



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

MARCELO ALVARES DAINESI

**AVALIAÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES ENTRE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E
DIFERENTES CLASSES DE COMORBIDADES EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

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

Orientadora: Profa. Dra. **Renata Ferrari Castan**

Coorientadora: Profa. Dra. **Suzana Erico Tanni Minamoto**

Botucatu

2021

Marcelo Alvares Dainesi

**Avaliação das associações entre tratamento farmacológico e
diferentes classes de comorbidades em pacientes com Doença
Pulmonar Obstrutiva Crônica**

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

Orientadora: Profa. Dra. **Renata Ferrari Castan**

Coorientadora: Profa. Dra. **Suzana Erico Tanni Minamoto**

Botucatu

2021

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Dainesi, Marcelo Alvares.

Avaliação das associações entre tratamento farmacológico e diferentes classes de comorbidades em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica / Marcelo Alvares Dainesi. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Renata Ferrari Castan
Coorientador: Suzana Erico Tanni Minamoto
Capes: 40101002

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Pneumopatias obstrutivas. 3. Tratamento farmacológico. 4. Adesão à medicação. 5. Comorbidade.

Palavras-chave: Comorbidade; DPOC; Tratamento farmacológico.

Marcelo Alvares Dainesi

**Avaliação das associações entre tratamento farmacológico e
diferentes classes de comorbidades em pacientes com Doença
Pulmonar Obstrutiva Crônica**

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

Orientador: Profa. Dra. Renata Ferrari Castan

Comissão examinadora

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Botucatu, _____ de Abril de 2021.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Rubens e Janete, que são referência para minha vida, pleno sinônimo de amor, compreensão, dedicação e pelos perfeitos exemplos que sempre me transmitiram e esforços para a realização dos meus sonhos.

À minha esposa, Isabelle, companheira em todos os momentos de minha vida e apoiadora de todos os desafios que enfrento.

Às minhas filhas, Lígia e Alice, por serem minha conquista de vida e por amá-las incondicionalmente.

Ao meu irmão Eduardo e sua esposa Márcia pelo apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu e Hospital Estadual de Bauru que gentilmente, aceitaram participar deste estudo, pois sem eles a concretização deste seria impossível.

À Profa. Dra. Renata Ferrari Castan, minha orientadora, pela oportunidade, confiança, amizade, apoio, exemplo como profissional, auxílio na elaboração e na realização deste estudo sempre com muita competência e paciência.

À minha coorientadora Profa. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto, por acreditar em mim e no meu trabalho e pelos ensinamentos transmitidos.

À Profa. Dra. Roberta Munhoz Manzano pela colaboração tão importante neste estudo e a todos os seus alunos que auxiliaram na avaliação dos pacientes no Hospital Estadual de Bauru.

À Profa. Dra. Karla Panice Pedro pelo auxílio ao meu estudo nas avaliações dos pacientes.

A Deus, por estar sempre ao meu lado em todos os momentos, norteando minha vida plenamente.

RESUMO

DAINESI, M. A. Avaliação das associações entre tratamento farmacológico e diferentes classes de comorbidades em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021. 80 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é a terceira principal causa de morte no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde. O tratamento farmacológico adequado é importante para seu controle, melhora dos sintomas, diminuição de exacerbações, minimizando a perda progressiva da função pulmonar e diminuindo a mortalidade. Não há muitos dados na literatura avaliando as associações dos fármacos respiratórios às comorbidades e seus desfechos clínicos. **Objetivo:** Avaliar o tratamento farmacológico respiratório em diferentes comorbidades de pacientes com DPOC. **Métodos:** Foram avaliados 313 pacientes com DPOC de acordo com a classificação GOLD 2020. Foram submetidos à avaliação inicial composta por identificação pessoal, comorbidades associadas, índice de massa corpórea, fármacos atuais, história tabágica, oximetria de pulso e histórico de exacerbações/hospitalizações no último ano. Foram realizados exames de espirometria, hemograma, teste de caminhada de seis minutos, questionários de qualidade de vida, avaliação da dispneia, índice de comorbidades e escala hospitalar de ansiedade e depressão. **Resultados:** Pacientes com comorbidades metabólicas fazem maior uso de monoterapia e menor uso de terapia tripla do que pacientes sem estas comorbidades. Neutrófilos e eosinófilos estavam aumentados em pacientes com comorbidades cardiovasculares e metabólicas. O Índice COTE demonstrou maior risco de morte em pacientes com comorbidades cardiovasculares e menor em pacientes com comorbidades psiquiátricas. **Conclusão:** Pacientes com DPOC, com comorbidades metabólicas, fazem maior uso de monoterapia e menor uso de terapia tripla, comparados às demais comorbidades. Destacamos também aumento significativo de neutrófilos e eosinófilos em algumas comorbidades, como cardiovasculares e metabólicas, quando associadas à DPOC.

