



**Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade De Medicina**

**Carolina Bonfanti Mesquita**

**Associações entre as Variações de Adipocinas,  
Citocinas Inflamatórias e Composição Corporal  
em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva  
Crônica no Período de um ano**

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

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto**

**Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Adjunta Irma de Godoy**

**Dra. Camila Renata Corrêa**

**Botucatu**

**2018**

*Carolina Bonfanti Mesquita*

**Associações entre as Variações de Adipocinas, Citocinas Inflamatórias e Composição Corporal em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Período de um ano**

Tese de Doutorado apresentada Ao Programa de Pós-Graduação “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. *Suzana Erica Tanni Minamoto*

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Adjunta *Irma de Godoy*

Dr<sup>a</sup>. *Camila Renata Corrêa*

**Bolsa CAPES – Doutorado**

Botucatu  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Mesquita, Carolina Bonfanti.

Associações entre as variações de adipocinas, citocinas inflamatórias e composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no período de um ano / Carolina Bonfanti Mesquita. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Suzana Erico Tanni Minamoto

Coorientador: Irma de Godoy

Coorientador: Camila Renata Corrêa

Capes: 40101126

1. Pneumopatias obstrutivas. 2. Citocinas. 3. Leptina. 4. Adiponectina. 5. Exacerbação dos sintomas.

Palavras-chave: Adiponectina; Citocinas Inflamatórias; DPOC; Exacerbação; Leptina.

**Epígrafe**

*“Não há chegada definitiva, mas sim travessia permanente em busca do melhor.”*

Luckesi, 2011.

**Dedicatória**

Ao meu bem mais precioso... A minha **família**. À minha **mãe**, minha **avó**, meus **irmãos**, meu **sobrinho** e meu **cunhado**. Sou grata por todo apoio, por todos os conselhos e por todo carinho que me deram nessa grande jornada de conhecimento.

## **Agradecimento Especial**

Agradeço a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Suzana Erico Tanni Minamoto** por todos os ensinamentos, pela confiança, dedicação, pela amizade, pelos inúmeros conselhos, pela paciência, por todas as broncas e pelos “castigos”, pois por meio destes me colocava sempre no caminho certo. Obrigada por me guiar nessa longa caminhada e ser meu exemplo de ser humano e profissional a seguir.

Agradeço a Prof.<sup>a</sup> Titular **Irma de Godoy** e a Dr.<sup>a</sup> **Camila Renata Corrêa** por aceitarem ser co-orientadoras do estudo, pela colaboração, ensinamentos desde a execução do projeto a finalização da dissertação.



## **Agradecimientos**

A **Deus**, a **Maria Santíssima** e **Jesus** por toda as bênçãos derramadas sobre mim, por todas as graças alcançadas e pelo dom da vida.

Aos meus pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa e por depositarem toda confiança em mim.

A minha **família** que sempre esteve presente, me incentivando, apoiando e que nunca me deixaram titubear no caminho. Este trabalho foi realizado pensando exclusivamente em vocês.

A minha **família função pulmonar**: “Fisios”, médicas, enfermeiras, técnicas da espirometria, recepcionistas... Muito obrigada por tudo! Obrigada por me estenderem sempre a mão quando eu precisava. Obrigada pelos abraços “calmantes” (adoro abraços), obrigada pelas inúmeras risadas e por todos os ensinamentos. Nada disso seria possível sem vocês. O trabalho é nosso.

Aos meus amigos **Robson Prudente** e **Caroline Knaut** por me ajudarem na coleta de dados e por me ouvirem quando eu resolvia dar aquela surtada básica... Amo vocês demais suas pragas.

As minhas “pós-docs” preferidas e amigas **Renata Ferrari** e **Laura Caram**, por sempre me ensinarem e deixarem as “coisas mais claras” a cada dia. Realmente eu não sei o que seria de mim sem vocês. Muito obrigada mesmo meninas.

A enfermeira **Estefânia Tomé Franco**, Muito obrigada por toda ajuda, por todas as gasometrias e pelos vários “tubinhos” de sangues coletados.

Agradeço imensamente a **Regina Moretto** do laboratório de ELISA/UNIPEX por ter me auxiliar nas análises laboratoriais, sem você realmente o trabalho não teria sido concluído.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica (**Elisangela, Bruno, Laura e Mario**) pela disponibilidade e auxílio operacional.

Aos funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial a **Ana Mengue** pela paciência, ajuda e dedicação.

## Sumário

Lista de Abreviaturas .....	iii
Resumo .....	1
Absctract .....	3
1. Introdução .....	5
2. Objetivos .....	12
3. Pacientes e Métodos .....	14
3.1 Delineamento .....	16
3.2 Métodos.....	17
4. Análise Estatística .....	24
5. Resultados .....	26
6. Discussão.....	39
7. Conclusão .....	45
8. Referências Bibliográficas.....	47
9. Anexos .....	62

## **Lista de Abreviaturas**

**SBPT** – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia  
**BDI** – Índice de dispneia basal  
**BODE** - *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*  
**BORG** – Sensação de dispneia  
**CVF** – Capacidade vital forçada  
**DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crônica  
**DP6** – Distância percorrida em 6 minutos  
**FMQ D** – Força muscular do quadríceps direito  
**FMQ E** – Força muscular do quadríceps esquerdo  
**Gama GT** – Gama glutamyl transpeptidase  
**GOLD** – *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*  
**HAD** – *The Hospital Anxiety and Depression* (Escala Hospilar de Ansiedade e Depressão)  
**HDL** – Lipoproteínas de alta densidade  
**IFN- $\gamma$**  – Interferon – gama  
**IL- $\beta$**  – Interleucina – beta  
**IL-6** – Interleucina – 6  
**IL-8** – Interleucina – 8  
**IMC** – Índice de massa do corpo  
**IMMC** – Índice de massa magra do corpo  
**LPS** – Lipopolissacarídeo  
**LDL** – Lipoproteína de baixa intensidade  
**MMC** – Massa magra do corpo  
**MMII** – Membros inferiores  
**MMRC** – *Medical Research Council* Modificado  
**OMS** – Organização Mundial de Saúde  
**PaO<sub>2</sub>** – Pressão arterial de oxigênio  
**PaCo<sub>2</sub>** – Pressão arterial de gás carbônico  
**PCR** – Proteína C – reativa  
**SaO<sub>2</sub>** – Saturação de oxigênio  
**SGRQ** – *Saint George's Respiratory Questionnaire*  
**SpO<sub>2</sub>** – Oximetria de pulso  
**TC6** – Teste de caminhada de 6 minutos  
**TGO** – Transaminase glutâmico oxalacética  
**TGP** – Transaminase pirúvica  
**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral – alfa  
**VEF<sub>1</sub>** – Volume expiratório forçado no primeiro segundo  
**1RM** - 1 repetição máxima

**Resumo**

**Introdução:** Estudos recentes mostram que o tecido adiposo também contribui para a inflamação sistêmica em pacientes com DPOC. Entretanto, não há dados na literatura que avaliem a variação das adipocinas e suas associações com marcadores inflamatórios, exacerbações e mortalidade em um ano nos pacientes com DPOC. **Objetivo:** Avaliar as variações das adipocinas, citocinas inflamatórias e composição corporal em pacientes com DPOC no período de um ano. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliados 57 pacientes com DPOC leve a muito grave, destes 6 pacientes morreram, 6 não foram contatados após a avaliação e 5 não quiseram participar da segunda fase estudo, logo realizamos análise de dois momentos dos 40 pacientes que completaram um ano de acompanhamento. No momento basal e após 1 ano foram realizados espirometria pré e pós-broncodilatador, gasometria arterial, exames laboratoriais, oximetria de pulso, dosagem plasmática sérica de interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), adiponectina e leptina e avaliação sérica laboratorial. Também foi realizada avaliação da composição do corpo, força muscular do quadríceps (FMQ) (MicroFet 2), sensação de dispneia, por meio do Índice de Dispneia Basal (BDI), Escala de Borg e *Medical Research Council Modificado* (mMRC), avaliação do estado geral de saúde, por meio do questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD), calculado índice de BODE e Teste de caminhada de 6 minutos. **Resultados:** Na análise da variação dos 40 pacientes nos dois momentos observamos associação da variação da leptina com a variação de IMC (R:0,43;  $p=0,006$ ), variação de FMQ E (R:0,42;  $p=0,008$ ), variação do índice BODE (R:0,39;  $p=0,024$ ) e variação da IL-6 (R:-0,33;  $p=0,003$ ). Na análise de regressão linear múltipla apenas observamos associação negativa da variação da IMC com a variação da adiponectina (coef: -0,35;  $p=0,03$ ). Não observamos associação das adipocinas na frequência de exacerbação ou mortalidade em um ano. **Conclusão:** O presente estudo mostrou que a leptina está associada positivamente com a IMC, força muscular periférica e índice BODE e associada negativamente com a IL-6. Novos estudos sobre a variação das adipocinas e suas associações com as variações dos marcadores inflamatórios e do estado nutricional devem ser realizados para melhor esclarecimento.

**Palavras - chave:** DPOC, Citocinas inflamatórias, Leptina, Adiponectina, Mortalidade e Exacerbação



## **Abstract**

**Introduction:** Recent studies show that adipose tissue also contributes to systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, there are no data in the literature evaluating the evolution of level of adipokines and their associations with systemic inflammation, exacerbations and mortality in COPD patients. **Objective:** Evaluate the variations of adipokines and their association with systemic inflammation and body composition in patients with COPD during one year. **Patients and Methods:** Fifty-seven patients with mild to very severe COPD were evaluated. During the follow up, six patients died, six lost the follow up and five refused to participate in the second assessment. At baseline and after one year we performed post-bronchodilator spirometry, arterial blood gas analysis, laboratory tests, pulse oximetry, serum plasma levels of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), adiponectin and leptin. We also assessed body composition, peripheral muscle strength (quadriceps), Basal Dyspnea Index (BDI), Borg Scale, and Modified Medical Research Council (mMRC), general health status was evaluated by Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), BODE index and 6-minute walk test. **Results:** From the total of 40 patients, we analyzed the variation during one year and we observed a positive association between leptin and BMI (R:0.43;  $p=0.006$ ), QMS L (R:0.42;  $p=0.008$ ) and BODE index (R:0.39;  $p=0.024$ ) and a negative association between IL-6 (R:-0.33;  $p=0.003$ ). Multiple linear regression showed a negative association between the variation of IMMC and variation of adiponectin levels (coef:-0.35,  $p=0.03$ ). We did not find association between the frequency of exacerbation and mortality with adipokines. **Conclusion:** The present study showed that leptin is positively associated with BMI, peripheral muscle strength and BODE index and negatively associated with the IL-6. Further studies on the variation of adipokines and their associations with variations in inflammatory markers and nutritional status should be performed for better clarification.

**Key words:** COPD, Inflammatory cytokines, Leptin, Adiponectin, Mortality and Exacerbation

# 1. Introdução

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável que é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, devido a alterações nas vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos, sendo o tabagismo o principal fator de risco (GOLD, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a DPOC um problema de saúde pública, atualmente é a quarta principal causa de morte no mundo (Vestbo et al., 2013). Estudos apontando que em 2020 a DPOC será a terceira causa de mortalidade (Donaldson et al., 2002, Mathers et al., 2006, Lozano et al., 2012). A atualização de 2010 do Global Burden of Disease estimou que no mundo 328 milhões de pessoas sejam portadoras da DPOC e, em 2005, três milhões de mortes foram em decorrência dessa doença (Campos et al., 2016; WHO, 2012). No Brasil, a DPOC causou mais de 180 mil internações e está entre a quinta e sexta causa de morte (Jardim et al., 2009). A prevalência no Brasil na área metropolitana de São Paulo, de acordo com o estudo PLATINO no período de 2003 a 2012, mostrou que houve aumento de 8,6% para 9% pacientes diagnosticados com DPOC (Perez-Padilla et al., 2013).

O tabagismo é o principal fator de risco para a DPOC (Moreira et. al, 2008; Calvacante et al., 2009; Schafer et al., 2012; Khan et al., 2014, Caram et al., 2016). Os danos pulmonares observados na DPOC também são associados ao estresse oxidativo, que pode ser definido como resultado do desequilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes (Yeum et al., 2004; Ferreira et al. 2007; Barnes, 2014; Khan et al., 2014; Austin et al., 2016). Este processo inclui aumento de radicais livres que são espécies oxidantes formadas de processos químicos do oxigênio e nitrogênio após a exposição a irritantes pulmonares. Conseqüentemente, os radicais livres provocam a oxidação de substâncias vulneráveis como os lipídeos (lipoperoxidação) e a glicose (glicação) (Aldini et al., 2007; Austin et al., 2016, Pena et al., 2016).

Além do estresse oxidativo, a presença do desequilíbrio do sistema protease-antiprotease e da apoptose celular, que além de provocar danos diretos à estrutura pulmonar, amplificam e induzem o processo inflamatório crônico e levam a degeneração e inativação das funções enzimáticas das proteínas (Júnior et al., 2005, Lokke et al., 2006, Ferreira et al., 2007, Cavalcante et al., 2009, Moussa et al., 2014., Hou et al., 2014). Conseqüentemente, estes processos estão correlacionados ao desenvolvimento do enfisema e transcrição de proteínas pró-inflamatórias que acentuam a progressão da doença (Cavalcante et al., 2009; Barnes, 2014.; Hou et al., 2014).

O processo inflamatório é caracterizado pelo envolvimento de células epiteliais, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, células dendríticas e linfócitos T e B (Agustí et al., 2003; Gan et. al, 2004; Costa et al., 2009; Barrecheguren et al, 2015; Augustí et al., 2012). Entretanto, o processo inflamatório local não inclui apenas células inflamatórias, mas também proteínas com ações pró-inflamatórias como as citocinas, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), a proteína C-reativa (PCR), as interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e IL-8 (Shaker et al., 2007; Tanni et al., 2010, Caram et al., 2011, Moussa et al., 2014., Moy et al, 2014). A indução da inflamação sistêmica da DPOC ainda não está bem definida na literatura. Existe a teoria que ocorre extravasamento do processo inflamatório local para o sistêmico (Moreira et. al, 2008; Moy et al., 2014; Khan et al., 2016). Sabe-se que a inflamação sistêmica também está associada a diferentes manifestações sistêmicas, como a depleção nutricional, e disfunção muscular o que interfere na qualidade de vida e na sobrevida do paciente (Dourado et al., 2006; Rondelli et al., 2009; Kawayama et al., 2016; Khan et al., 2016).

