assim como no estudo de Vanfleteren et al., o qual avaliou 213 pacientes e identificou altas taxas de obesidade, redução da capacidade de exercício e aumento dos sintomas respiratórios²⁶. Diferentemente dos nossos resultados, estudo de Burgel et al. que incluiu 322 pacientes e identificou quatro diferentes *clusters*. O *cluster* que apresentou maior taxa de obesidade apresentava leve limitação do fluxo aéreo e menor comprometimento dos sintomas e da qualidade de vida³⁰.

O presente estudo apresenta limitações que precisam ser esclarecidas. Não podemos afirmar que as características dos *clusters* identificados não irão se modificar se a amostra de pacientes for amplificada ou também se modificarmos as variáveis clínicas de inclusão na análise de *cluster*. Por outro lado, quando exploramos a inclusão de todas as variáveis clínicas coletadas no presente estudo (mais de 40 variáveis) na análise, identificamos mais de 70 milhões de agrupamentos. Assim, reconsideramos a identificação de variáveis que apresentassem maior significância clínica e prognóstica para a doença. Por fim, não podemos afirmar que se tivéssemos avaliado outras características clínicas funcionais, radiológicas e inflamatórias não teríamos outros agrupamentos. Outro fator influente foi a utilização de apenas dois centros de estudos para coleta de dados, o que pode não representar a melhor heterogeneidade da doença em relação a distribuição geográfica.

6. Conclusão

O presente estudo identificou quatro diferentes *clusters* em pacientes com DPOC baseados em características clínicas, laboratoriais e sistêmicas. De fato, o reconhecimento de diferentes *clusters* pode influenciar nas tomadas de decisões médicas para melhor tratamento de pacientes com DPOC. No entanto, há necessidade de outros estudos sejam realizados para confirmar os resultados do presente estudo.

7. Referências

1. World Health Organization (WHO) a. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2013
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582.
3. GOLD.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: Updated 2017. Disponível em <http://www.goldcopd.org> (acessado em 3 julho de 2017).
4. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–6.
5. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care*. 2010;182(5):693–718
6. Silva R, Oyarzun M, Olloquequi J. Pathogenic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke exposure. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:285–92.
7. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5)e37483.
8. Aksu F, Capan N, Aksu K, Ofluoglu R, Canbakan S, Yavuz B, et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonar disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *J ThoracDis*. 2013; 5(4):414-21.
9. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Janssens W, et al. A simple algorithm for the identificationof clinical COPD phenotypes. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701034
10. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:766-77

11. Neder, J.A., Arbex, F.F., Alencar, M.C.N., O'Donnell, C.D.J., Cory, J., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2015. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur. Respir. J.* 45, 377–387.
12. Mesquita, R., Spina, G., Pitta, F., Donaire-Gonzalez, D., Deering, B.M., Patel, M.S., Mitchell, K.E., Alison, J., van Gestel, A.J.R., Zogg, S. et al, Physical activity patterns and clusters in 1001 patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2016
13. Louvaris Z, Kortianou EA, Spetsioti S, Vasilopoulou M, Nasis I, Asimakos A, Zakyntinos S, Vogiatzis I. Intensity of daily physical activity is associated with central hemodynamic and leg muscle oxygen availability in COPD. *J Appl Physiol* 2013;115(6): 794-802.
14. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, 412 Dekhuijzen PNR, Franssen F, Gayan-Ramirez G, Gea J, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189: e15-e62, 2014.
15. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jorres RA. Co-morbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD.* 2014;11(4):388–400.
16. Portillo, K., Torralba, Y., Blanco, I., Burgos, F., Rodriguez-Roisin, R., Rios, J., et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10, 1313–1320.
17. Jones SE, Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, Polkey MI, Man WD. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015;70:213-218
18. Nyberg A, Saey D, Maltais F. Why and How Limb Muscle Mass and Function Should Be Measured in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1269-1277
19. Costa TMDRL, Costa FM, Moreira CA, Rabelo LM, Boguszewski CL, Borba VZC. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J Bras Pneumol* 2015; 41: 415–421

20. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J et al. "Two distinct Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality," *PLoS One*, 2012;7(12).
21. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J et al. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015 Jan 1;12(3):303-312.
22. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
23. Chubachi S, Sato M, Kameyama N, et al. Identification of five clusters of comorbidities in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Respir Med*. 2016;117:272–279
24. Laforest L, Roche N, Devouassoux G, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: a population-based cohort study. *Respir Med* 2016; 117: 33–39.
25. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*66: 430–437, 2011.
26. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(7):728-35.
27. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–1012.
28. Gaki E, Kontogianni K, Papaioannou AI, et al. Associations between BODE index and systemic inflammatory biomarkers in COPD. *COPD*. 2011;8(6):408–413.
29. Moberg M.; Vestbo J.; Martinez G.; Williams J.E.; Ladelund S.; Lange P.; Ringbaek T. – Validation of the i-BODE index as a predictor of hospitalization and mortality

- in patients with COPD participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*, 2014; 11: 381-7
30. Burgel, PR, Paillasseur, JL, and Roche, N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 420134
 31. de Torres JP, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. The importance of symptoms in the longitudinal variability of clusters in COPD patients: A validation study. *Respirology*. 2017 Oct 12
 32. Fens N, van Rossum AG, Zanen P et al., "Subphenotypes of mild-to-moderate COPD by factor and cluster analysis of pulmonary function, CT imaging and breathomics in a population-based survey," *COPD*, vol. 10, no. 3, pp. 277–285, 2013.
 33. Kim S, Lim MN, Hong Y et al. A cluster analysis of chronic obstructive pulmonary disease in dusty areas cohort identified three subgroups. *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:209
 34. Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, et al. Cluster analysis in the COPDGene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax*. 2014; 69:415–22.
 35. Guillamet RV, Ursu O, Iwamoto G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records. *Health Informatics Journal*. 2016; 1–16.
 36. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respiratory*. 2015; April, 16:50
 37. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol* 2004; 30 (5):S1- S42.
 38. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51.
 39. American Thoracic Society Statement. Standardization of Spirometry - Update. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136:1285-98.
 40. Pereira CAC. Consenso de Espirometria. *J Pneumol* 28(3), 2002.

41. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54
42. Camelier A, Rosa FW, Salmi C, Nascimento AO, Cardoso F, Jardim JR. Avaliação da qualidade de vida pelo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica: validação de uma nova versão para o Brasil. *J. Bras Pneumol.* vol.32 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2006
43. Schunemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, Goldstein R, Stubbings D, Guyatt GH. Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermo meter and the St. George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(12):1170-6.
44. Marcolino JAM, Suzuki FM, Alli LAC, Gozzani JL, Mathias LAST. Medida da Ansiedade e da Depressão em Pacientes no Pré-Operatório. Estudo Comparativo. *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57: 2: 157-166
45. Zigmond, A.S.7 Snaith,R.P.The Hospital Anxiety and Depression Scale.*Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67,361 -370.
46. Martinez JAB, Padua AI. Dispneia: novos conhecimentos sobre um velho problema. In: Terra Filho M, Fernandes ALG, Stirbulov R. *Pneumologia: atualização e reciclagem volume IV.* São Paulo: Vivali; 2001. p.1-12.
47. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984 Jun;85(6):751-8.
48. Crapo RO, Enright PL, Zeballos RJ. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117
49. Borg G. Escala CR10 de Borg. In: Borg G. *Escalas de Borg para dor e esforço percebido.* São Paulo: Manole; 2000. p. 43-7.
50. Kushner RF, Roth JL. Assessment of the obese patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:915-33
51. Margotto SS Cezare TJ, Tanni SE, Vale AS, Coelho LS, Godoy I. Doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Med.* 2014; 72(5): 181-188.

52. Chen CZ, Wang LY, Ou CY, Using Cluster Analysis to Identify Phenotypes and Validation of Mortality in Men with COPD. *Lung* (2014) 192:889–896.
53. Gagnon P, Casaburi R, Saey D, Porszasz J, Provencher S, Milot J, et al. (2015) Cluster Analysis in Patients with GOLD 1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE* 10(4): e0123626.
54. Esteban C, Arostegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, García- Loizaga A, Basualdo LV, Aramburu A, Aizpiri S, Uranga A et al. Chronic obstructive pulmonary disease subtypes. Transitions over time. *PLoS One* 2016; 11: e0161710.
55. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, Boriek AM, Casaburi R, Criner GJ, Diaz AA, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):178–84.
56. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701162
57. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700853
58. Zysman M, Deslee G, Caillaud D, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1819–1824.
59. DiSantostefano R. L., Hinds D., Van H. Le, and Barnes N. C., “Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US populationbased COPD cohort,” *Respiratory Medicine*, vol. 112, pp. 88–96, 2016.
60. Lopes AC, Xavier RF, Ac Pereira, et al. Identifying COPD patients at risk for worse symptoms, HRQoL, and self-efficacy: A cluster analysis. *Chronic Illn*. 2018 Jan 1:1742395317753883
61. Peters JB, Boer LM, Molema J et al. Integral Health Status-Based Cluster Analysis in Moderate–Severe COPD Patients Identifies Three Clinical Phenotypes:

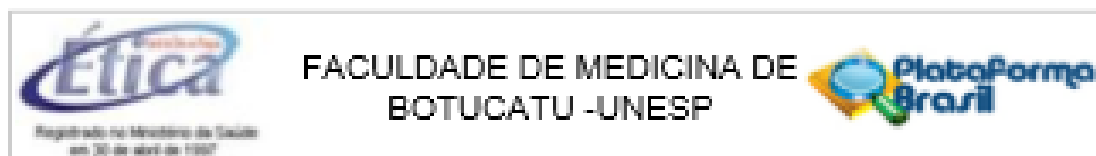
Relevant for Treatment As Usual and Pulmonary Rehabilitation. *Int.J. Behav. Med.* (2017) 24:571–583

Agradecimento Especial

Esta pesquisa foi conduzida com o apoio de Astrazeneca, agradecemos o apoio financeiro durante todos os momentos do estudo.

8. Anexos

Anexo 1 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos Diferentes Clusters nos Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Pesquisador: José William Zucchi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52515215.2.1001.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Fornecedor Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.399.689

Apresentação do Projeto:

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é responsável por taxas elevadas de morbidades e mortalidades no Brasil e no mundo. Esta doença exibe características heterogêneas (fenótipos da DPOC) que podem modificar os prognósticos e a resposta as diferentes intervenções terapêuticas. O objetivo do estudo será o de avaliar os possíveis grupos na DPOC na população brasileira. Os pacientes serão avaliados a cada quatro meses para quantificar a frequência das exacerbações e hospitalizações, identificando os grupos de pacientes que serão acompanhados em resultados de exacerbação da DPOC, hospitalização e mortalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar características clínicas e laboratoriais que caracterizam diferentes grupos de pacientes com DPOC (fenótipos de DPOC) que podem ter resultados diferentes de morbidade e mortalidade após um ano de acompanhamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos aos pacientes são mínimos e inerentes à coleta de sangue para dosagens bioquímicas e ao teste de caminhada de seis minutos que pode acarretar cansaço físico aos pacientes. A avaliação de monóxido de carbono no ar escalado pelo monóxímetro e a oximetria de pulso não apresentam riscos aos mesmos. Não há benefícios diretos aos pacientes, mas os resultados desta

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n

Cidade: Rabão Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1808

CEP: 13.518-970

Município: BOTUCATU

E-mail: cep@up@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.258-658

pesquisa poderão aperfeiçoar o tratamento farmacológico e a identificação de fatores de risco associados em cada grupo de pacientes com DPOC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de mestrado (multicêntrico) de caráter observacional prospectivo com pacientes com DPOC (~300 pacientes, sendo 75 da FMB) e que concordarem em participar do estudo e assinarem o TCLE específico. Serão incluídos nesta pesquisa apenas pacientes com DPOC caracterizados pela ausência de exacerbação e uso regular de medicamentos nos últimos três meses. Pacientes em uso de corticosteróide sistêmico nos últimos três meses e/ou que apresentam outras doenças respiratórias e neoplasias serão excluídos. Os pacientes serão avaliados com relação a características demográficas, história tabágica, exposição ocupacional à biomassa, uso de medicações específicas para tratamento da DPOC, índice de Charlson (comorbidades), composição corporal através do cálculo do IMC e circunferência abdominal e oximetria de pulso. Será realizada a espirometria pré e pós broncodilatador e o teste de caminhada de seis minutos. Serão aplicados os questionários de qualidade de vida de Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), de dispneia (Índice multidimensional BODE), de ansiedade e depressão. Também serão coletadas amostras de sangue para dosagens de marcadores inflamatórios, gases sanguíneos e de hemograma. Os valores de Colesterol, HDL, LDL, VLDL, triglicérides, proteína C-reativa, glicose em jejum, interleucina-6 e vitamina D serão anotados. Os pacientes serão avaliados a cada quatro meses para quantificar a frequência das exacerbações e hospitalizações e verificar o tratamento farmacológico em uso. Em caso de morte, as causas serão avaliadas em registro médico e documentos familiares. Todas essas variáveis serão analisadas por software específico para cluster. Após a definição dos grupos, cada grupo de pacientes serão acompanhados em resultados de exacerbações da DPOC, hospitalização e mortalidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi escrito de forma clara, na forma de convite e com esclarecimentos sobre os objetivos do estudo, sigilo e participação voluntária dos participantes. O cronograma de execução é adequado, todas as autorizações foram incluídas no processo e os custos da pesquisa serão arcados pelos responsáveis.