Palavras-chave: DPOC; Comorbidade; Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

DAINESI, M. A. Evaluation of the associations between pharmacological treatment and different classes of comorbidities in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. 80 f. Thesis (Master's in Pathophysiology in Clinical Medicine) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is the third leading cause of death in the world, according to the World Health Organization. Adequate pharmacological treatment is important for its control, improvement of symptoms, reduction of exacerbations, minimizing progressive loss of lung function and decreasing mortality. There is not much data in the literature evaluating the associations of respiratory drugs with comorbidities and their clinical outcomes. **Objective:** To evaluate respiratory pharmacological treatment in different comorbidities of patients with COPD. **Methods:** We evaluated 313 patients with COPD according to the GOLD 2020 classification. They were submitted to initial evaluation composed of personal identification, associated comorbidities, body mass index, current drugs, smoking history, pulse oximetry and history of exacerbations/hospitalizations in the last year. Spirometry, blood count, six-minute walk test, quality of life questionnaires, dyspnea assessment, comorbidity index and hospital anxiety and depression scale were performed. **Results:** Patients with metabolic comorbidities make greater use of monotherapy and less use of triple therapy than patients without these comorbidities. Neutrophils and eosinophils were increased in patients with cardiovascular and metabolic comorbidities. The COTE Index showed a higher risk of death in patients with cardiovascular comorbidities and lower in patients with psychiatric comorbidities. **Conclusion:** Patients with COPD, with metabolic comorbidities, make greater use of monotherapy and less use of triple therapy, compared to other comorbidities. We also highlight a significant increase in neutrophils and eosinophils in some comorbidities, such as cardiovascular and metabolic, when associated with COPD.

Key Word: COPD; Comorbidities; Pharmacological Treatment.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma dos pacientes	28
FIGURA 2. Média de idade entre os grupos de comorbidades	29
FIGURA 3. Frequência de homens e mulheres em cada grupo	30
FIGURA 4. Média de carga tabágica entre os grupos	30
FIGURA 5. Quantidade de ex-tabagistas entre os grupos	31
FIGURA 6. Frequência das classes GOLD entre os pacientes	31
FIGURA 7. Frequência de comorbidades e suas associações	32
FIGURA 8. Valores médios de CVF (%) entre os grupos	33
FIGURA 9. Valores médios de VEF ₁ (%) entre os grupos	34
FIGURA 10. Razão de VEF ₁ e CVF entre os grupos	34
FIGURA 11. Valores médios do IMC entre os grupos	35
FIGURA 12. Dupla broncodilatação (LABA e LAMA) e grupos	36
FIGURA 13. Terapia combinada (LABA e ICS) e grupos	37
FIGURA 14. Terapia Tripla (LABA, LAMA e ICS) e grupos	38
FIGURA 15. Terapia Tripla (comorbidades metabólicas)	38
FIGURA 16. Monoterapia (LABA ou LAMA) e grupos	39
FIGURA 17. Monoterapia (comorbidades metabólicas)	39
FIGURA 18. Valores médios de neutrófilos absolutos (μL)	40
FIGURA 19. Valores médios de Eosinófilos/absolutos	41
FIGURA 20. Valores médios de Eosinófilos/porcentagem	42
FIGURA 21. Número de exacerbações entre os grupos	42