A prevalência de depleção nutricional nos pacientes com DPOC é de 20 a 47%, dependendo da população estudada (Godoy et al., 2000; Hugli et al., 2003; Gurgun et al., 2013). Estudos mostram que a depleção nutricional está associada ao aumento do processo inflamatório, e que também se correlaciona com o aumento do gasto energético, da anorexia e da caquexia (Godoy et al., 1996; Wouters et al., 2002; McKeever et al., 2005; Broekhuizen et al., 2006; Fernandes e Bezerra, 2006; Aryal et al, 2013). Estudo de Godoy et al. em 1996 mostrou que pacientes com DPOC e perda ponderal maior que 5% no último ano apresentavam valores maiores de TNF- $\alpha$ , estimulada por lipopolissacarídeo (LPS), em comparação aos controles saudáveis e aos pacientes com DPOC e peso estável. O aumento de citocinas como o TNF- $\alpha$ , a IL-1  $\beta$  e IL-6 também podem piorar as alterações nutricionais através da ativação e da aceleração da enzima ubiquitina proteosoma presente nos músculos esqueléticos periféricos que induz a proteólise da musculatura e perda ponderal (Creutzberg et al., 2003), que influenciam nos sintomas, na

qualidade de vida e na sobrevida (Takabatake et al., 2000; SBPT, 2004; Nici et al., 2006; Yende et al., 2006; Rondelli et al., 2009; Seymour et al., 2010; Al-Shair et al., 2011; Fosco et al., 2011; Martin et al., 2017).

Outra manifestação sistêmica da DPOC é a disfunção muscular, quando associada com a diminuição de massa magra em decorrência à perda de fibras do tipo I prejudica o funcionamento normal do músculo esquelético (Vilaça et al., 2005). Estudo de Marquis et al. em 2002 mostra redução de massa muscular em área de secção transversal do braço e da coxa e nestes pacientes com DPOC foi associado a perda de força muscular (Marquis et al., 2002). Também ocorrem outras alterações musculares, como a redistribuição de fibras musculares, aumento do percentual de fibras do tipo II e diminuição do número de contatos entre capilares e fibras musculares do tipo I e IIa, essas alterações levam à diminuição da resistência do músculo e aumento do sistema anaeróbio láctico, o que predispõe a fadiga muscular (Bégin et al., 1997; Steiner et al., 2001; Swallow et al., 2007; Cielen et al., 2014; Martin et al., 2017). Além disso, dados da literatura mostram associação da disfunção muscular periférica com a inflamação (Schols, 2000; Takabatake et al., 2001; Dourado e Godoy, 2006; Voltarelli et al., 2010; Jacobsen et al., 2011).

Assim, o processo inflamatório sistêmico, a depleção nutricional, as alterações da composição e da função da musculatura esquelética estão intimamente associados levam à menor resistência ao exercício nos pacientes com DPOC (Agusti et al., 2003; Dourado et al., 2006; Yuwen et al., 2016). Além disso, a sensação de dispnea nos pacientes com DPOC também é associada à baixa capacidade de exercício. Estudos prévios mostraram que pacientes com DPOC graves a muito graves apresentaram menor valores de DP6 em relação ao grupo controle, e este fato foi correlacionado ao grau de dispnea que apresentaram durante o teste de capacidade funcional (Marino et al., 2007; Ferrari et al., 2013). Neste contexto, a característica de baixa capacidade física também se relaciona com processo inflamatório sistêmico (Broekhuizen et al., 2006; Pinto-Plata et al., 2006; Garrod et al., 2007; Ferrari et al., 2013; Dorneles et al., 2016) e pior qualidade de vida (Monteiro et al., 2004; Severo et al., 2006; Pereira et al., 2009; Martin et al., 2006).

Outro fator associado com aumento da inflamação sistêmica são as exacerbações da DPOC e que consequentemente estão associadas à piora das manifestações sistêmicas. Estudos anteriores que avaliaram o processo inflamatório durante a exacerbação da DPOC, mostraram que os pacientes apresentam elevação de marcadores inflamatórios como IL-6, IL-8 e PCR em relação aos pacientes que apresentavam doença estável (Hurst et al., 2006; Chang et al., 2014). Após o quadro de exacerbação pode ocorrer declínio da função pulmonar, da qualidade de vida e da capacidade física (Donaldson et al., 2002; Wedzicha et al., 2003; Trooster et al., 2010; Martin et al., 2017). Portanto, o controle da frequência de exacerbação deve ser considerado importante componente no manejo de cuidados médicos (Anzueto; 2006, GOLD 2017).

Vários estudos tem demonstrado o papel do tecido adiposo na gênese da inflamação sistêmica (Yoon et al., 2012; Carolan et al., 2013; Uzum et al., 2014). A DPOC conduz a inatividade que por sua vez leva a obesidade. A prevalência de obesidade é maior em pacientes com gravidade mais leve e contrariamente, os pacientes com doença mais grave ocorre maior frequência de depleção nutricional. Nestes, em resposta à hipóxia crônica dos adipócitos pode levar à liberação de diversos mediadores inflamatórios como a leptina, lipase lipoproteica, TNF- $\alpha$  e IL-6, o que indica a associação da inflamação sistêmica com outros sistemas. O tecido adiposo não é apenas um conjunto de células gordurosas, mas uma verdadeira glândula endócrina. Participa na coordenação de processos fisiológicos e patológicos, apresenta função endócrina com função metabólica complexa e secreta inúmeras proteínas (leptina, adiposina, adiponectina e resistina) (Baldo et al., 1993; Schols, 1999; Souza et al., 2004; Hermsdorff e Vieira, 2006). Atua no metabolismo de lipídeos, na homeostasia vascular, nas funções imunológicas e reprodutivas e mantém a homeostase energética (Uzum et al., 2014).

Leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que inibe a ingestão alimentar e o metabolismo lipídico e tem importante papel na regulação de vários sistemas, como o sistema imune, o respiratório, o reprodutivo, o hematopoiético, o ósseo, o balanço energético e do peso corporal. Esta proteína atua pela via do sistema nervoso central (SNC) através da ação primária nos neurônios no núcleo hipotalâmico arqueado, com a estimulação da expressão de neurotransmissores e hormônios ligados ao mecanismo de inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético total através da ativação do sistema nervoso simpático. Simultaneamente, inibe a expressão de peptídeos orexigênicos como os neuropeptídeos Y e *Agouti related peptide* (AgRP) (Schols et al., 1999; Broekhuizen et al., 2005; Hermsdorff e Vieira, 2006).

A expressão da leptina é controlada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem elevar a concentração plasmática de leptina. Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e exercícios físicos intensos, provocam a diminuição da leptina circulante, o que comprova a atuação do SNC na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos (Sandoval, 2003).

A concentração plasmática de leptina está parcialmente relacionada ao tamanho da massa de tecido adiposo presente no corpo (Maffei et al., 1995; Considini et al., 1996; Sin e Man., 2003; Romero e Zanesco, 2006) e a redução do peso corporal pode provocar diminuição da leptina plasmática (Sandoval, 2003; Vierhapper et al., 2003) e a presença de altas concentrações de leptina estão associadas com a presença de doenças cardiovasculares e da aterosclerose (Bulló et al., 2003; Shamsuzzaman et al., 2004) e de marcadores inflamatórios como IL-6, PCR e TNF- $\alpha$  (Calickoglu et al., 2004; Breyer et al., 2011). Assim, pacientes com DPOC e alterações nutricionais apresentam alterações no metabolismo da leptina. Estudos mostram que os pacientes com DPOC depletados apresentam maior concentração de leptina em comparação a sujeitos saudáveis e se correlaciona inversamente com marcadores inflamatórios em pacientes depletados (Takabatake et al., 1999; Schols et al., 2005; Yang et al., 2006; Eker et al., 2010; Kumor- Kisieleska et al., 2013). Além disso, a leptina pode estar aumentada durante a exacerbação quando os pacientes apresentam piora da ingestão alimentar. Entretanto, o papel deste hormônio no desenvolvimento das alterações nutricionais e suas associações com marcadores inflamatórios nos pacientes com DPOC ainda não é totalmente conhecido (Creutzberg et al., 2003).

Outra adipocina que vem sendo associada ao processo inflamatório sistêmico na DPOC é a adiponectina que tem ação anti-inflamatória e efeitos anti-ateroscleróticos (Broekhuizen et al., 2006; Yeon-Mok et al., 2015). A adiponectina também é um potente modulador da glicose e do metabolismo lipídico e está relacionada a redução da resistência à insulina e a lipodistrofia (Souza et al., 2004). Alterações nos genes que codificam a adiponectina predisõem doenças como síndrome metabólica, resistência à insulina, obesidade, diabetes mellitus e doenças arteriais coronarianas (Souza et al., 2004). As concentrações de adiponectina plasmática em pacientes com DPOC é maior em comparação a sujeitos controles (Uzum et al., 2014), se associam positivamente com a área de enfisema (Carolan et al., 2013) e também se correlaciona negativamente com a perda de peso e a inflamação (Souza et al., 2004; Volp et al., 2008).

Estudos transversais observaram que os níveis circulantes de adiponectina foram maiores nos pacientes com DPOC quando comparado a indivíduos saudáveis (Kirdar et al., 2009; Chan et al., 2010) e se correlacionaram positivamente com o TNF- $\alpha$  (Kirdar et al., 2009; Chan et al., 2010). A literatura mostra que a adiponectina está relacionada diretamente com a obesidade como forma protetora de anti-inflamação, ou seja, com redução de marcadores inflamatórios (Prado et al., 2009). Ao contrário da grande maioria das adipocinas, a concentração plasmática de adiponectina apresenta-se menor em obesos do que a observada em eutróficos, e grande correlação negativa tem sido encontrada entre adiponectina e IMC (Ouchi et al., 2003; Souza et al., 2004; Prado et al., 2009). Entretanto, é importante ressaltar que os níveis plasmáticos de adiponectina se elevam após a redução da massa corporal. Além disso, a adiponectina se eleva nas exacerbações (Kirdar et al., 2009) como antagonista da elevação dos marcadores inflamatórios durante os eventos. Ainda, há associação invertida da adiponectina com as causas de morte, ou seja, estudo longitudinal Lung Health Study que acompanhou pacientes com DPOC por cinco anos mostrou que maior concentrações de adiponectina foram associadas com menor risco de morte por doenças cardiovasculares mas com maior risco de mortalidade por causas respiratórias (Yoon et al., 2012). Entretanto, ainda são escassos estudos que avaliem o comportamento da adiponectina em diferentes estados nutricionais e com os marcadores inflamatórios.

Por outro lado, a variação das adipocinas longitudinalmente ainda é desconhecida e suas associações com as variações dos marcadores inflamatórios e do estado nutricional são escassos na literatura.

## **2. Objetivos**

## 2.1 Objetivo principal

- Avaliar as variações das adipocinas, citocinas inflamatórias e composição corporal em pacientes com DPOC no período de um ano.

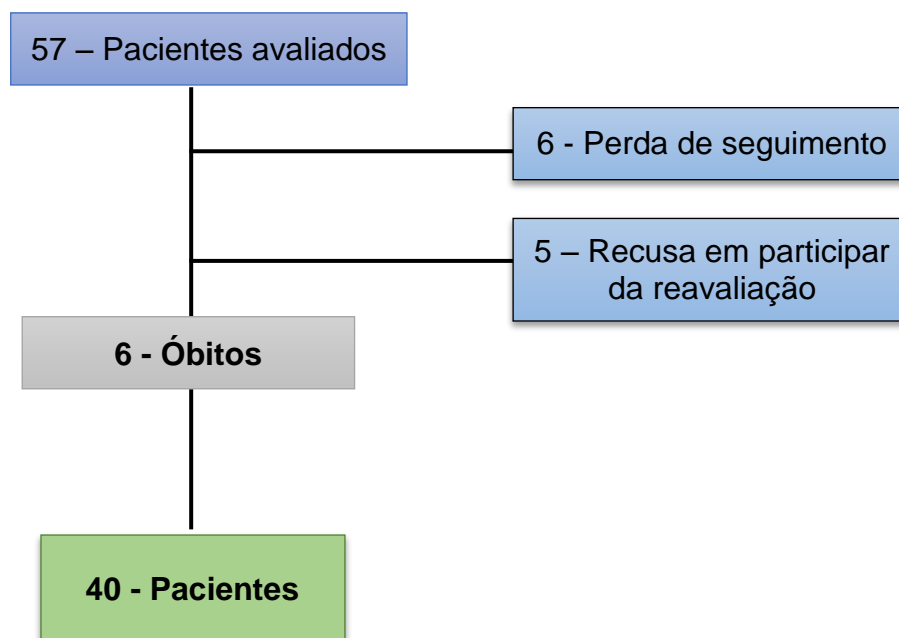
## 2.2 Objetivos secundários

- Avaliar as associações das variações das adipocinas com as variáveis clínicas;
- Avaliar as associações das adipocinas com a mortalidade;
- Avaliar as associações das adipocinas com a frequência de exacerbação.



### **3. Pacientes e Métodos**

Foram avaliados 57 pacientes diagnosticados com DPOC leve a muito grave de ambos os gêneros, selecionados de forma consecutiva, entre aqueles que fazem acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de julho de 2014 a novembro de 2015. As razões para as exclusões estão detalhadas na Figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de inclusão dos pacientes no protocolo.

O diagnóstico de DPOC foi realizado por meio de história clínica, exposição aos fatores de risco e confirmado por meio da espirometria pós-broncodilatador (volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) \ capacidade vital forçada (CVF) < 0,70 ( $VEF_1$ /CVF < 0,70) (Fabbri et al. 2006) e classificados pelo  $VEF_1$  (valores de  $VEF_1 \geq 80\%$  a  $50\%$  do predisto) de acordo com os critérios da Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (GOLD, 2017 e SBPT, 2004).

Os pacientes foram incluídos no momento basal quando apresentaram estabilidade clínica, caracterizada pela ausência de exacerbação nos último três meses. Os critérios de exclusão foram a presença de outra doença respiratória associada, doença cardíaca congestiva grau III e IV e câncer independente de qualquer sitio.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB (Anexo 1) e todos os pacientes com DPOC foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e somente foram incluídos no estudo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Não identificamos estudos que avaliassem a variação da adiponectina ou da leptina nos pacientes com DPOC. Assim, foi utilizado a variação média e o desvio padrão transformado em logaritmo da IL-6 ( $2,2 \pm 2,8$ ) de estudo prévio realizado em nosso centro para o cálculo amostral poder de 80% e com Alfa de 5%. Estimamos este estudo piloto com variação do desvio padrão 57 pacientes.

### 3.1 Delineamento

Os exames e aplicações de questionários foram realizados todos nos mesmo dia.



**Figura 2.** Delineamento do protocolo.

## 3.2 Métodos

### Espirometria pré e pós-broncodilatador

A espirometria foi realizada em sistema computadorizado de função pulmonar (*Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA*) de acordo com os critérios da *American Thoracic Society (ATS, 2005)*. Foram determinados a CVF em litros (L), o volume VEF<sub>1</sub> em litros (L) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. As medidas foram obtidas antes e após 20 minutos da administração de 400mcg de salbutamol por via inalatória. O VEF<sub>1</sub> e CVF foram expressos em porcentagem (%) dos valores de referência (Pereira et al. 2007).