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise do processo acima referido GAAE: 52515215.2.1001.5411, sou de parecer

Endereço: Chácara Bulhões, s/n

Bairro: Rabão Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1500

Município: BOTUCATU

CCP: 58.018-070

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 1.256-028

favorável à aprovação da execução do respectivo projeto de pesquisa sem a necessidade de ser enviado ao CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 01/02/2016, sem necessidade de envio à CONEP.

Alertamos aos pesquisadores sobre a necessidade de enviar o "Relatório Final de Atividades" tão logo o presente estudo seja concluído. Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de NOTIFICAÇÃO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PIB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_594957.pdf	17/01/2016 14:01:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Zucchi.docx	17/01/2016 13:59:10	José William Zucchi	Aceito
TGE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escarecido.docx	17/01/2016 13:45:35	José William Zucchi	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	17/01/2016 13:16:51	José William Zucchi	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	18/11/2015 16:04:24	José William Zucchi	Aceito
Outros	Jose_William_unipex.jpg	18/11/2015 15:59:11	José William Zucchi	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	3778JoseWilliamZucchi.pdf	18/11/2015 15:11:31	José William Zucchi	Aceito
Folha de Rosto	PIBras13778JoseWilliamZucchi.pdf	18/11/2015 15:11:15	José William Zucchi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Bulgarelli, s/n

Bairro: Pólo Júnior

CEP: 13.048-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3660-1000

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 1.258-008

BOTUCATU, 01 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Bulgnelli, s/n

Cidade: Rabilho Junior

CEP: 13.018-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1908

E-mail: capellupi@fmb.unesp.br

Página 04 de 04

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AValiação DOS FENÓTIPOS DOS DIFERENTES CLUSTERS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

Caro sr(a), gostaríamos de convidá-lo a participar da nossa pesquisa cujo nome é: **“Avaliação dos fenótipos dos diferentes clusters em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)”**, podendo aceitar ou recusar a sua participação, sem nenhum prejuízo no atendimento médico-hospitalar a ser realizado. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

A pesquisa consta de avaliação inicial, composta por alguns questionários e medidas corporais não invasivas como: peso e altura e medida da circunferência abdominal. Consta de uma coleta de pequena quantidade de sangue (é um procedimento de baixo risco que pode causar efeitos colaterais como dor, sangramento, hematoma e, em casos mais raros, infecção), medida da quantidade de monóxido de carbono no seu ar exalado pelo aparelho Monoxímetro (indolor e sem riscos: assoprar aparelho com bocal descartável), oximetria de pulso e também será realizado um teste de caminhada com duração de 6 minutos, todos realizados no mesmo dia, após essa avaliação inicial realizaremos nova avaliação a cada 6 meses, de acordo com a data da primeira avaliação.

Ciente que os resultados coletados pelos pesquisadores nos exames ficarão sob total sigilo quando utilizados na pesquisa.

Os dados obtidos servirão para a elaboração de melhorias no atendimento especializado e para a formulação de pesquisas científicas. Esteja ciente que todos os testes serão acompanhados pelas pessoas envolvidas na pesquisa ou pelos técnicos que já os realizam de rotina no hospital.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os resultados individuais serão enviados diretamente para o participante e não haverá qualquer tipo de despesa, bem como nada será pago pela sua participação.