FIGURA 22. Número de hospitalizações entre os grupos	43
FIGURA 23. Valores médios do Índice de Charlson	44
FIGURA 24. Valores médios do Índice COTE	45
FIGURA 25. Valores médios (%) do domínio sintoma do SGRQ	46
FIGURA 26. Valores médios do TC6 entre os grupos	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Comorbidades e quantidade de pacientes	32
TABELA 2. Índice de massa corporal entre os grupos	35
TABELA 3. Índice de Charlson entre os grupos	43
TABELA 4. Índice COTE entre os grupos	45

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
®	Marca registrada
µL	Microlitro
µg	Micrograma
cm	Centímetro
m	Metro
Kg	Quilograma
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
OMS	Organização Mundial de Saúde
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DAC	Doença Arterial Coronariana
SM	Síndrome Metabólica
COTE	<i>(CO-morbidity TEst)</i> - Teste de Comorbidades
BODE	<i>(Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity)</i> – Grau de Mortalidade
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
UNESP	Universidade do Estado de São Paulo
HEB	Hospital Estadual de Bauru
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

CVF	Capacidade Vital Forçada
BDI	(<i>Baseline Dyspnea Index</i>) - Índice de Dispneia Basal
mMRC	<i>Medical Research Center</i> modificado
SGRQ	Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital <i>Saint George</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
HADS	Escala hospitalar de Ansiedade e Depressão
TC6	Teste de Caminhada de 6 minutos
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
SpO ₂	Saturação Parcial de Oxigênio
USA	<i>United State of America</i>
FR	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
L	Litro
Min	Minuto
O ₂	Gás Oxigênio
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
AVD	Atividade de Vida Diária
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AVE	Acidente Vascular Encefálico
IC	Insuficiência Coronariana
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LABA	β ₂ agonistas de Longa Duração

LAMA	Anticolinérgicos de Longa Duração
ICS	Corticosteroide Inalatório sistêmico
DAC	Doença Arterial Coronariana

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	56
ANEXO 2. Ficha de Avaliação	57
ANEXO 3. Questionário da Qualidade de Vida na Doença Respiratória	61
ANEXO 4. Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão	69
ANEXO 5. CAT – COPD <i>Assessment Test</i>	70
ANEXO 6. Escala de Dispneia do <i>Medical Research Center</i> modificado (mMRC)	71
ANEXO 7. Índice Basal de Dispneia (<i>Baseline Dyspnea Index</i> - BDI)	73
ANEXO 8. Índice de Charlson	74
ANEXO 9. Índice BODE	76
ANEXO 10. COTE	76
ANEXO 11. Avaliação Laboratorial	77
ANEXO 12. Histórico de Exacerbações/Hospitalizações	77

Sumário

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Principal	21
2.2 Objetivos Secundários	21
3. MÉTODOS	21
3.1 Casuística	21
3.2 Critérios de Inclusão	22
3.3 Critérios de Exclusão	22
3.4 Delineamento	22
3.5 Instrumentos	23
3.6 Estatística	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÕES	52
7. REFERÊNCIAS	53
8. ANEXOS	56

1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) representa um importante desafio à saúde pública e é uma das principais causas de morbidade crônica e mortalidade em todo o mundo. A DPOC é atualmente a terceira principal causa de morte no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde¹. Globalmente, a carga da DPOC deve aumentar nas próximas décadas devido à exposição contínua aos fatores de risco da DPOC e ao envelhecimento da população, de acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2020)². Os sintomas respiratórios como dispneia, tosse crônica e produção de escarro são característicos da doença e podem ser mais perturbadores durante a noite e pela manhã, o que contribui para piora do sono, limitação das atividades durante o dia e declínio da qualidade de vida^{3,4}. Outra característica da doença é o processo inflamatório que está relacionado com a destruição do parênquima pulmonar e as modificações das vias aéreas, diminuição da elasticidade pulmonar pela ação da elastase, alteração da relação ventilação-perfusão e hiperinsuflação pulmonar⁵.