### Gases Sanguíneos e oximetria de pulso

Os gases arteriais foram coletados por punção na artéria radial, com o paciente em repouso respirando em ar ambiente por no mínimo 20 minutos. A análise dos gases foi realizada por meio de analisador de gases (Stat Profile 5 Plus; Nova Biomedical, Waltham, MA, USA).

A monitorização da oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>) foi realizada por meio do oxímetro portátil Onyx (Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc., Minneapolis, MN, USA).

## Composição do Corpo

A composição do corpo foi avaliada por meio da antropometria e impedância bioelétrica.

**Antropometria:** A estatura e o peso foram determinados em balança Filizola® com o paciente descalço e usando roupas leves e o índice de massa do corpo (IMC) foi calculado [IMC = peso (kg)/estatura<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)]. A desnutrição foi definida por valores de IMC < 21 kg/m<sup>2</sup> para ambos os sexos (Kyle et al. 2004).

**Impedância bioelétrica:** A resistência e reatância foram medidos na posição supina, do lado direito do corpo, por meio de quatro eletrodos de superfície colocados no punho e na região dorsal do pé, de acordo com o protocolo da Sociedade Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral (*ESPEN Guidelines 2004*) (Kyle et al. 2004) (BIA 101, RJL systems, Detroit, MI, USA). Antes das medidas, os pacientes foram orientados para esvaziar a bexiga, ficar em repouso durante trinta minutos e para retirar todos os objetos metálicos. Para estimar a massa magra do corpo (MMC) nesta amostra, foi utilizada a equação desenvolvida para pacientes com insuficiência respiratória: **MMC = - 6,06 + (estatura x 0,283) + (peso x 0,207) – (resistência x 0,024) + [sexo (masculino = 1, feminino = 0) x 4,036]** (Kyle et al. 2004).

O índice de massa magra do corpo foi calculado [IMMC=MMC(kg)/ estatura (m)<sup>2</sup>] e a depleção nutricional definida por valores de IMMC < 15 kg/m<sup>2</sup> (para mulheres) e < 16 kg/m<sup>2</sup> (para os homens) (Schols et al., 2005).

## Avaliação da Força Muscular Periférica em Membros Inferiores

A mensuração da força muscular dos membros inferiores foi realizada por meio do dinamômetro portátil MicroFet 2 (HogganHealth, Estados Unidos), modo High Threshold (Nollet et al. 1999, O'Shea et al. 2007). O MicroFet foi acoplado manualmente ao grupo muscular a ser testado dos membros dominantes, músculo quadríceps femoral. Optou-se por utilizar o MicroFet para a coleta dos dados pela objetividade das medidas e a consistência dos resultados quando comparado com o método tradicional de 1 repetição máxima (1RM). O dinamômetro fornece como principal variável o pico de força (medida em pounds em seguida o valor foi convertido para Newton), ou seja, uma quantificação objetiva da força muscular máxima. A avaliação do pico de força foi realizada por um mesmo avaliador. Sete contrações máximas foram realizadas com intervalo de aproximadamente 10 segundos entre elas, e foi utilizado para análise o maior valor de três manobras reprodutíveis, ou seja, que não diferem mais que 5% entre si, conforme descrito por Coronell et al. (2004). Todos os pacientes receberam encorajamento verbal padronizado (O'Shea et al. 2007, Nollet et al. 1999, Martin et al. 2006, Maffioletti et al. 2007).

Para mensuração da força muscular dos membros inferiores, dos extensores do joelho (quadríceps femoral) o paciente foi posicionado sentado, postura ereta, com 90° de flexão de joelho, mãos sobre os respectivos membros inferiores, com o avaliador posicionado à sua frente. O teste iniciou com o avaliador gradualmente aplicando força que foi dividida em três momentos: o primeiro momento com paciente iniciando a contração muscular contra o aparelho e as mãos do avaliador, o segundo momento aumentando a força em relação à contração inicial e no terceiro momento realizando a máxima contração possível, sendo esta uma contração isométrica, até alcançar uma amplitude de movimento de aproximadamente 30° de extensão de joelho a partir dos 90° do posicionamento inicial.

## Análises Clínicas

A avaliação laboratorial foi composta por hemograma completo (hemoglobina, hematócrito e leucócito), lipidograma (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), proteínas totais e frações (albumina e globulina), glicemia de jejum, função hepática (transaminase glutâmico oxalacética – TGO, transaminase pirúvica – TGP, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase – gama GT e albumina) e função renal (ureia e creatinina) e todos os pacientes estavam em jejum de 12 horas.

A lipoproteína de baixa intensidade (LDL) foi quando as concentrações de triglicerídeos foram inferiores a 300 mg/dL. O cálculo foi realizado pela fórmula de Friedewald:  $LDL = (Colesterol\ total - HDL) - (Triglicerídeo \ 5)$ . Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados de acordo com os critérios e utilizando os métodos empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC/UNESP/Botucatu.

## Dosagem Plasmática

O sangue foi colhido em tubo vacutainer de 10 ml com heparina e centrifugado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 3.000 rpm durante 15 minutos. O plasma do topo dos tubos foi retirado e centrifugado novamente para a obtenção de plasma límpido. As amostras de 220µl foram armazenadas em freezer à -80°C até a análise.

As dosagens de citocinas IL-6, adiponectina, leptina e TNF- $\alpha$ , foram realizadas em duplicata através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA), comercialmente disponíveis (DuoSet®, R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA e BioSource International, Inc, Ca, USA). A sequência da dosagem das citocinas seguiu as recomendações da empresa fornecedora dos kits. Resumidamente, esta técnica corresponde a ELISA tipo sanduíche, de fase sólida, em que as células da microplaca são cobertas por anticorpo específico para a citocina em questão. Amostras, controle e padrão são pipetados nestas células. Durante a primeira incubação, a citocina liga-se ao anticorpo imobilizado no local (captura). Após lavagem, anticorpo biotilado específico para a citocina é adicionado. Durante a segunda incubação, este anticorpo liga-se à citocina capturada durante a primeira incubação. Após remoção do excesso do segundo anticorpo, a enzima estreptidina-peroxidase é adicionada. Esta se liga ao anticorpo biotilado para completar o sanduíche de quatro camadas. Após a terceira incubação e lavagem para remover toda a enzima não ligada, uma solução de substrato é adicionada, a qual age sobre a enzima ligada, para produzir cor. A intensidade deste produto colorido é diretamente proporcional à concentração da citocina presente na amostra original.

## Escore de Dispneia

Para avaliação da dispneia foram utilizadas: a escala de Borg (Anexo 3) e o índice de dispneia basal (BDI) (Anexo 4). A escala de dispneia de Borg foi aplicada (na avaliação inicial e no retorno de 1 ano) para todos os pacientes em repouso e respirando ar ambiente. A escala é subjetiva, varia de zero a dez, sendo: 0 = nenhuma falta de ar e 10=falta de ar muito intensa (máxima) (Borg, 1982). Foi utilizada a versão traduzida para a língua e cultura brasileiras do Baseline Dyspnea Index (BDI) desenvolvido por Mahler et al. (1984). O BDI avalia três aspectos importantes: primeiro é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear a dispneia, no segundo a intensidade de esforço responsável por desencadear dispneia é avaliada e, no terceiro é estimada a incapacidade funcional que a dispneia causa ao paciente. Cada item varia de zero a quatro, sendo o escore total obtido pela soma dos três itens. Quanto menor a pontuação maior a intensidade de dispneia.

A dispneia também foi avaliada por meio do instrumento desenvolvido pelo *Medical Research Council modificado* (mMRC) (Anexo 5) e validado para a língua portuguesa por Kovelis et al., (2008). O mMRC é baseado nas atividades que desencadeiam a dispneia, com escala de cinco pontos. Um número mais elevado indica maior sensação de dispneia.

## Estado de Saúde

Foi aplicada a versão validada para a língua e cultura brasileiras do questionário de qualidade de vida na doença respiratória do Hospital Saint George (SGRQ) (Anexo 6) (Souza et al., 2000). O SGRQ consiste em três domínios: sintoma, cobrindo o desconforto devido aos sintomas respiratórios; impacto, que avalia o impacto global da doença nas atividades diárias e no bem estar do paciente; e atividade, que avalia as alterações da atividade física e o escore total que correspondente 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 valores acima de 10% refletem qualidade de vida alterada naquele domínio (Jones et al., 1992).

## Questionário de Ansiedade e Depressão

Foi aplicada a avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão – Escala HAD (Anexo 7) (Zigmond et al., 1983). O questionário de ansiedade e depressão consiste de 14 perguntas relacionadas à vida pessoal do paciente, o mesmo faz uma auto-avaliação. As questões são divididas: Questões Ansiedade: 1, 3, 5, 7, 9, 11 e 13; Questões Depressão: 2, 4, 6, 8, 10, 12, e 14. Soma-se a pontuação de cada alternativa. Avaliação do Escore obtido: 0 - 7 pontos: Improvável; 8 - 11 pontos: Possível (questionável ou duvidosa); 12 – 21 pontos: Provável.

## Exacerbações

As exacerbações moderadas foram consideradas quando houve necessidade de alteração na medicação de manutenção ou necessidade de introduzir o uso de corticóide e/ou antibiótico. As exacerbações graves foram consideradas quando houve necessidade de hospitalização (Roisin, 2000).

## Teste de caminhada de 6 minutos

A distância percorrida em seis minutos (DP6) (Anexo 8) foi realizada de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (2002) (Crapo et al. 2002). Os pacientes foram instruídos a caminhar o máximo possível durante seis minutos em corredor de 30 metros, com chão devidamente demarcado. Durante a caminhada foi dado encorajamento verbal padronizado a cada paciente. Os pacientes podiam parar durante o teste, mas foram orientados para retomar a caminhada assim que se sentissem capazes. Após seis minutos, os pacientes foram instruídos a parar de andar, foi mensurada a distância total percorrida em seis minutos (DP6), em metros. Antes e após o teste foram aferidos: a pressão arterial (PA), a SpO<sub>2</sub>, a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a percepção de dispneia e de fadiga nos membros inferiores segundo a escala de dez pontos de Borg (Borg, 1982), pontuação zero significa ausência de dispneia e esforço insignificante e pontuação dez significa dispneia e esforço exaustivos. Os pacientes foram suplementados com oxigênio por meio de cateter nasal quando necessitavam conforme prescrição médica. Nestes casos, o fisioterapeuta caminhou ao lado do paciente levando o cilindro em carrinho portátil. Foram realizados dois testes para minimizar o efeito aprendizado do paciente e foi considerado intervalo de 30 minutos entre cada teste para recuperação do paciente. As variáveis clínicas e a distância percorrida foram consideradas do segundo teste.



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

O índice BODE foi calculado utilizando as variáveis de VEF<sub>1</sub>, DP6, mMRC e IMC. As variáveis e os pontos de cortes foram os mesmos utilizados no estudo de Celli et al., (2004) e estão representados na tabela abaixo:

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



## **4. Análise Estatística**

Estatística descritiva foi utilizada para descrever as características de todos os participantes. Os dados estudados foram apresentados em tabelas, sendo as variáveis contínuas com distribuição normal expressas em valores médios e desvio padrão e as variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas em mediana e quartis.

O teste “t de Student” foi utilizado para comparar os valores contínuos de dois grupos independentes com distribuição normal e o teste “t de Student” pareado foi utilizado para comparar os valores contínuos com distribuição normal no mesmo grupo de pacientes em dois momentos diferentes. Para comparação de mais de dois grupos foi utilizado análise de variância de uma via seguido de teste de Tukey.

O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar os valores contínuos não normais de dois grupos independentes e o teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar os valores contínuos com distribuição não normal no mesmo grupo de pacientes em dois momentos diferentes. Para comparação de mais de dois grupos para distribuição não normal foi utilizado teste de Kruskal Wallis seguido de teste Dun.

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. O teste  $\chi^2$  foi utilizado para comparar os valores de variáveis categóricas.

Avaliação das correlações entre as variáveis do estudo foram realizadas através de correlação de Spearman. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar as variáveis associadas à variação de composição de corpo. A análise de regressão logística foi utilizada para avaliar a associação das adipocinas com a mortalidade.

Regressão de Poisson foi utilizada para avaliação da associação da frequência de exacerbação com as adipocinas e citocinas inflamatórias.

O nível de significância utilizado foi de 5%. Foram utilizados os programas de análise estatísticas SigmaStat 2.3 (Inc, Chicago, IL, USA) e SPSS versão 17.0 (Statistical Package for Social Science - IBM).

## **5. Resultados**

Foram avaliados 57 pacientes com DPOC e destes, seis faleceram devido a problemas respiratórios, seis pacientes tiveram perda de seguimento e cinco não quiseram participar da segunda fase do estudo. Assim, foram analisadas as variações de 40 pacientes com DPOC no momento basal e após um ano. Dos 40 pacientes, 19 (47, 5%) foram classificados com DPOC moderada, 10 (25%) com DPOC grave, 6 (15%) com DPOC muito grave e 5 (12, 5%) com DPOC leve.

A Tabela 1 mostra as características dos 40 pacientes com DPOC quanto ao gênero, idade, composição corporal, BODE, BORG, função pulmonar, gasometria arterial, SpO<sub>2</sub> %, força muscular dos membros inferiores e DP6 minutos. Observamos que após um ano os pacientes apresentaram piora significativa da força muscular do quadriceps direito (FMQ D) ( $1,8 \pm 0,4$  vs  $1,6 \pm 0,2$ ;  $p = 0,03$ ).

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes com DPOC no momento basal e após um ano.

	<b>Basal N = 40</b>	<b>1 ano N = 40</b>	<b>p</b>
Mulheres, %	60	60	
Idade, anos	69,0 (59,5 - 75,0)	70,0 (60,5 - 76,0)	< 0,001
BODE	2,0 (1,0 - 3,0)	3,0 (1,0 - 5,0)	0,15
BORG	0,0 (0,0 - 2,0)	0,0 (0,5 - 3,0)	0,10
IMC, Kg/M <sup>2</sup>	25,8 (21,4 - 30,6)	25,3 (21,5 - 29,2)	0,80
MMC, Kg	41,2 ± 8,1	41,3 ± 7,1	0,92
IMMC, Kg	16,2 ± 2,5	16,4 ± 2,2	0,64
CVF, L	2,1 (1,7 - 2,8)	2,0 (1,5 - 2,8)	0,45
VEF <sub>1</sub> , L	1,2 (0,8-1,4)	1,0 (0,8 - 1,5)	0,48
VEF <sub>1</sub> /CVF, L	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,71
PaO <sub>2</sub> , mmHg	65,9 ± 14,2	62,8 ± 13,3	0,33
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	38,8 (35,3 - 45,2)	38,9 (37,1 - 47,0)	0,47
SaO <sub>2</sub> , %	92,6 (89,5 - 95,1)	91,8 (85,2 - 94,2)	0,29
SpO <sub>2</sub> , %	92,0 (87,5 - 95,0)	92,0 (85,2 - 94,0)	0,63
FMQ D, N	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,2	<b>0,03</b>
FMQ E, N	1,8 (1,3 - 2,0)	1,6 (1,4 - 1,8)	0,37
DP6, m	395,4 ± 104,7	359,9 ± 125,0	0,20

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*; BORG: sensação de dispneia; IMC: índice de massa do corpo; MMC: massa magra do corpo; IMMC: índice de massa magra do corpo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de gás carbônico; SaO<sub>2</sub>: saturação de arterial de oxigênio; SpO<sub>2</sub>: oximetria de pulso; FMQ D: Força muscular do quadriceps direito; FMQ E: Força muscular do quadriceps esquerdo; DP6: Distância percorrida em 6 minutos.  $p < 0,05$  avaliado por teste t pareado ou Wilcoxon.