Declaro que forneci todas as informações referentes ao estudo.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Botucatu ____/____/____ Pesquisador: _____

Comitê de Ética em Pesquisa, Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,
Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu – SP, CEP: 18618-970. Telefone:
(14) 3880-1608 / 3880-1609 e-mail: capellup@fmb.unesp.br/
kleber@fmb.unesp.br

Pesquisador: José William Zucchi, Ambulatório de Função Pulmonar -
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Telefone: (14) 996676417/
38116033, e-mail: jwzucchi@hotmail.com

Orientadora: Suzana Erico Tanni, Departamento de Clínica Médica- Faculdade
de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu–SP, CEP: 18600-000. Telefone:
(14)3811-6213, e-mail: suzanapneumo@hotmail.com

Anexo 3 – Índice de Charlson

Índice de Charlson:

Comorbidades	Peso (1)	Peso (2)	Peso (3)	Peso (6)
Infarto do Miocárdio	X			
ICC	X			
Doença Cerebrovascular	X			
Doença pulmonar crônica	X			
Doença do tecido conjuntivo	X			
Úlcera peptídica	X			
Doença do fígado	X			
Diabetes	X			
Hemiplegia		X		
Doença renal (moderada-grave)		X		
Diabetes com prejuízo orgânico		X		
Algum tumor		X		
Leucemia		X		
Linfoma		X		
Doença do fígado (moderada-grave)			X	
Tumor sólido metastático				X
AIDS				X
Idade > 40 anos				

Pontuação:

Anexo 4 - COPD Assessment Test - CAT

O seu nome:

Data de hoje:



Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™-CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo ladeira ou um andar de escada	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
			PONTUAÇÃO TOTAL <input type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

Anexo 5 – QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL SAINT GEORGE NA DOENÇA RESPIRATÓRIA (SGRQ)

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)

Parte 1

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

Obs: Assinale um só quadro 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 com infecções respiratórias	Nunca
1. Durante o último ano tive tosse	() 80,6	() 63,2	() 29,3	() 28,1	() 0
1. Durante o último ano tive catarro	() 76,8	() 60,0	() 34,0	() 30,2	() 0
2. Durante o último ano tive falta de ar	() 87,2	() 71,4	() 43,7	() 35,7	() 0
3. Durante o último ano tive “chiado no peito”	() 86,2	() 71,0	() 45,6	() 36,4	() 0

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

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
() 86,7	() 73,5	() 60,3	() 44,2	() 0

5. Quanto tempo durou a pior dessas crises?

(passe para pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de 1 dia
() 89,7	() 73,5	() 58,8	() 41,9

6. 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
() 93,3	() 76,6	() 61,5	() 15,4	() 0

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

Não	Sim
() 0	() 62,0

Parte 2

Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Causa-me muitos problemas	Causa-me alguns problemas	Não me causa nenhum problema
() 83,2	() 82,5	() 34,6	() 0

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	() 88,9
Minha doença respiratória interfere com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	() 77,6
Minha doença respiratória não afeta meu trabalho	() 0

Seção 2

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

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, de acordo com o seu caso atualmente:

	Sim	Não
Sentado ou deitado	() 90,6	() 0
Tomando banho ou vestindo-se	() 82,8	() 0
Caminhando dentro de casa	() 80,2	() 0
Caminhando em terreno plano	() 81,4	() 0
Subindo um lance de escada	() 76,1	() 0
Subindo ladeiras	() 75,1	() 0

Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	() 72,1	() 0
---	----------	-------

Seção 3

A) Assinale com um “x” no 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	() 81,1	() 0
Minha tosse deixa-me cansado	() 79,1	() 0
Falta-me o ar quando falo	() 84,5	() 0
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	() 76,8	() 0
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	() 87,9	() 0
Fico exausto com facilidade	() 84,0	() 0

Seção 4

A) Assinale com um “x” no 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	() 74,1	() 0
Minha doença respiratória é inconveniente para minha família, amigos ou vizinhos	() 79,1	() 0
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	() 87,7	() 0
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	() 90,1	() 0
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	() 82,3	() 0
Minha doença debilitou-me física e mentalmente, o que faz com que eu precise de ajuda de alguém	() 89,9	() 0
Parece-me perigoso fazer exercício	() 75,7	() 0

Tudo o que faço parece ser demais para minha capacidade	() 84,5	() 0
---	----------	-------