Além da obstrução ao fluxo aéreo, os indivíduos com DPOC apresentam manifestações sistêmicas possivelmente associadas ao processo inflamatório sistêmico, como alterações na composição corporal (índice de massa corpórea – IMC), depleção musculoesquelética, redução de função muscular respiratória e periférica e intolerância ao exercício^{6,7}. Todas essas manifestações sistêmicas podem se apresentar de forma variável em cada paciente e nas formas mais graves são associadas com piores prognósticos⁷.

A inclusão da composição corporal na avaliação nutricional tem auxiliado na melhor compreensão da fisiopatologia sistêmica da DPOC e o potencial nutricional requerido para o manejo dos pacientes. Embora inicialmente seja considerado um indicador da progressão inevitável da doença, os estudos atuais evidenciam que a perda de peso não intencional não é um mecanismo adaptativo do aumento da taxa metabólica na DPOC¹². No entanto, há várias apresentações nutricionais e a estratificação dos pacientes de acordo com fenótipos metabólicos específicos é requerida no sentido de desenvolver estratégias de prevenção e intervenção mais efetivas. Definições claras e

valores de referência para fenótipos que atuam como preditores de resultado e resposta ao tratamento estão sendo desenvolvidos na última década¹³. Essas condições refletem a complexa interação entre os efeitos da genética, estilo de vida e fatores desencadeantes da doença no músculo, osso e tecido adiposo. Numerosos estudos enfocam nos fenótipos metabólicos individuais como alvo de intervenção^{13,14}. Além disso, a dificuldade na mastigação e deglutição decorrentes da dispneia, tosse, secreção e fadiga são os principais fatores decorrentes da ingestão inadequada de alimentos em pacientes com DPOC¹⁵. Já o gasto energético aumentado destes pacientes pode estar associado ao aumento do trabalho dos músculos respiratórios, que gera maior demanda de oxigênio^{16,17}.

A disfunção muscular periférica é a maior manifestação sistêmica da DPOC e as mudanças estruturais das fibras musculares, envolvidas nesta disfunção, ocorrem principalmente pelo descondicionamento físico, mas vários mecanismos relacionados à DPOC como inflamação sistêmica, estresse oxidativo, hipoxemia e má nutrição também contribuem para a disfunção muscular nestes pacientes⁸. A depleção da massa muscular ocasionada por estas mudanças estruturais dos músculos periféricos, especialmente observadas em membros inferiores, geram diminuição na tolerância ao exercício, redução na qualidade do movimento, aumento da dispneia e da mortalidade⁸⁻¹⁰. A musculatura de membros superiores, apesar de não apresentar mesmo nível de redução de massa muscular em indivíduos com DPOC, impõe certas limitações aos pacientes principalmente no que se refere a atividades realizadas com os braços acima da linha dos ombros⁹⁻¹¹.

Além das manifestações sistêmicas reportadas previamente, pacientes com DPOC apresentam elevada proporção de comorbidades associadas, sendo que 94% dos pacientes apresentam pelo menos uma comorbidade e até 46% apresentam três ou mais^{18,19}. Além disso, até dois terços desses pacientes morrem de causas não pulmonares²⁰, sendo as doenças cardiovasculares as maiores responsáveis por estas mortes. Metanálise mostrou que pacientes com DPOC apresentam, em média, duas vezes mais risco para terem qualquer tipo de doença cardiovascular, e em média maior risco para apresentarem concomitantemente fatores de risco relacionados com doenças cardiovasculares como HAS (hipertensão arterial sistêmica), Diabetes

Mellitus (DM), obesidade e dislipidemia²¹. A HAS é a comorbidade mais frequentemente observada, o que causa implicações negativas para o desfecho clínico. Como consequência da HAS, a disfunção diastólica está associada com a intolerância ao exercício e piora da dispneia, o que aumenta o risco de exacerbações e hospitalizações^{22,23}.