Quando comparamos os valores do estado geral de saúde em ambos os momentos, observou-se que os pacientes apresentaram piora da sensação de dispneia avaliada pelo mMRC [1,0 (1,0 - 2,5) vs 2,0 (1,0 - 3,0);  $p = 0,02$ ]. Os escores da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, da sensação de dispneia, avaliada por meio do questionário de BDI e a qualidade de vida (SGRQ), não foram diferentes na comparação entre os momentos. No entanto, os pacientes apresentaram melhora clínica do domínio sintomas (SGRQ) [42,4 (25,6 - 58,5) vs 32,1 (22,1 - 58,1);  $p = 0,38$ ], no entanto não encontrou-se diferença estatística após um ano (Tabela 2).

**Tabela 2.** Estado geral de saúde dos pacientes com DPOC no momento basal e após um ano.

	<b>Basal N = 40</b>	<b>1 ano N = 40</b>	<b>p</b>
BDI	5,9 ± 2,6	6,4 ± 2,9	0,14
mMRC	1,0 (1,0 - 2,5)	2,0 (1,0 - 3,0)	<b>0,02</b>
SGRQ			
Sintomas, %	42,4 (25,6 - 58,5)	32,1 (22,1 - 58,1)	0,38
Atividades, %	64,2 ± 21,3	61,5 ± 19,5	0,56
Impacto, %	33,6 (15,6 - 55,8)	30,5 (15,4 - 53,2)	0,76
Total, %	38,8 (28,2 - 60,4)	39,8 (27,6 - 58,4)	0,97
Ansiedade	5,0 (1,0 - 7,5)	5,0 (2,2 - 7,0)	0,74
Depressão	3,0 (1,0 - 5,5)	4,0 (1,2 - 6,0)	0,40

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). BDI: Índice de dispneia basal; mMRC: *Medical Research Council Modificado*; SGRQ: Questionário de qualidade de vida na doença respiratória do Hospital *Saint George*; Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.  $P < 0,05$  avaliado por teste t pareado e Wilcoxon.

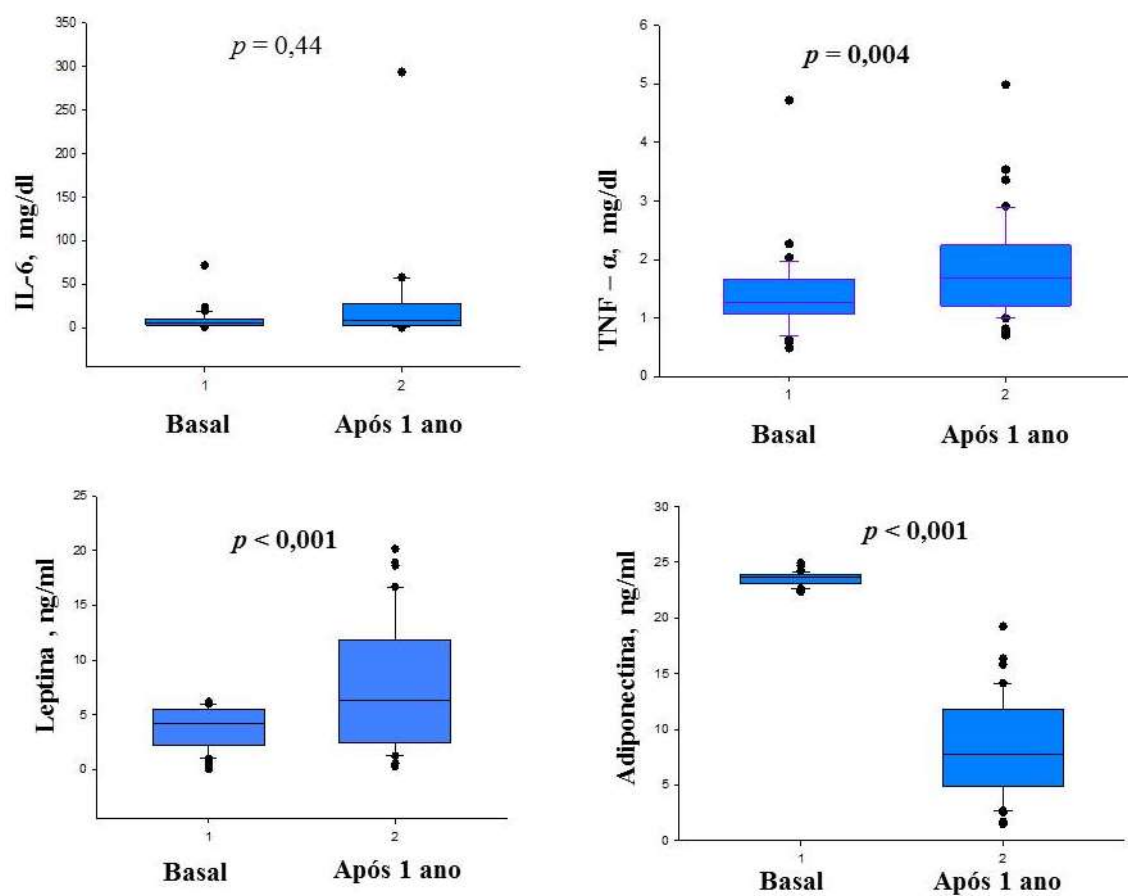
Em relação à análise clínica, apenas os valores de hemoglobina [14,0 (12,8-15,4) vs 13,8 (12,8-15,0);  $p = 0,03$ ] e hematócrito [42,1 (38,7-46,5) vs 40,9 (38,4-43,6);  $p = 0,01$ ] apresentaram redução significativa após um ano de acompanhamento (Tabela 3).

**Tabela 3.** Análise clínica dos pacientes com DPOC no momento basal e após um ano.

	<b>Basal</b> <b>N = 40</b>	<b>1 ano</b> <b>N = 40</b>	<b>p</b>
Hemoglobina, g/dl	14,0 (12,8 - 15,4)	13,8 (12,8-15,0)	<b>0,03</b>
Hematócrito, %	42,1 (38,7 - 46,5)	40,9 (38,4 - 43,6)	<b>0,01</b>
Leucócitos, nºx10 <sup>3</sup>	6,7 (6,1 - 8,6)	7,0 (6,2 - 8,6)	0,57
Colesterol total, mg/dl	180,3 ± 35,5	177,2 ± 36,7	0,70
HDL, mg/dl	50,5 (46,0 - 51,0)	48,0 (39,5 - 60,5)	0,30
LDL, mg/dl	99,4 ± 29,1	98,1 ± 30,0	0,84
Triglicérides, mg/dl	112,0 (67,0 - 166,0)	122,0 (81,5 - 173,5)	0,84
Proteínas totais g/dl	6,9 ± 0,5	6,8 ± 0,5	0,23
Albumina, g/dl	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,4	0,06
Globulina, g/dl	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,87
Glicemia, mg/dl	95,0 (87,5 - 111,7)	94,0 (87,0 - 104,0)	0,47
Gama GT, U/L	24,5 (19,0 - 35,5)	25,0 (19,0 - 36,5)	0,98
TGO, U/L	22,0 (19,0 - 24,0)	21,0 (17,0 - 24,2)	0,63
TGP, U/L	21,5 (17,0 - 28,0)	23,0 (18,7 - 27,0)	0,63
Fosfatase alcalina, U/L	71,3 ± 18,1	71,6 ± 16,6	0,94
Ureia, mg/dl	37,0 (28,5 - 45,7)	38,5 (27,5 - 44,5)	0,94
Creatinina, mg/dl	0,8 (0,6 - 0,9)	0,7 (0,6 - 0,9)	0,72

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa intensidade; Gama GT: gama glutamil transpeptidase; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase pirúvica.  $P < 0,05$  avaliado por teste t pareado e Wilcoxon.

Na análise das citocinas IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponectina e leptina foi observado que os pacientes apresentaram aumento significativo do valor de TNF-  $\alpha$  [1,2 (1,0-1,6) vs 1,6 (1,2 - 2,2);  $p = 0,004$ ] e leptina [4,2 (2,2 - 5,4) vs 6,3 (2,6 - 11,7);  $p < 0,001$ ]. A média da concentração sérica de adiponectina apresentou redução significativa ( $23,5 \pm 0,5$  vs  $8,4 \pm 4,3$ ;  $p < 0,001$ ) após um ano de acompanhamento. Em relação os valores de IL-6 não houve diferença quando comparado ambos os momentos (Figura 3).



**Figura 3.** Análise das citocinas dos pacientes com DPOC no momento basal e após um ano. Valores expressos com média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). IL-6: Interleucina- 6; TNF-  $\alpha$ : Fator de necrose tumoral-alfa.  $p < 0,05$  avaliado por teste t pareado e Wilcoxon.

Não foram observadas diferenças significativas na análise de comparação das características gerais, estado geral de saúde, citocinas inflamatórias e adipocinas entre os pacientes que completaram um ano com os pacientes que foram excluídos (Tabela 4).

**Tabela 4.** Características gerais dos pacientes com DPOC que foram excluídos comparado aos pacientes que completaram um ano.

	<b>Excluídos N = 11</b>	<b>1 ano N = 40</b>	<b>p</b>
Mulheres, %	54	60	0,83
Idade, anos	70,0 (55,2 – 77,0)	69,0 (59,5 – 75,0)	0,97
BODE	2,0 (1,7 – 2,2)	1,0 (1,0 -2,0)	0,12
BORG	0,0 (0,0 – 1,7)	0,0 (0,0 – 2,0)	0,94
IMC, Kg/M <sup>2</sup>	26,7 ± 5,1	26,4 ± 5,9	0,88
MMC, Kg	43,6 ± 6,2	41,2 ± 8,1	0,36
IMMC, Kg	17,3 ± 1,8	16,2 ± 2,5	0,19
CVF, L	2,1 (1,7 – 2,6)	2,1 (1,7 – 2,8)	0,92
VEF <sub>1</sub> , L	1,0 (0,7 – 1,6)	1,2 (0,8 -1,4)	0,92
VEF <sub>1</sub> /CVF, L	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,89
PaO <sub>2</sub> , mmHg	67,1 ± 7,4	65,9 ± 14,2	0,79
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	41,4 ± 8,4	40,1 ± 7,6	0,61
SaO <sub>2</sub> , %	93,2 (91,0 – 94,5)	92,6 (89,5 – 95,1)	0,80
SpO <sub>2</sub> , %	93,0 (92,0 – 96,5)	92,0 (87,5 – 95,0)	0,21
BDI	6,8 ± 2,7	5,9 ± 2,6	0,34
mMRC	2,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 – 2,5)	0,38
Sintomas, SGRQ, %	47,3 ± 19,2	44,8 ± 23,4	0,75
Atividade, SGRQ, %	60,5 ± 22,5	64,2 ± 21,3	0,61
Impacto, SGRQ, %	26,8 (15,4 – 39,4)	33,6 (15,6 – 55,8)	0,58
Total, SGRQ, %	40,7 ± 17,8	42,9 ± 19,7	0,76
Ansiedade	2,0 (0,0 – 7,7)	5,0 (1,0 – 7,5)	0,25
Depressão	1,0 (0,0 – 6,7)	3,0 (1,0 – 5,5)	0,36
FMQ D, N	1,6 (1,4 – 1,8)	1,8 (1,5 – 2,1)	0,26
FMQ E, N	1,8 (1,5 – 2,2)	1,8 (1,3 – 2,0)	0,40
DP6, m	352,3 ± 109,5	395,4 ± 104,7	0,27
IL-6,	6,5 (4,7 – 8,5)	5,0 (3,2 – 9,5)	0,50
Leptina, ng/ml	4,0 (2,4 – 5,2)	4,2 (2,2 – 5,4)	0,84
Adiponectina, ng/ml	23,4 ± 0,4	23,5 ± 0,5	0,63

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*; BORG: sensação de dispneia; IMC: índice de massa do corpo; MMC: massa magra do corpo; IMMC: índice de massa magra do corpo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de gás carbônico; SaO<sub>2</sub>: saturação de arterial de oxigênio; SpO<sub>2</sub>: oximetria de pulso; BDI: Índice de dispneia basal; mMRC: *Medical Research Council Modificado*; SGRQ: Questionário de qualidade de vida na doença respiratória do Hospital *Saint George*; Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; FMQ D: Força muscular do quadríceps direito; FMQ E: Força muscular do quadríceps esquerdo; DP6: Distância percorrida em 6 minutos. p < 0,05 avaliado por teste t, Mann Whitney ou  $\chi^2$ .