Seção 5

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta

Sim ou Não, para definir os efeitos da medicação na sua doença respiratória:
(passe para a se Seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
Minha medicação não está me ajudando muito	() 88,2	() 0
Fico envergonhado ao tomar medicamentos em público	() 53,9	() 0
Minha medicação provoca-me efeitos colaterais desagradáveis	() 81,1	() 0
Minha medicação interfere muito com o meu dia a dia	() 70,3	() 0

Seção 6

A) Assinale com um “x” no 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	() 74,2	() 0
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	() 81,0	() 0
Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar descansar	() 71,7	() 0
Demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar	() 70,6	() 0
Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar.	() 71,6	() 0
Se estou apressado ou caminho mais depressa, tenho que parar descansar ou ir mais devagar	() 72,3	() 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver	() 74,5	() 0

atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve		
Por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper” ou nadar	() 71,4	() 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes de competição.	() 63,5	() 0

Seção 7

- A)** Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a 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	() 64,8	() 0
Sair de casa para me divertir	() 79,8	() 0
Sair de casa para fazer compras	() 81,0	() 0
Fazer o trabalho da casa	() 79,1	() 0
Sair da cama ou da cadeira	() 94,0	() 0

- B)** A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu 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.

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	() 0
Impede-me de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	() 42,0
Impede-me de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	() 84,2
Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	() 96,7

Anexo 6 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)

Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão – Escala HAD

(Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 19983; 67, 361-370)

- 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
 - 1- Nunca

- 2)** Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas que antes:
 - 1- Sim, do mesmo jeito que antes
 - 2- Não tanto quanto antes
 - 3- Só um pouco
 - 4- 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
 - 1- Não sinto nada disso

- 4)** Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
 - 1- Do mesmo jeito que antes
 - 2- Atualmente um pouco menos
 - 3- Atualmente bem menos
 - 4- Não consigo mais

- 5)** Estou com a cabeça cheia de preocupações:
 - 3- A maior parte do tempo

2- Boa parte do tempo

2- De vez em quando

1- Raramente

6) Eu me sinto alegre:

3- Nunca

2- Poucas vezes

2- Muitas vezes

1- A maior parte do tempo

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

1- Sim, quase sempre

2- Muitas vezes

3- Poucas vezes

4- Nunca

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

3- Quase sempre

2- Muitas vezes

2- De vez em quando

1- Nunca

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

1- Nunca

2- De vez em quando

3- Muitas vezes

4- Quase sempre

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

3- Completamente

2- Não estou mais me cuidando como eu deveria

2- Talvez não tanto quanto antes

1- 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

2- Um pouco

1- Não me sinto assim

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

1- Do mesmo jeito que antes

2- Um pouco menos que antes

3- Bem menos do que antes

4- Quase nunca

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

3- A quase todo momento

2- Várias vezes

2- De vez em quando

1- Não senti isso

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

1- Quase sempre

2- Várias vezes

3- Poucas vezes

4- Quase nunca

Pontuação Ansiedade: () Pontuação Depressão: ()

Anexo 7 – Intensidade de Dispneia - BDI

Baseline Dyspnea Index - BDI

1. Incapacidade Funcional

() Grau 4 Nenhuma incapacidade: Capaz de realizar atividades usuais 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 cotidiando 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 à 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 de 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 maiores como subindo ladeira forte, mais de três lances de escadas, ou carregando carga moderada 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 do paciente realizar tarefas esta prejudicada devido à dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade de ser categorizada.

() X Desconhecido: Ausencia da informação disponivel relacionada à 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 imaginavel. 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 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 à dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada

() X Desconhecido: Ausencia da informação disponivel relacionada à intensidade do esforço

() Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo, doenças neuromusculares ou dor torácica.

Pontuação Final: ()

Anexo 8 - Medical Research Council Modificado (MMRC)

Medical Research Council Modificado - MMRC	
Índice de dispneia modificado do MMRC	
0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeiras
2	Preciso de parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade
3	Preciso de parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

Anexo 9 - Escala de BORG

0	Nenhuma
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	Máxima

Anexo 10 – Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC	Classificações
Menor do que 18,5	Abaixo do peso normal
18,5 - 24,9	Peso normal
25,0 - 29,9	Excesso de peso
30,0 - 34,9	Obesidade classe I
35,0 - 39,9	Obesidade classe II
Maior ou igual a 40,0	Obesidade classe III

Classificação segundo a OMS a partir do IMC