A doença arterial coronariana (DAC) possui três vezes mais chances de ocorrer em pacientes com DPOC comparada à população geral. A associação de eventos cardiovasculares com DPOC pode ser explicada parcialmente pelo tabagismo, que é fator de risco também para a inflamação sistêmica, alteração do endotélio vascular e formação de aterosclerose²⁴⁻²⁷.

A DM também apresenta alta taxa de prevalência em pacientes com DPOC e corresponde a 30% das comorbidades associadas, sendo considerada fator importante para o prognóstico e tratamento da doença²⁸. A DM tipo 2 (DM2) está relacionada à presença de inflamação sistêmica e à HAS em 70% dos casos²⁹. Outro estudo mostrou que os indivíduos que desenvolveram DM2 em um período de acompanhamento de 5 anos, apresentaram queda acentuada na função pulmonar em comparação aos indivíduos não diabéticos³⁰.

Além da DM, outras doenças do metabolismo podem estar associadas à DPOC, como a síndrome metabólica (SM), definida por um conjunto de fatores de riscos como deposição central de gordura, triglicerídeos elevados, dislipidemia, HAS e DM. Essas características estão associadas ao sedentarismo e aumento do risco de eventos cardiovasculares³¹. Watz *et al.* em 2009³² mostraram que a SM foi prevalente em mais de 50% dos pacientes com DPOC, e esse fato pode estar associado com a baixa prática de atividade física nestes indivíduos, em decorrência da dispneia^{33,34}. O impacto da SM sobre a taxa de mortalidade associada à DPOC é desconhecida, porém Tanni *et al.*³¹, que avaliaram o risco de mortalidade na presença de SM associada à DPOC, identificaram que os valores mais elevados de triglicerídeos se associaram com um risco maior de mortalidade independente da presença de SM.

Outra comorbidade associada à DPOC é o comprometimento da saúde mental como ansiedade e depressão, que também apresentam impactos importantes na doença, como a perda da independência, maior sensação de dispneia e aumento da incapacidade que agravam os sintomas respiratórios^{5,18}.

A hipoxemia, importante mecanismo fisiopatológico da DPOC, é também responsável pelas limitações físicas dos pacientes e conseqüentemente, favorece o surgimento dos quadros de ansiedade e depressão³⁵. O comprometimento da saúde mental está mais associado em pacientes jovens do sexo feminino com obstrução grave, com piora na qualidade de vida e aumento no risco de mortalidade^{2,36}.

A perda da massa óssea também se relaciona com a DPOC. A osteoporose apresenta associação com o baixo índice de massa corporal, tabagismo, alteração nutricional, atividade física limitada e uso frequente de corticosteroides³⁷. As fraturas ósseas em decorrência à osteoporose ocorrem na maioria dos casos no colo do fêmur, vértebras e antebraço. O risco pode ser maior nos pacientes com mais de 50 anos, com prevalência de 40% a 50% em indivíduos do sexo feminino³⁸. Considerada uma comorbidade bastante prevalente na DPOC, a osteoporose corresponde de 4% a 59% de todos os casos³⁹. De fato, pacientes com fraturas relacionadas a osteoporose aumentam o risco de morte, tanto em relação ao procedimento cirúrgico imediato, como também após um ano de acompanhamento após cirurgia.

Outra associação bem estabelecida na literatura é a relação entre a DPOC e o câncer de pulmão. Dados indicam que o risco se torna maior com o avanço da idade e de acordo com a história tabágica ao longo da vida^{40,41}. O tabagismo é a principal causa de câncer de pulmão, sendo responsável por 80% dos casos nos homens e 45% nas mulheres⁴¹. A associação entre câncer de pulmão e DPOC foi descrita pela primeira vez por Skillrud *et al.*⁴² e Tockman⁴³, quando a taxa de mortalidade por câncer de pulmão em indivíduos com DPOC aumentou em 4 vezes, quando comparados aos não tabagistas. De fato, estudo de modelagem que utilizou dados longitudinais corrobora com estas informações⁴⁴.