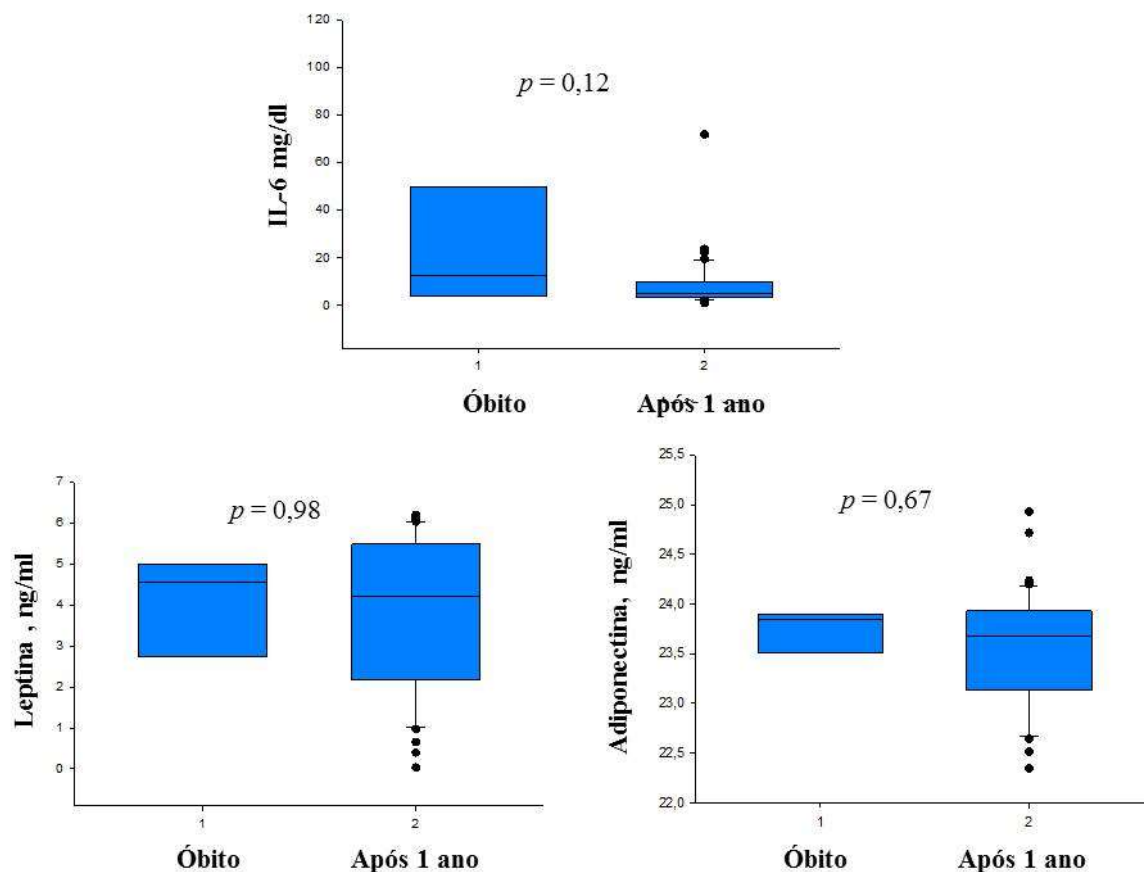
Os pacientes que faleceram eram mais velhos em relação aos que completaram o seguimento de um ano. Quando comparamos as características gerais, sensação de dispneia, estado geral de saúde, força muscular de quadríceps e DP6 dos pacientes que morreram com os pacientes que completaram um ano, observamos que os pacientes que morreram apresentaram maior sensação de dispneia avaliado pelo mMRC quando comparado aos pacientes que completaram um ano [2,0 (2,0 – 3,0) vs 1,0 (1,0 – 2,5);  $p = 0,04$ ] (Tabela 5).

**Tabela 5.** Características gerais dos pacientes com DPOC que morreram comparado aos pacientes que completaram um ano.

	<b>Óbito N = 6</b>	<b>1 ano N = 40</b>	<b>p</b>
Mulheres, %	16,6	60	0,77
Idade, anos	80,0 (79,0 – 82,0)	69,0 (59,5 – 75,0)	<b>0,001</b>
BODE	3,0 (2,0 – 3,5)	1,0 (1,0 – 2,0)	0,07
BORG	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 2,0)	0,35
IMC, Kg/M <sup>2</sup>	23,7 ± 3,4	26,4 ± 5,9	0,28
MMC, Kg	44,3 ± 6,4	41,2 ± 8,1	0,36
IMMC, Kg	16,4 ± 1,3	16,2 ± 2,5	0,86
CVF, L	2,0 (2,0 – 2,6)	2,1 (1,7 – 2,8)	0,98
VEF <sub>1</sub> , L	1,0 (0,8 – 1,4)	1,2 (0,8 – 1,4)	0,83
VEF <sub>1</sub> /CVF, L	0,4 ± 0,09	0,5 ± 0,1	0,39
PaO <sub>2</sub> , mmHg	68,5 ± 9,3	65,9 ± 14,2	0,65
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	37,3 ± 6,0	40,1 ± 7,6	0,40
SaO <sub>2</sub> , %	93,5 (92,0 – 94,3)	92,6 (89,5 – 95,1)	0,70
SpO <sub>2</sub> , %	91,5 (81,0 – 93,0)	92,0 (87,5 – 95,0)	0,36
BDI	5,1 ± 2,4	5,9 ± 2,6	0,50
mMRC	2,0 (2,0 – 3,0)	1,0 (1,0 – 2,5)	<b>0,04</b>
Sintomas, SGRQ, %	44,9 ± 13,4	44,8 ± 23,4	0,99
Atividade, SGRQ, %	70,2 ± 11,3	64,2 ± 21,3	0,50
Impacto, SGRQ, %	38,9 (30,7 – 46,4)	33,6 (15,6 – 55,8)	0,55
Total, SGRQ, %	48,1 (44,5 – 51,3)	38,8 (28,2 – 60,4)	0,26
Ansiedade	3,0 (0,7 – 5,0)	5,0 (1,0 – 7,5)	0,44
Depressão	2,0 (0,7 – 5,2)	3,0 (1,0 – 5,5)	0,67
FMQ D, N	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,4	0,21
FMQ E, N	1,7 (1,4 – 1,8)	1,8 (1,3 – 2,0)	0,35
DP6, m	306,2 ± 101,4	395,4 ± 104,7	0,11

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*; BORG: sensação de dispneia; IMC: índice de massa do corpo; MMC: massa magra do corpo; IMMC: índice de massa magra do corpo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de gás carbônico; SaO<sub>2</sub>: saturação de arterial de oxigênio; SpO<sub>2</sub>: oximetria de pulso; FMQ D: Força muscular do quadríceps direito; FMQ E: Força muscular do quadríceps esquerdo; DP6: Distância percorrida em 6 minutos.  $p < 0,05$  avaliado por teste t, e Mann Whitney ou  $\chi^2$ .

Quando comparamos as citocinas e adipocinas no momento basal em relação aos pacientes que morreram com os pacientes que completaram um ano, não observamos diferença dos valores entre os grupos; IL-6 [12,5 (3,7 – 29,7) vs 5,0 (3,2 – 9,5) mg/dl;  $p = 0,12$ ], leptina [4,5 (3,3 – 4,7) vs 4,2 (2,2 – 5,4) ng/ml;  $p = 0,98$ ] e adiponectina (23,6 ± 0,5 vs 23,5 ± 0,5) ng/ml;  $p = 0,67$ ) (Figura 4).



**Figura 4.** Análise das citocinas dos pacientes que morreram comparados aos pacientes que completaram um ano de acompanhamento. Valores expressos com média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). IL-6: Interleucina- 6.  $p < 0,05$  avaliado por teste t e Mann Whitney.

Ao avaliarmos a exacerção, observamos que 40% dos pacientes tiveram pelo menos uma exacerção grave, que necessitaram de hospitalização no período do estudo (Figura 5).

Quando comparamos as variáveis dos pacientes que exacerbaram com os pacientes estáveis, apenas foi observado que os pacientes que exacerbaram apresentaram pior escore do índice de BODE [1,0 (1,0 – 2,0) vs 3,0 (1,7 – 3,2);  $p = 0,007$ ] comparado aos estáveis no período de um ano. Não foram observadas diferenças nos valores das citocinas inflamatórias e adipocinas.



**Figura 5.** Relação de exacerbação no período de um ano de seguimento. Valores expressos em %.

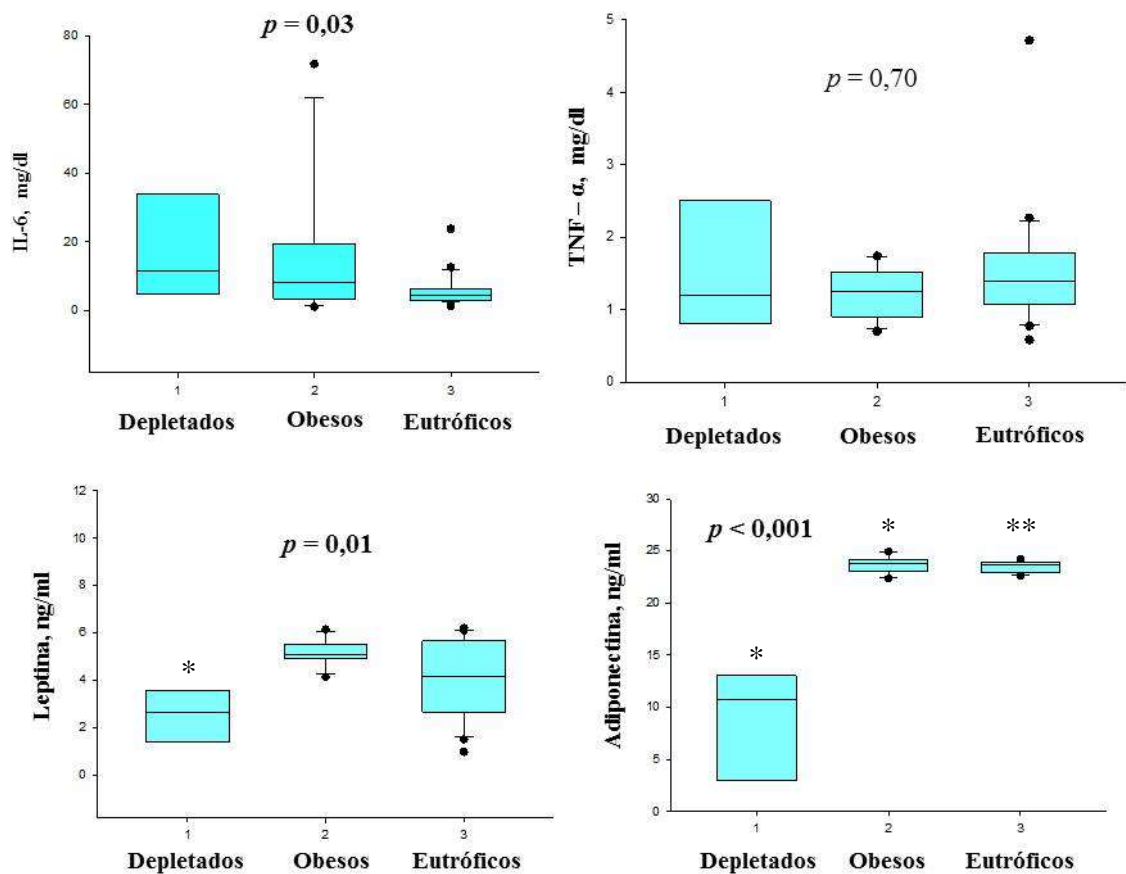
Ao realizar a análise de correlação das variações das adipocinas e citocinas inflamatórias com a variação da composição corporal, força muscular periférica, DP6 min, estado geral de saúde, sensação de dispneia e índice de BODE observamos que houve associação positiva da leptina com o IMC ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,006$ ), FMQ E ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,008$ ) e BODE ( $R = 0,50$ ;  $p = 0,003$ ), no entanto, a leptina apresentou associação negativa com IL-6 ( $R = -0,34$ ;  $p = 0,048$ ).

**Tabela 6.** Distribuição dos valores de coeficiente de correlação e valores de *p* referente às variações das adipocinas e citocinas inflamatórias com a variação da composição corporal, força muscular, DP6 e índice de BODE.

Variáveis	Δ IL-6, mg/dl	Δ TNF-α, mg/dl	Δ Leptina, ng/ml	Δ Adiponectina, ng/ml
Δ IMC, Kg/M <sup>2</sup>	R = -0,33 <i>p</i> = 0,05	R = 0,12 <i>p</i> = 0,45	R = 0,43 <b><i>p</i> = 0,006</b>	R = -0,14 <i>p</i> = 0,37
Δ MMC, Kg	R = -0,26 <i>p</i> = 0,14	R = 0,07 <i>p</i> = 0,66	R = 0,06 <i>p</i> = 0,70	R = -0,30 <i>p</i> = 0,075
Δ IMMC, Kg	R = -0,16 <i>p</i> = 0,38	R = 0,10 <i>p</i> = 0,53	R = -0,001 <i>p</i> = 0,99	R = -0,27 <i>p</i> = 0,10
Δ FMQ D, N	R = -0,14 <i>p</i> = 0,39	R = 0,10 <i>p</i> = 0,53	R = 0,19 <i>p</i> = 0,23	R = 0,23 <i>p</i> = 0,14
Δ FMQ E, N	R = -0,07 <i>p</i> = 0,68	R = -0,08 <i>p</i> = 0,61	R = 0,42 <b><i>p</i> = 0,008</b>	R = 0,22 <i>p</i> = 0,18
Δ DP6, m	R = -0,15 <i>p</i> = 0,41	R = -0,39 <b><i>p</i> = 0,02</b>	R = -0,11 <i>p</i> = 0,50	R = -0,09 <i>p</i> = 0,60
Δ BODE	R = -0,21 <i>p</i> = 0,25	R = -0,10 <i>p</i> = 0,54	R = 0,50 <b><i>p</i> = 0,003</b>	R = 0,05 <i>p</i> = 0,75
Δ IL-6, mg/dl	—	R = 0,03 <i>p</i> = 0,85	R = -0,33 <b><i>p</i> = 0,04</b>	R = 0,04 <i>p</i> = 0,80
Δ TNF-α, mg/dl	—	—	R = -0,03 <i>p</i> = 0,85	R = 0,04 <i>p</i> = 0,78

R: Coeficiente de correlação; IL-6: Interleucina- 6; TNF- α: Fator de necrose tumoral-alfa; IMC: índice de massa do corpo; MMC: massa magra do corpo; IMMC: índice de massa magra do corpo; FMQ D: Força muscular do quadríceps direito; FMD E: Força muscular do quadríceps esquerdo; DP6: Distância percorrida em 6 minutos. *P* < 0,05 avaliado análise correlação de Spearman.

Ao analisarmos a composição corporal em relação ao IMC de nossos pacientes, observamos que 52,5% dos pacientes eram eutróficos, 27,5% obesos e 20% eram depletados. Quando analisamos a comparação das citocinas inflamatórias, adipocinas, força muscular periférica e DP6 entre os pacientes depletados, obesos e eutróficos, observamos que apenas os pacientes obesos apresentaram significativamente maior valor de leptina comparado aos pacientes depletados [5,1 (4,9 – 5,5) vs 2,6 (1,5 -3,5); *p* = 0,01]. Também observamos que os pacientes obesos e eutróficos apresentaram maior concentração de adiponectina quando comparado aos pacientes depletados [23,8 (23,1 – 24,1) vs 10,6 (3,3 – 13,0); *p* < 0,001] e eutróficos/depletados [23,6 (22,9 – 23,8) vs 10,6 (3,3 – 13,0); *p* < 0,001]. Com relação à citocina IL-6, observamos houve diferença das medianas entre os grupos depletados, obesos e eutróficos [11,5 (4,9 – 27,9) vs 8,2 (3,5 – 18,3) vs 4,3 (2,9 – 6,3); *p* = 0,03]. Não observamos diferença dos valores de TNF-α, força muscular periférica e DP6 entre os grupos (Figura 6) e (Tabela 7).



**Figura 6.** Análise de comparação das citocinas e adipocinas entre os pacientes depletados, obesos e eutróficos no período de 1 ano. Valores expressos com média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). IL-6: Interleucina- 6; TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral – alfa.  $p < 0,05$  avaliado por ANOVA seguido de teste de Tukey ou Kruskal-Wallis seguido por teste de Dun. Leptina: \*  $p < 0,05$  comparação entre pacientes depletados e obesos; Adiponectina: \*  $p < 0,05$ , comparação dos pacientes depletados com obesos e \*\* comparação dos pacientes eutróficos com depletados.

**Tabela 7.** Comparação de força muscular periférica e DP6 entre os grupos de pacientes com DPOC eutróficos, obesos e depletados.

	<b>Eutróficos</b> <b>N = 21</b>	<b>Obesos</b> <b>N = 11</b>	<b>Depletados</b> <b>N = 8</b>	<b>p</b>
<b>FMQ D, N</b>	1,9 ± 0,4	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,2	0,15
<b>FMQ E, N</b>	1,8 (1,5 – 2,0)	1,7 (1,2 – 2,1)	1,4 (1,3 – 1,7)	0,18
<b>DP6, m</b>	393,7 ± 112,5	393,4 ± 89,6	309,1 ± 166,7	0,25

FMQ D: Força muscular do quadríceps direito; FMQ E: Força muscular do quadríceps esquerdo; DP6: Distância percorrida em 6 minutos. Valores expressos com média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). IL-6: Interleucina- 6. p < 0,05 avaliado por ANOVA ou Kruskal-Wallis.

Na análise de regressão linear para avaliar a associação da variação média do IMMC após um ano, observamos que a variação média da adiponectina foi associada negativamente com a variação média do IMMC (Tabela 8). Não observamos associações entre as variações da adiponectina, leptina, citocinas inflamatórias, força muscular periférica, IMC e MMC (resultados não apresentados).

**Tabela 8.** Regressão linear múltipla para avaliar fatores associados à variação do IMMC após um ano.

<b>Variável Dependente</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>(95% IC)</b>	<b>p</b>
$\Delta$ IMMC, Kg <sup>2</sup> (R <sup>2</sup> = 0,22)	$\Delta$ TNF- $\alpha$ , mg/dl	0,26	-0,16 – 1,37	0,12
	$\Delta$ Adiponectina, ng/ml	-0,35	-0,36 – -0,01	<b>0,03</b>

IMMC: índice de massa magra do corpo; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral-alfa. Modelo ajustado por idade e sexo.

Na análise de regressão logística para avaliar a associação da mortalidade após um ano, observamos que não houve nenhuma associação de citocinas inflamatórias ou adipocinas no momento basal com a mortalidade (Tabelas 9 e 10).

**Tabela 9.** Regressão logística para avaliar fatores associados mortalidade após um ano.

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>ODDS</i>	<i>(95% IC)</i>	<i>p</i>
Óbito	IL-6, mg/dl	1,06	0,91 – 1,24	0,42
	Leptina, ng/ml	5,87	0,45 – 75,7	0,17

IL-6: Interleucina-6.  $p > 0,05$ , teste de regressão logística. Modelo ajustado para idade e sexo.

**Tabela 10.** Regressão logística para avaliar fatores associados mortalidade após um ano.

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>ODDS</i>	<i>(95% IC)</i>	<i>p</i>
Óbito	IL-6, mg/dl	1,10	0,89 – 1,37	0,34
	Adiponectina, ng/ml	0.13	0,003 – 5,12	0,27

IL-6: Interleucina-6.  $p > 0,05$ , teste de regressão logística. Modelo ajustado para idade e sexo.

Quando realizamos a análise de regressão de Poisson para avaliar o risco da frequência de exacerbação com as adipocinas e citocinas inflamatórias durante um ano, observamos apenas que o TNF- $\alpha$  do momento basal foi associado com maior risco da frequência de exacerbação (Tabela 11). Não observamos associações das outras citocinas ou adipocinas com o risco de exacerbação de DPOC (resultados não apresentados).

**Tabela 11.** Regressão de Poisson para avaliar fatores associados a exacerbação da DPOC após um ano.

<i>Variável Dependente</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>(95% IC)</i>	<i>p</i>
Número de exacerbação	TNF- $\alpha$ , mg/dl	0,44	0,09 – 0,79	<b>0,01</b>
	Adiponectina, ng/ml	-0,008	-22,09 – 14,60	0,98

TNF-  $\alpha$ : Fator de necrose tumoral-alfa.  $p > 0,05$ , teste de regressão de poisson.

## **6. Discussão**



O presente trabalho estudou as associações entre as variações adipocinas, citocinas inflamatórias e composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. O principal achado desse estudo foi ter identificado associação positiva da variação da leptina com as variações do IMC, FMQ.E. e com do índice BODE e associação negativa com a variação da IL-6 após um ano de acompanhamento. Não identificamos associações das adipocinas com a frequência de exacerbações e mortalidade.

Não identificamos estudos com metodologia semelhante com o presente estudo no qual pudéssemos comparar nossos resultados. Entretanto, em relação aos estudos transversais que avaliaram a leptina mostram que as alterações no seu metabolismo podem estar associadas no desenvolvimento das alterações nutricionais dos pacientes com DPOC. Devido ao seu papel na regulação alimentar, homeostase energética e regulação no peso corporal através da ativação do sistema nervoso simpático (Karakas et al. 2005; Gaki et al., 2011; Assad e Sood, 2012; Kumor- Kisieleska et al., 2013). Os estudos mostram que a redução nos valores da leptina está associada com a perda de peso e quando em altos concentrações com o ganho de peso. Este fato pela ação nos receptores expressos no hipotálamo que promovem a sensação de saciedade e regulam o balanço energético (Suyeon e Moustaid-Moussa, 2000; Halpern et al., 2004).

No entanto, contraria à literatura, não identificamos diferenças nos valores de leptina em relação ao ganho ou perda de IMC após um ano. Uma das explicações seria o tempo de seguimento destes pacientes que foi muito pequeno e insuficiente para que ocorressem variações com tamanho efeito grande no IMC e passível de identificação de sua associação nos valores de leptina. Outra suposição que podemos levantar é em relação ao tamanho de amostra insuficiente para identificar a variação significativa da leptina. Mas comparando com dados de estudos transversais, identificamos resultados semelhantes ao presente estudo. Resultados obtidos no estudo de Gaki et al (2011) mostraram que tanto o IMC quanto o índice BODE foram relacionados aos níveis circulantes de leptina ao avaliar 222 pacientes com DPOC (Gaki et al., 2011). No mesmo sentido, estudo de Karakas et al. ao avaliar 30 pacientes com DPOC, obteve resultados semelhantes com associação positiva da leptina com o IMC (Karakas et al., 2005).

Quando comparamos os pacientes eutróficos, depletados e obesos em relação aos valores de leptina, observamos que os pacientes obesos apresentaram significativamente maior valor quando comparado aos pacientes depletados. Semelhante aos nossos resultados, estudo de Eker et al. ao comparar 55 pacientes com DPOC e sem depleção nutricional e 25 indivíduos saudáveis mostrou correlação positiva entre os níveis séricos de leptina com o IMC e MMC (Eker et al., 2010). O excesso de leptina está associado à obesidade, resistência à insulina e alimentação excessiva (Mantzoros et al., 1988; Verdich et al., 2001; Halpern et al., 2004; Nieuwenhuys et al., 2008). Isso ocorre devido à leptina não conseguir atuar devido à resistência que se estabelece nos neurônios do núcleo arqueado contra os hormônios proopiomelanocortina e transcrito regulado por cocaína e anfetamina, os quais limitam seu efeito anoréxico (Halpern et al., 2004; Konturek et al., 2004). Assim, a leptina é positivamente relacionada ao IMC e à massa gorda, o que mostra semelhança com os nossos resultados. Infelizmente nosso estudo não avaliou a ingestão ou a resistência insulínica dos pacientes para avaliar a associação com a leptina e seus mecanismos associados.

Nosso estudo mostrou que há associação negativa entre a variação do marcador inflamatório sistêmico e a variação da leptina. No entanto, não encontramos na literatura muitos estudos que avaliassem a correlação da leptina com a inflamação, apenas encontramos estudo antigo de Takabatake et al. em 1999. Este estudo comparou 27 pacientes com DPOC com 15 paciente saudáveis e mostrou que os pacientes com DPOC depletados apresentavam correlação inversa entre os valores de leptina e os valores de citocinas inflamatórias (Takabatake et al. em 1999). Estudo longitudinal realizado por Liang et al. em 51 pacientes com DPOC que foram comparados à 20 pacientes saudáveis, observou associação positiva da leptina com IL-6 e aqueles que tiveram perda de peso apresentavam maior valor de leptina e IL-6 (Liang et al., 2013). Na mesma linha de estudo, o aumento de mediadores inflamatórios como PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 estão associados com o aumento do gasto energético, da anorexia e da caquexia e consequentemente alteram o metabolismo da leptina em pacientes com DPOC e que estão associados à diminuição do peso corporal e com a redução do IMC (Creutzberg et al., 2003; Schols et al., 2005; Broekhuizen et al., 2006). Por outro lado, não

identificamos estudos que avaliassem a persistência dos níveis elevados de leptina e que influenciaria nas características sistêmicas da doença, o que comumente pode ocorrer com os marcadores inflamatórios na DPOC (Agustí et al., 2012).

Além das alterações nutricionais que são associadas à elevação dos marcadores inflamatórios, as citocinas inflamatórias e adipocinas podem se correlacionar com fraqueza do músculo esquelético, devido ao desequilíbrio energético e estresse oxidativo que ocorrem no paciente com DPOC, e quando associado à redução de IMC, ocasiona diminuição da resistência muscular, aumento do sistema anaeróbio láctico, que predispõe a fadiga muscular e leva a intolerância do paciente ao exercício (Villaça et al., 2005; Swallow et al., 2007; Cielen et al., 2014; Martin et al., 2017). Em nosso estudo observamos que após um ano de acompanhamento os pacientes apresentaram associação positiva da força muscular periférica com a variação da leptina. Semelhante aos nossos resultados, estudo de Barreiro et al. ao avaliar 19 pacientes com DPOC grave e depleção do IMC, observou associação entre a IL-6 e TNF- $\alpha$  com a força do músculo quadríceps (Barreiro et al., 2008). No entanto, não identificamos estudos que avaliassem a associação da força muscular periférica e a leptina.

Quando avaliamos a força muscular periférica comparando os pacientes eutróficos, obesos e depletados não observamos diferenças entre os grupos. No entanto, sabe-se que a disfunção muscular associada à diminuição de IMC, devido à perda de fibras musculares, pode ocasionar o prejuízo do funcionamento normal do músculo esquelético, assim como a redistribuição de fibras musculares e levar à diminuição da resistência do músculo. Coronell et al. (2004) avaliaram força e resistência do músculo quadríceps em 37 pacientes com DPOC leve e moderada e 36 pacientes saudáveis. Os pacientes com DPOC apresentaram diminuição de 43% da força muscular e 77% da resistência do músculo (Coronell et al., 2004).

Em nosso estudo observamos redução dos níveis da adiponectina após um ano de acompanhamento, no entanto, não foi observada associação da adiponectina com outras variáveis clínicas e com as citocinas inflamatórias. Estudos mostram que os níveis de adiponectina em pacientes com DPOC são mais elevados em comparação a sujeitos saudáveis, e que existe associação com área de enfisema, perda de peso, marcadores inflamatórios e exacerbação (Volp et al., 2008; Kirdar et al., 2009; Carolan et al., 2013; Uzun et al., 2014). Uzun et al. dividiu 50 pacientes com DPOC de acordo com classificação GOLD (18 pacientes com DPOC moderada e 32 com DPOC grave e muito grave) e comparou com indivíduos saudáveis. A concentração de adiponectina foi maior em ambos grupos de pacientes com DPOC quando comparado com os indivíduos saudáveis (Uzun et al., 2014). O que corrobora com resultados obtidos por Yazdani et al. que avaliou a adiponectina em 45 pacientes com DPOC tabagistas e não tabagistas e pacientes saudáveis. O nível de adiponectina foi significativamente maior nos pacientes com DPOC em comparação com os indivíduos saudáveis e a adiponectina no fluido alveolar em pacientes com DPOC fumantes foi significativamente maior em comparação aos não fumantes (Yazdani et al., 2013).

Apesar de não termos identificado associação da adiponectina com a inflamação em condição estável, estudos prévios relatam que os níveis da adiponectina podem estar associados com marcadores inflamatórios na DPOC nas exacerbações (Kirdar et al., 2009; Krommidas et al., 2010; Yoon et al., 2012). O presente estudo não identificou associação com os valores de adipocinas basais com a frequência de exacerbação. Entretanto, estudo de Kirdar et al. que avaliou 21 pacientes com DPOC exacerbada, 15 com DPOC estável e 17 indivíduos saudáveis, mostrou que os valores de adiponectina nos pacientes com DPOC foram significativamente maiores do que nos indivíduos saudáveis, e as concentrações de PCR, leptina e adiponectina foram maiores nos pacientes com DPOC exacerbada em comparação com o grupo estável (Kirdar et al., 2009). Resultado semelhante ao estudo de Krommidas et al. que avaliou 63 pacientes com DPOC exacerbados e hospitalizados. Os autores observaram que os níveis de adiponectina foram maiores no momento da admissão quando comparado com o momento da alta hospitalar. Além disso, o log da adiponectina foi associado positivamente com as variáveis de inflamação sistêmica tanto na admissão quanto na alta hospitalar (Krommidas et al., 2010).

Em nosso estudo não observamos associação das adipocinas com a mortalidade no período de um ano. Contrário aos nossos resultados, estudo de Yoon et al. (2012) que acompanhou pacientes com DPOC por cinco anos, observou que os valores elevados de adiponectina foram associados com maior risco de mortalidade por causas respiratórias, mas com menor risco de morte por doenças cardiovasculares. Nosso estudo apresentou taxa pequena de mortalidade em um ano e esta característica pode ter influenciado nos resultados, assim como, o pouco tempo de seguimento dos pacientes. No entanto, não identificamos outros estudos que avaliassem a associação das adipocinas e mortalidade que pudéssemos comparar os resultados.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, em primeiro lugar o tempo de seguimento dos pacientes foi insuficiente para que ocorressem as variações no IMC, o que pode ter influenciado na identificação das associações com as adipocinas. Em segundo lugar, o tamanho da amostra foi insuficiente para que pudéssemos identificar a variação significativa da leptina. Em terceiro lugar, não avaliamos a ingestão ou a resistência insulínica dos pacientes para avaliar a associação com a leptina e seus mecanismos associados.

Assim, as adipocinas apresentam associação com características inflamatórias e sistêmicas da DPOC. Entretanto, novos estudos longitudinais são necessários para que sejam avaliadas e confirmadas o comportamento biológico desses marcadores no prognóstico da DPOC.

## **7. Conclusão**

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a leptina está associada positivamente com IMC, força muscular periférica e índice BODE e associada negativamente com a IL-6. Os pacientes depletados apresentaram menor concentração de leptina e adiponectina em comparação aos obesos. Não identificamos associação com a frequência de exacerbação e mortalidade com as adipocinas.