Para tantas comorbidades relacionadas e prevalentes na DPOC, escores de comorbidades específicos para a doença são utilizados como ferramenta. O Teste de Comorbidades, COTE (*CO-morbidity TEst*) quantifica por meio de escores as associações que as diversas comorbidades relacionadas à DPOC apresentam com o risco de mortalidade. O somatório destes escores tem como objetivo quantificar o risco de morte dos pacientes com DPOC em relação às comorbidades, individualmente ou um conjunto delas⁴⁵. Torres *et al.*, 2014⁴⁶, compararam o valor prognóstico do sistema

multidimensional para estudo das comorbidades em pacientes com DPOC de acordo com GOLD (GOLD ABCD), com o índice BODE (sistema utilizado como preditor do risco de mortalidade), e adicionalmente, avaliaram o poder de complementação do COTE ao BODE. Estes estudos mostraram que o índice BODE foi o melhor preditor de sobrevida comparado as categorias ABCD do GOLD, e ainda, que o índice COTE melhorou significativamente o poder de predição quando utilizado como complemento ao BODE⁴⁶. No mesmo sentido, estudo recente para determinar a associação de comorbidades específicas da DPOC com a gravidade da doença mostrou que as proporções de pacientes com duas comorbidades foram significativamente maiores nos pacientes classificados com GOLD B (50,4%) e D (53,1%) do que os pacientes com GOLD A (35,4%) e C (34,3%). Além disso, em análise de *cluster*, estudo indicou cinco tipos de fenótipos (perfil cardíaco; poucas comorbidades; síndrome metabólica; apneia, ansiedade e depressão; desnutrição, osteoporose e bronquiectasias) mais prevalentes e identificou associação entre os *clusters* e a sintomatologia das categorias B e D do GOLD⁴⁷.

Os objetivos do tratamento farmacológico em indivíduos com DPOC visam reduzir sintomas como dispneia e tosse, melhorar o estado geral de saúde e a tolerância ao exercício, retardar a progressão da doença, prevenir e/ou diminuir a ocorrência de exacerbações e hospitalizações e reduzir a mortalidade⁴⁸. De acordo com consenso sobre recomendações para o tratamento farmacológico, a escolha da terapia mais apropriada deve levar em consideração a intensidade dos sintomas, a frequência e intensidade das exacerbações, os efeitos adversos, as comorbidades, as alterações cognitivas, a adaptação com o dispositivo, a disponibilidade das medicações e seu custo⁴⁸. Os fármacos mais estudados na literatura são anticolinérgicos de longa duração, a combinação β_2 -agonistas de longa duração mais corticosteroides inalatórios e corticosteroides inalatórios isolados⁴⁹.

Estudos avaliaram a segurança dos fármacos no sentido de reduzir a frequência das exacerbações e hospitalizações em pacientes com DPOC e as associações entre as comorbidades, manifestações sistêmicas da doença e mortalidade^{45,50}. Entretanto, a literatura é escassa em relação a estudos que analisem as associações das estratégias farmacológicas com as diversas comorbidades e suas gravidades nas manifestações clínicas da DPOC. Neste contexto, justifica-se a necessidade de avaliar os diferentes tratamentos

farmacológicos nas diferentes comorbidades em pacientes com DPOC, e avaliar também as associações das comorbidades com desfechos clínicos como dispneia, qualidade de vida, capacidade funcional de exercício e frequência de exacerbações nesses pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar o tratamento farmacológico respiratório em diferentes comorbidades de pacientes com DPOC.

2.2 Objetivos Secundários

1- Avaliar as associações das comorbidades com os desfechos clínicos de dispneia, de qualidade de vida, na capacidade funcional de exercício e na frequência de exacerbação;

2- Avaliar as características clínicas de acordo com a(s) comorbidade(s) em pacientes com DPOC.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de estudo transversal em pacientes com DPOC, acompanhados nos serviços do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP) e do Hospital Estadual de Bauru (HEB).

Os pacientes foram incluídos no estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os pacientes foram avaliados em consultas no ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Botucatu e no Hospital Estadual de Bauru.