## **8. Referências Bibliográficas**

- Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21: 347 -360.
- Augustí A, Edwards LD, Rennard S, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA et al., for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE* 2012; 7 (5): 1 – 9.
- Aldini G, Dalle-Donne I, Facino RM, Milzani A, Carini M. Intervention Strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. *Medicinal Res Rev*. 2007; 27: 817 - 868.
- Al-Shair K, Kolsum U, Dockry R, Morris J, Singh D, Vestbo J. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Am Rev Respir Dis*. 2011; 1 - 6.
- American Thoracic Society Statement. Standardization of Spirometry - Update. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1285 - 1298.
- American Thoracic Society* - ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166: 111-117.
- Anzueto A. Impact of exacerbations on patients with COPD. *Hot Topics in Respiratory Medicine* 2006; 2: 7 - 14.
- Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Translational Research* 2013; 162(4): 208 – 218.
- Assad NA, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie* 2012; 94(10): 2180 – 2189.
- Austin V, Crack PT, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links?. *Clinical Science* 2016; 130: 1039 - 1050.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 1497 - 1498.
- Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(1): 74 - 79.
- Bégin P, Mathiel J, Almirall J, Grassino A. Relationship Between Chronic Hypercapnia and Inspiratory-Muscle Weakness in Myotonic Dystrophy. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1997; 156: 133 – 139.
- Breyer MK, Rutten EPA, Vernooy JHJ, Spruit MA, Dentener MA, Kallen CD, vanGreevenbroek MMJ, Wouters EFM. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A pivotal role of leptina. *Respir Med*. 2011; 105(7): 1046-1053.
- Borg G. Escala CR10 de Borg. In: Borg G. Escalas de Borg para dor e esforço percebido. São Paulo: Manole; 1982; 43 - 47.
- Broekhuizen, R, Wouters, EF, Creutzberg, EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61(1): 17 - 22.
- Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003; 11(4): 525 - 531.
- Campos JLL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21: 14 – 23.

- Caram LMO. Estudo Eletrocardiográfico e Ecocardiográfico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Dissertação Mestrado Fisioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. 2011.
- Caram LMO, Ferrari R, Bertani AL, Garcia T, Mesquita CB, Knaut C, Tanni SE, Godoy I. Smoking and Early COPD as Independent Predictors of Body Composition, Exercise Capacity, and Health Status. PLOS ONE 2016; 1-12.
- Carolan BJ, Kim Yi, Willians AA, Kechirs SL, Reisdorph, Bowler RP. The association os adiponectin with CT phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. ATS Journals 2013; 188(5): 561 – 566.
- Cavalcante AJM, Bruin PFC. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos atuais e perspectivas. J Bras Pneumol. 2009; 35(12): 1227 - 1237.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1005 - 1012.
- Chan KH; Yeung SC; Yao TJ; Ip MS; Cheung AH; Chan-Yeung MM; Mak JC; COPD Study Group of the Hong Kong Thoracic Society. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1193–1200.
- Chang C, Zhu H, Shen N, Han X, Chen Y, He B. Utilidade de se combinar o nível sérico de proteína C reativa de alta sensibilidade no momento da alta com um índice de risco para prever a reinternação por exacerbação aguda da DPOC. J. Bras. Pneumol. 2014; 40 (5): 495 – 503.
- Cielen N; Maes K; Ramirez G.G. Musculoskeletal Disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. BioMed Research International 2014; 2014: 1 - 17.
- Considini RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996; 334(5): 292 - 295.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps *endurance* in patients with COPD. Eur Respir J. 2004; 24(1): 129 - 136.
- Costa CH, Rufino R, Silva JRL. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC. Rev Assoc Med Bras 2009; 55(3): 347 - 354.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 111 - 117.
- Creutzberg E. Leptin in relation to systemic inflammation and regulation of the energy balance. Eur Respir Mon 2003; 24: 56 - 67.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonar disease. Thorax. 2002; 57(10): 847 - 852.
- Dorneles G Pires, Vianna P, Lima DDD, Galant L, Dias AS, Chies JAB, Monteiro MB, Peres A. Cytokine response to the 6-min walk test in individuals with different degrees of COPD. The Clinical Respiratory Journal 2016; 10: 326 – 332.
- Dourado VZ, Godoy I. Alterações musculares na doença pulmonar obstrutiva crônica. Revista Fisioterapia Pesquisa 2006; 13(3): 84 - 96.



- Dourado VZ, Tanni SE, Vale AS, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J. bras. pneumo.* 2006; 32(2): 161 - 171.
- Eker S, Ayaz L, Tamer L, Ulubas B. Leptin, visfatin, insulin resistance, and body composition change in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70(1): 40 - 44.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1056 - 1065.
- Fernandes AC, Bezerra OMDPA. Terapia nutricional na doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais. *J. bras. pneumol.* 2006; 32(5): 461 - 471.
- Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, Corrêa C, Corrêa CR, Godoy I. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2013; 14(24): 1 - 7.
- Ferreira ALA, Salvatori DMF, Nascimento MCMO, Rocha NS, Correa CR, Pereira EJ et al. Tomato-oleoresin supplente prevents doxorubicin-induced cardiac myocyte oxidative DNA damage in rats. *Mutat Res* 2007; 631: 26 - 35.
- Fosco LC, Ramos EMC. Efeito de treinamentos resistidos sobre marcadores inflamatórios, força e massa magra corporal de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Dissertação Mestrado Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista de Presidente Prudente* 2011.
- Gaki E, Kontogianni K, Papaioannou AI, Bakakos P, Gourgoulianis KI, Kostikas K et al.. Associations between BODE Index and Systemic Inflammatory Biomarkers in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011; 8(6): 408 - 413.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574 - 580.
- Garrod R, Marshall J, Barley E, Fredericks S, Hagan G. Relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Primary Care Respiratory Journal* 2007; 16(4): 236 - 240.
- Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(2): 633-637.
- Godoy I, Togashi RH, Geraldo RR, Campana AO. Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency. A study of the fat-free mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 102 - 108.
- GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary update 2017. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
- Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, randomized and controlled study. *Respirology* 2013; 18: 495 - 500.
- Halpern ZSC, Rodrigues MDB, Costa RFD. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Physiological Determinants of Weight and Appetite Control. Rev. Psiqu. Clin.* 2004; 31(4): 150 - 153.

- Hernsdorff HHM, Vieira MAQM, Monteiro JBR. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. *Rev Nutr.* 2006; 19(3): 369 - 379.
- Hou HH, Cheng SL, Chung KP, Kuo MY, Yeh CC, et al. Elastase induces lung epithelial cell autophagy through placental growth factor: A new insight of emphysema pathogenesis. *Autophagy* 2014; 10(9): 1509 - 1521.
- Hugli O, Fitting JW. Alterations in metabolism and body composition in chronic respiratory diseases. *Eur Respir Mon*, 2003; 24: 11–22.
- Hurst JR, Perera WR, Perera TMA, Donaldson JC, Wedzicha JÁ. Systemic and Upper and Lower Airway Inflammation at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(1): 71 – 78.
- Jacobsen O, Malaguti C, Júnior JAS, Nascimento JW. Envolvimento do tabagismo e apoptose na patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Med Minas Gerais* 2011; 21(1): 61-68.
- Jardim JR, Pinheiro B, Oliveira JA. Como Diagnosticar e Tratar Doença pulmonar obstrutiva crônica. *Lilacs virtual* 2009; 68- 76.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(6): 1321 - 1327.
- Júnior DRA, Souza RB, Santos SA, Andrade DR. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. *J Pneumol.* 2005; 31(1): 60 - 68.
- Kawayama T, Kinoshita T, Matsunaga K, Kobayashi A, Hayamizu T, Johnson M, Hoshino T. Responsiveness of blood and sputum inflammatory cells in Japanese COPD patients, non-COPD smoking controls, and non-COPD nonsmoking controls. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 295 – 303.
- Khan JH, Lababidi HM, Al-Moamary MS, Zeitouni MO, Al-Jahdali HH et al. The Saudi Guidelines for the Diagnosis and Management of COPD. *Ann Thorac Med.* 2014; 9(2): 55 - 76.
- Kirdar S, Serter M, Ceylan E, Sener AG, Kavak T, Karadag F. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2009; 69(2): 219 - 224.
- Konturek SJ, Konturek WJ, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2004; 55(1): 137 - 154.
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Antônio Fernando Brunetto AF, Pitta F. Validação do *Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire* e da escala do *Medical Research Council* para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J. Bras. Pneumol.* 2008; 34(12): 1008 – 1018.
- Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokera A, Gourgoulis KI, Roussos C, Koulouris NG, Loukides S. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med.* 2010; 104(1): 40 - 46.
- Kumor-Kisielewska A, Kierszniewska-Stępień D, Pietras T, Kroczyńska-Bednarek J, Kurmanowska Z, Antczak A, Górski P. Assessment of leptin and resistin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123(5): 215 - 220.

- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. & Composition of the ESPEN working group. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23: 1226-43.
- Liang R, Zhang W, Song YM. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. *Med Rep.* 2013; 7(5): 1470 -1476.
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006; 61(11): 935 - 939.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095 - 2128.
- Maffei MJ, Haalas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med.* 1995; 11(1): 1155-61.
- Maffioletti NA, Bizzini M, Desbrosses K, Babault N, Munzinger U. Reliability of Knee Extension and Flexion Measurements using the Con-Trex Isokinetic Dynamometer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27(6): 346 - 353.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine* 2006; 3(11): 2011 - 2029.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of 2 new clinical indexes. *Chest* 1984; 85(6): 751 - 758.
- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck F. Zinc may regulate serum leptin concentration in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1988; 17(17): 270 – 275. Disponível em: <[www.ajcn.org](http://www.ajcn.org)>. Acesso em: 15 jan. 2017.
- Marino DM, Marrara KT, Di Lorenzo VAP, Jamami M. Teste de caminhada de seis minutos na doença pulmonar obstrutiva crônica com diferentes graus de obstrução. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(2): 103 – 106.
- Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(6): 809 - 813.
- Martin HJ, Yule V, Syddall HE, Dennison EM, Cooper C, Aihie Sayer A. Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard biodex dynamometry. *Gerontology.* 2006; 52(3): 154 -159.
- Martin NRW, Agular-Agon R, Robson DJ, et al. Hypoxia impairs muscle function and reduces myotube size in tissue engineered skeletal muscle. *Journal of Cellular Biochemistry* 2017; 118(9): 2599 – 2605.
- McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, Jones Z, Britton J, Lewis SA. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(9): 1299 - 1303.
- Monteiro M, Jatene FB, Pazzeti R, Correia AT, Manoel LA, Bernardo WM, et al Avaliação das alterações morfológicas cardíacas secundárias ao enfisema pulmonar: estudo experimental em ratos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2004; 19(4): 341 - 347.

- Moreira MAC, Moraes MRD, Silva DGST, Pinheiro TF, Júnior RMV, Maia LFDL, Couto DVD. Comparative study of respiratory symptoms and lung function alterations in patients with chronic obstructive pulmonary disease related to the exposure to wood and tobacco smoke. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(9): 667 - 674.
- Moussa SB, Sfaxi I, Tabaka Z, Saad HB, Rouatbi S, et al. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *Libyan Journal of Medicine* 2014, 9(10): 23873.
- Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Danilack VA, Garshick E, Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *Chest* 2014; 145(3): 542 - 550.
- Nici L, Donner C, W Emiel, Zuwallack R, Ambrozino N, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(12): 1390 – 1413.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van HC. *The human central nervous system*. 4<sup>a</sup> ed. Springer: New York, 2008.
- Nollet F, Beelen A. Strength assessment in postpolio syndrome: validity of a hand – held dynamometer in detecting change. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80(10): 1316 - 1323.
- O'She SD, Taylor NF, Paratz JD. Measuring muscle strength for people with pulmonary disease: retest reliability of hand-held dynamometry. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007; 88(1): 32 - 36.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 561 - 566.
- Pena BK, Ramos CDO, Soares NP, Silva PFD, Bandeira ACB, Costa GDP, Cangussú SD, Talvani A, Bezerra FS. The administration of a high refined carbohydrate diet promoted an increase in pulmonary inflammation and oxidative stress in mice exposed to cigarette smoke. *International Journal of COPD* 2016; 11; 3207–3217.
- Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumo* 2007; 18(1): 10 - 22.
- Pereira EDB, Pinto R, Alcantara M, Medeiros M, Mota RMS. Influência dos parâmetros funcionais respiratórios na qualidade de vida de pacientes com DPOC. *J. bras. pneumol*. 2009; 35(8): 730 – 736.
- Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Muino A, et al. Reliability of FEV1/FEV6 to diagnose airflow obstruction compared with FEV1/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLOS ONE*. 2013; 8(8): 67960.
- Rondelli RR, Corso SD, Simões A, Malaguti C. Métodos de avaliação da fadigabilidade muscular periférica e seus determinantes energético – metabólicos na DPOC. *J. Bras. Pneumo*. 2009; 35(11).
- Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr*. 2006; 19(1): 85 - 91.
- Roisin RR. COPD exacerbations - 5: Management. *Thorax* 2000; 61(6): 535 – 544.
- Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diab Compl*. 2003; 17(2): 108 - 113.

Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1220 – 1226.

Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6: 110 - 115.

Schols A, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 53 - 59.

Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Creasey JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010; 65: 423 - 428.

Shaker SB, Wachenfeldt KAV, Larsson S, Mile I, Persdotter S, Dahlback M, Broberg P, Stael B, Bach KS, Hestad M, Fehniger TE, Dirksen A. Identification of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by measurement of plasma biomarkers. Article first published online 2007.

Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, Berger PB, Somers VK. Independent Association Between Plasma Leptin and C-Reactive Protein in Healthy Humans. *Circulation* 2004; 109: 2181 – 2185.

Sin DD, Man SFP. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003; 58: 695 – 698.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol* 2004; 30(5): S1 - S42.

Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with chronic obstructive disease in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2000; 26: 119 - 125.

Souza MDSSD, Damasceno DC, Calderon IDMP, Rudge MVC. Relação entre adiponectina e distúrbios metabólicos. 2014; 32(10): 847 – 850.

Steiner MC, Morgan MDL. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 73 – 77.

Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WDC, Porcher RI, Cetti EJ, Moore AJ, Moxham J, Polkey MI. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115 – 120.

Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 161(4): 1179 - 1184.

Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, Yamaki M, Tomoike H. A Novel Pathophysiologic Phenomenon in Cachexic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Relationship between the Circadian Rhythm of Circulating Leptin and the Very Low-Frequency Component of Heart Rate Variability. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1314–1319.

Tanni SE, Iritsu NI, Tani M, Camargo PAB, Sampaio MGE, Godoy I, Godoy I. Avaliação do conhecimento sobre tabagismo em pacientes internados. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(2): 218 – 223.

- Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Resistance Training Prevents Deterioration in Quadriceps Muscle Function During Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1072 – 1077.
- Uzum AK, Aydin MM, Tutuncu Y, Omer B, Kiyani E, Alagol F. Serum ghrelin and adiponectin levels are increased but serum leptin level is unchanged in low weight COPD patients. *Elservie* 2014; 25(4): 364 – 369.
- Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, Astrup A. *International Journal of Obesity* 2001; 25: 1206 – 1214.
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti 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 - 365.
- Vierhapper H, Heinze G, Nowotny P, Bieglmayer C. Leptin and the control of obesity. *Metabolism*. 2003; 52(3): 379 - 381.
- Villaça DS, Lerario MC, Corso SD, Neder JA. Novas terapias ergogênicas no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2005; 32(1): 66 - 74.
- Volp ACP, Alfenas RDCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(3): 1 – 13.
- Voltarelli, FA, Mello MAR, Gobatto CA. Limiar anaeróbico determinado pelo teste do lactato mínimo em ratos: efeito dos estoques de glicogênio muscular e do treinamento físico. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto* 2004; 4(3): 16 - 35.
- Wedzicha JA, Donaldson GC: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48(12): 1204 - 1213.
- WHO. World Health Organization. Chronic respiratory disease 2012. [www.who.int/en](http://www.who.int/en) acessado em janeiro de 2018.
- Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121(5): 127S - 130S.
- Yang YM, Sun TY, Liu XM. The role of serum leptin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chin Med J* 2006; 119(8): 628 - 633.
- Yazdani R, Gholamrezapour M, Hassanaghahi T. Adiponectin Level in Serum and BAL Sample of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tanaffos* 2013; 12(3): 53 – 57.
- Yend S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR. Inflammatory markers are associated with ventilator limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61(1): 10 – 16.
- Yeon-Mok Oh; Jeong BH; Woo SY; Kim SY; Kim H; Lee JH; Lim SY et al. Association of Plasma Adipokines with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Progression. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(7): 1005–1012.
- Yoon HI, Li Y, Man FSP, Tashkin D, Wise RA, Connett JE, Anthonisen NA, Churg A, Wright JL, Sin DD. The Complex Relationship of Serum Adiponectin to COPD Outcomes. *Chest* 2012; 142 (4): 893 – 899.

## **9. Anexos**



## ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES ENTRE ADIPOCINAS, CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA, SEGUIDOS POR UM ANO.

**Pesquisador:** Carolina Bonfanti Mesquita

**Área Temática:**

**Versão:**

**CAAE:** 32150914.5.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Clínica Médica

**Patrocinador Principal:** Departamento de Clínica Médica

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 712.293

**Data da Relatoria:** 07/07/2014

#### Apresentação do Projeto:

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam inflamação sistêmica caracterizada por aumento de interleucinas IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Estudos mostram a associação da inflamação sistêmica e desfechos de exacerbação e mortalidade nestes pacientes. Estudos recentes mostram que o tecido adiposo também contribui para a inflamação sistêmica com aumento de leptina e redução de adiponectina. Entretanto, não há dados na literatura que avaliem a evolução das adipocinas e suas associações com exacerbações e mortalidade em um ano nos pacientes com DPOC.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a variação das adipocinas no momento basal e após um ano em relação às citocinas e marcadores prognósticos da doença.

Objetivo Secundário:

Avaliar as associações das adipocinas com a variação da composição corporal; Avaliar as associações das adipocinas com a resistência insulínica;

Avaliar as associações das adipocinas com a frequência de exacerbações; Avaliar as associações das adipocinas com o índice BODE.

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n;

**Bairro:** Rubião Junior

**UF:** SP

**Telefone:** (14) 3880-1608

**CEP:** 18.618-970

**Município:** BOTUCATU

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



## FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP

Continuação do Parecer: 712.293

Avaliar as associações das adipocinas com qualidade de vida, ansiedade e depressão e índice de dispneia.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos

Não há presença de riscos

Benefícios:

Melhor abordagem e tratamento do paciente

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Serão avaliados 57 pacientes com DPOC leve a muito grave de ambos os gêneros, selecionados de forma consecutiva, entre aqueles que fazem acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Todos os indivíduos serão submetidos à avaliação clínica e do estado tabágico, avaliação sérica laboratorial, espirometria pré e pós-broncodilatador, oximetria de pulso, dosagem plasmática sérica de IL-6, TNF-alfa, adiponectina, leptina. Será realizada avaliação da composição do corpo, da força muscular periférica, sensação de dispneia, por meio do Índice de Dispneia Basal (BDI), Escala de Borg, e Medical Research Council Modificado (MMRC) e avaliação do estado geral de saúde, por meio do questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD).

Consta análise estatística dos dados.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados todos os documentos exigidos por este CEP. O TCLE não está redigido em forma de convite apesar de esclarecer os objetivos da pesquisa.

### **Recomendações:**

Sugiro readequação do TCLE

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Incluir no TCLE a palavra CONVITE.Ex: Estou convidando o Senhor(a) para participar de um projeto.....

### **Situação do Parecer:**

Aprovado

### **Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n;  
**Bairro:** Rubião Junior  
**UF:** SP  
**Telefone:** (14) 3880-1608

**CEP:** 18.618-970  
**Município:** BOTUCATU  
**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP

Continuação do Parecer: 712.293

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião do CEP de 07 de Julho de 2.014, sem necessidade de envio à CONEP.

Ao Final deste projeto os pesquisadores devem encaminhar ao CEP o respectivo Relatório Final de Atividades.

OBS: Favor incluir no TCLE a palavra CONVITE.Ex: Estou convidando o Senhor(a) para participar de um projeto.....

BOTUCATU, 08 de Julho de 2014

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
**(Coordenador)**

## ANEXO 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

### Termo Consentimento Livre e Esclarecido

Titulo da pesquisa: **“avaliação das associações entre adipocinas, citocinas inflamatórias e composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, seguidos por um ano”**.

O objetivo desse estudo será avaliar o estado nutricional, a função muscular, a inflamação no sangue, a quantidade de gordura e de músculos no corpo e estado geral de saúde nos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no estagio leve, moderado e grave. O (A) Sr. (a.) está sendo convidado para participar deste estudo, porque tem o diagnóstico de DPOC.

Durante a realização do estudo, o (a) Sr. (a.) terá seu peso e estatura medidos. Deverá também responder aos questionários para avaliar a intensidade da sua falta de ar e medir os efeitos da doença na saúde, durante aproximadamente 10 minutos. Será submetido à coleta de 20 ml de sangue venoso para dosagem das substâncias que mostram a intensidade da inflamação. Esses exames são regularmente utilizados na avaliação de pacientes com DPOC e os riscos associados aos procedimentos utilizados na realização do estudo são mínimos. O estudo não envolve quaisquer alterações nos tratamentos que esteja recebendo e a maioria das informações será obtida por meio de questionários e exames não associados com qualquer risco.

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

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

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

Eu \_\_\_\_\_ entendo que foi descrito acima e aceito participar do estudo

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável legal pelo paciente

Eu declaro que expliquei ao participante acima a natureza e os objetivos da pesquisa, os prováveis benefícios e possíveis riscos associados com a participação neste estudo. Este documento será elaborado em 2 vias, sendo uma entre ao paciente e outra será mantida em arquivo.

Responsável pelo estudo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Carolina Bonfanti Mesquita  
Endereço: R. Angelin Foglia, 174, Vila Carmelo  
Botucatu-SP- Cep: 18609-570  
Tel: 14-38116033  
Email: [carollmesquita@hotmail.com](mailto:carollmesquita@hotmail.com)

Orientadora: Suzana Erico Tanni Minamoto  
Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Pneumologia  
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Botucatu – SP – Cep: 18600-000  
Tel: 14- 38116213  
Email: [suzanapneumo@hotmail.com](mailto:suzanapneumo@hotmail.com)

Co- orientadora: Irma de Godoy  
Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Pneumologia  
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Botucatu – SP – Cep: 18600-000  
Tel: 14- 38116213  
Email: [Irma@fmb.unesp.br](mailto:Irma@fmb.unesp.br)

## ANEXO 3 - Escala de dispnéia de Borg

### ESCALA DE BORG

0	NENHUMA	
1	MUITO LEVE	
2	LEVE	
3	MODERADA	
4	POUCO INTENSA	
5	INTENSA	
6		
7	MUITO INTENSA	
8		
9	MUITO, MUITO INTENSA	
10		MÁXIMA

## ANEXO 4 – Índice de Dispneia Basal - 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 cotidiano pela falta de ar.
- Grau 1 Incapacidade acentuada: Paciente incapaz de trabalhar e ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar.
- Grau 0 Incapacidade muito acentuada: Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar.
- W Quantidade incerta: O paciente tem incapacidade devido à dispnéia, 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 dispnéia e incapacidade
- Y Incapacidade por outras causas que não a dispnéia: Por exemplo, problemas neuromusculares ou dor torácica.

### 2. Magnitude da Tarefa

- Grau 4 Extraordinária: Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras ou escadas, ou correndo. Nenhuma falta de ar com atividades ordinárias
- Grau 3 Maior: Tem falta de ar com atividades 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 está prejudicada devido à dispnéia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade ser categorizada
- X Desconhecido: Ausência da informação disponível 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 imaginável. Sem falta de ar com esforços ordinários
- Grau 3 Maior: Tem falta de ar com esforço distintamente submáximo, mas de proporção maior. Tarefas realizadas sem pausa, a menos que requeiram esforço extraordinário.
- Grau 2 Moderado: Falta de ar com esforço moderado. Tarefas realizadas com pausas ocasionais e precisando de mais tempo do que as pessoas normais
- Grau 1 Leve: Tem falta de ar com pouco esforço. Tarefas realizadas com muito esforço ou tarefas mais difíceis realizadas com pausas freqüentes, 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 dispnéia, mas a intensidade não pode ser especificada.
- X Desconhecido: Ausência da informação disponível relacionada à intensidade do esforço
- Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo, doenças neuromusculares ou dor torácica.

## ANEXO 5 – Escala de dispneia do medical research Center (MRC)

### ESCALA DE DISPNEIA DO MEDICAL RESEARCH CENTER (MRC)

#### (II Consenso Brasileiro de DPOC)

Classificação	Característica
( ) Grau 0	Tenho falta de ar ao realizar exercícios físicos intenso.
( ) Grau I	Tenho falta de ar quando apresso meu passo, ou subo escadas ou ladeiras.
( ) Grau II	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.
( ) Grau III	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada.
( ) Grau IV	Sinto falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.



## ANEXO 6 – Questionário de qualidade de vida na doença respiratória

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

#### PARTE 1

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

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

**5. 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

**6. 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

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

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias
( ) 93,3	( ) 76,6	( ) 61,5	( ) 15,4	( ) 0

## 8. 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 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 atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve	( ) 74,5	( ) 0
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.

<input type="checkbox"/> Dar passeios a pé ou passear com o seu cão
<input type="checkbox"/> Fazer o trabalho doméstico ou jardinagem
<input type="checkbox"/> Ter relações sexuais
<input type="checkbox"/> Ir à igreja, bar ou a locais de diversão
<input type="checkbox"/> Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro
<input type="checkbox"/> 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 7 - Questionário de Ansiedade e Depressão**

### **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

#### **Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão – Escala HAD**

(Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale.

Acta Psychiatrica Scandinavica 1993; 67, 361-370)

- 1) A Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o):  
  
3- A maior parte do tempo  
2- Boa parte do tempo  
1-De vez em quando  
0-Nunca
- 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas que antes:  
  
0-Sim, do mesmo jeito que antes  
1- Não tanto quanto antes  
2-Só um pouco  
3- Já não consigo ter prazer em nada
- 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:  
  
3-Sim, e de jeito muito forte  
2-Sim, mas não tão forte  
1-Um pouco, mas isso não me preocupa  
0-Não sinto nada disso
- 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:  
  
0-Do mesmo jeito que antes  
1-Atualmente um pouco menos  
2-Atualmente bem menos  
3-Não consigo mais
- 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:  
  
3- A maior parte do tempo  
2- Boa parte do tempo  
1-De vez em quando  
0-Raramente
- 6) Eu me sinto alegre:  
  
3- Nunca  
2- Poucas vezes  
1-Muitas vezes  
0-A maior parte do tempo

- 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
- 0-Sim, quase sempre
  - 1-Muitas vezes
  - 2-Poucas vezes
  - 3-Nunca
- 8) Eu estou lenta (o) para pensar e fazer alguma coisa:
- 3-Quase sempre
  - 2-Muitas vezes
  - 1-De vez em quando
  - 0-Nunca
- 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
- 0-Nunca
  - 1-De vez em quando
  - 2-Muitas vezes
  - 3-Quase sempre
- 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
- 3-Completamente
  - 2-Não estou mais me cuidando como eu deveria
  - 1-Talvez não tanto quanto antes
  - 0-Me cuido do mesmo jeito que antes
- 11) Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum:
- 3-Sim, demais
  - 2-Bastante
  - 1-Um pouco
  - 0-Não me sinto assim
- 12) Fico animada (o) esperando animado as coisas boas que estão por vir:
- 0-Do mesmo jeito que antes
  - 1-Um pouco menos que antes
  - 2-Bem menos do que antes
  - 3- Quase nunca
- 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
- 3-A quase todo momento
  - 2-Várias vezes
  - 1-De vez em quando
  - 0-Não senti isso
- 14) Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
- 0-Quase sempre
  - 1-Várias vezes
  - 2-Poucas vezes
  - 3-Quase nunca



## ANEXO 8 – Protocolo do Teste de Caminhada de 6 Minutos.

### SERVIÇO DE OXIGENOTERAPIA DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA

BOTUCATU, SP – RUBIÃO JUNIOR – CEP. 18618-970  
FONE- (14) 6822-2969 – FAX (14) 6822-2238

### TESTE DE CAMINHADA DE 6-MINUTOS

Data:

Nome do paciente:

RG:

Medicamentos utilizados antes do teste (dosagem e número de tomadas):

Teste 1	Inicial	Final
PA		
FC		
FR		
SpO2		
BORG (dispneia)		
BORG (MMII)		

Teste 2	Inicial	Final
PA		
FC		
FR		
SpO2		
BORG (dispneia)		
BORG (MMII)		

nº voltas completas:

□□□□□ □□□□□ □□□□□

nº voltas: \_\_\_ x 60 metros = \_\_\_\_\_

+ volta final parcial: \_\_\_\_\_

Distância total: \_\_\_\_\_

Oxigênio: ( ) Sim ( ) Não

Fluxo: \_\_\_\_\_

Interrompeu ou teve alguma pausa?

( ) Sim ( ) Não

razão: \_\_\_\_\_

Outros sintomas ao final do exercício?

( ) Angina ( ) Tontura ( ) Dor no quadril ( ) Dor na perna ( ) Dor na panturrilha

Maior distância: \_\_\_\_\_ metros

Distância estimada: \_\_\_\_\_ metros

Percentual estimado: \_\_\_\_\_%