3.2 Critérios de Inclusão

O diagnóstico de DPOC foi realizado pela história clínica e exposição ao tabagismo pelo menos 10 anos-maço, confirmado pela espirometria pós-broncodilatador com relação Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) / Capacidade Vital Forçada (CVF) $< 0,70$.

Pacientes em todos os estadiamentos da DPOC de acordo com a classificação GOLD 2020 foram incluídos. Encontravam-se clinicamente estáveis, caracterizados pela ausência de exacerbação, nas últimas quatro semanas, e sem mudança no uso de fármacos para tratamento nos últimos três meses.

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que estivessem em uso sistêmico de corticosteroides nas últimas quatro semanas, diagnóstico de pneumonia e exacerbações de DPOC nas últimas quatro semanas, presença de tuberculose ativa e asma. Foram excluídos também os pacientes com neoplasias, exceto câncer de pele basocelular e espinocelular e aqueles que comprovadamente apresentaram remissão da doença nos últimos cinco anos. Além destes critérios, casos de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico nos últimos três meses foram excluídos da população do estudo.

3.4 Delineamento

Foi realizada avaliação contendo os seguintes dados: características demográficas, diagnóstico principal e doenças associadas, composição corpórea por meio do cálculo do IMC, história de tabagismo (ativo ou não e cálculo de anos-maço), uso de fármacos para tratamento da DPOC (broncodilatadores, corticoides inalatórios ou orais, antibióticos e oxigênio),

classificação da DPOC e história prévia de exacerbação da doença respiratória e hospitalização no último ano. Foram realizados em dias consecutivos a avaliação da Espirometria e Hemograma (Anexo 2). Foram aplicados os seguintes questionários: Índice de Dispneia Basal (do inglês *Baseline Dyspnea Index* - BDI), Índice Bode, *Medical Research Center* modificado (mMRC), Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital *Saint George* (SGRQ) e *COPD Assessment Test* (CAT), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Índice de Charlson e Teste de Comorbidades (COTE). O Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) foi realizado em todos os participantes da pesquisa. Os procedimentos e exames foram realizados no momento basal.

3.5 Instrumentos

3.5.1 Oximetria de pulso (Saturação Parcial de Oxigênio - SpO₂) e função pulmonar

A prova de função pulmonar foi realizada por meio da Espirometria pós-broncodilatador, em sistema computadorizado (*Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA*), de acordo com as normas da *American Thoracic Society* (ATS)⁵¹. Foram mensurados VEF₁, CVF e a relação VEF₁/CVF. As medidas foram realizadas antes e após inalação de quatro jatos de 100µg de fenoterol ou salbutamol, como medicação broncodilatadora. Os valores preditos foram utilizados para a população brasileira⁵².

A monitorização da SpO₂ foi realizada com oxímetro portátil Onyx (*Model 9500 Oximeter*; Nonin Medical Inc., Minneapolis, MN, USA) com o paciente em repouso respirando em ar ambiente.

3.5.2 Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

O TC6 foi realizado de acordo com as normas da ATS (2002)⁵³, com a finalidade de avaliar a distância percorrida pelo paciente sobre uma superfície plana e rígida, em um corredor de 30 metros de comprimento durante 6 minutos. Durante a realização do teste o profissional utilizou comandos de voz, com frases padronizadas a cada minuto. A SpO₂ dos pacientes foi monitorada durante todo o teste pelo oxímetro, o qual foi transportado pelo paciente em

uma mochila. A distância percorrida foi medida em metros. Foram realizados dois testes para minimizar o efeito aprendido do paciente e foi considerado intervalo de 30 minutos entre cada teste para recuperação do paciente. A distância percorrida foi considerada do segundo teste. Antes e após os testes, foi aplicada a escala modificada de BORG para quantificar de 0 a 10 o grau de dispneia e fadiga de membros inferiores relatada diretamente pelo paciente⁵⁴. Além disso, foi aferida a pressão arterial sistêmica (PAS), a frequência respiratória (FR) e a frequência cardíaca (FC).

Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentaram $SpO_2 < 85\%$ durante o teste foram suplementados com 1 L/min a mais de oxigênio (O_2) em relação a quantidade prescrita para o repouso pela equipe médica, de acordo com o consenso da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)⁵⁵. Neste caso, o fisioterapeuta caminhou ao lado do paciente levando o cilindro em carrinho portátil.

3.5.3 Medidas Antropométricas

As medidas antropométricas foram quantificadas por meio do peso corporal (kg) e estatura (cm), utilizando Balança Filizola®. O IMC foi obtido por meio da fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$. Durante a mensuração, os pacientes foram orientados a usar roupas leves e ficarem sem calçados nos pés.

3.5.4 Questionário do Hospital *Saint George* na Doença Respiratória – SGRQ e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – HADS

O SGRQ foi utilizado na versão validada para a língua e cultura brasileira para verificar o estado de saúde dos pacientes. O SGRQ é composto por três domínios: sintomas, relacionados ao desconforto causado por sintomas respiratórios; impacto, que verifica o impacto global nas atividades de vida e no bem-estar do paciente; atividades, que avalia as alterações da atividade física e o escore total correspondente à somatória dos três domínios. O escore de cada domínio e o escore total varia de 0 a 100 pontos, onde a pontuação zero corresponde a ausência de disfunção e a pontuação 100 corresponde a disfunção máxima. Os resultados são expressos em

porcentagem, sendo que modificações acima de 4% mostram diferença clinicamente significativa para cada domínio⁵⁶ (Anexo 3).

A HADS tem como objetivo identificar sintomas de ansiedade e de depressão em pacientes de hospitais clínicos não-psiquiátricos, e posteriormente, pode ser utilizada em outros tipos de pacientes (pacientes não-internados e em indivíduos sem doença). Previne a interferência dos distúrbios somáticos na pontuação da escala excluindo todos os sintomas de ansiedade ou de depressão relacionados com doenças físicas. A HADS é composta de 14 itens, sendo sete itens voltados para a avaliação da ansiedade (HADS-A) e sete para a avaliação de depressão (HADS-D). A pontuação de cada item varia de zero a três, com pontuação máxima de 21 pontos para cada escala. Foram adotados os pontos de cortes recomendados por Zigmond e Snaith que são utilizados para as duas subescalas (HAD-ansiedade e HAD-depressão): sem ansiedade de 0 a 8, com ansiedade ≥ 9 ⁵⁷ (Anexo 4).

3.5.5 Questionário *COPD Assessment Test – CAT, Medical Research Center* modificado – mMRC e *Baseline Dyspnea Index - BDI*

Também foi utilizado o questionário CAT na versão em português. O CAT é um instrumento curto e simples para quantificar o impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica rotineira, auxiliar na avaliação do estado de saúde e facilitar a comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde. É composto por oito itens (tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia). Escolhe-se uma opção de resposta para cada item, a pontuação varia de zero a cinco. Após, soma-se a pontuação de todas as respostas, e assim, avalia-se o impacto clínico da DPOC: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave^{58,59} (Anexo 5).

O mMRC apresenta boa relação com a progressão da doença, pois é composta por 5 itens que gradua a dispneia de 0 a 4 em relação à realização das atividades de vida diária (AVD). Quanto maior a pontuação maior a gravidade da dispneia⁶⁰ (Anexo 6).

Outra escala utilizada foi a versão traduzida para a língua e cultura brasileiras do BDI⁶¹. Esta escala contempla três componentes que avaliam

aspectos importante para avaliação da dispneia. No primeiro, é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear dispneia, no segundo, a intensidade de esforço que induz a dispneia, e por fim, o prejuízo funcional que a dispneia causa ao paciente. O escore total pode ser obtido somando-se os escores dos três domínios (0 a 12). Quanto menor a pontuação maior a gravidade da dispneia (Anexo 7).

3.5.6 Índice de Charlson, Índice Bode, Índice COTE, Classes de Comorbidades e Classes Farmacológicas

A presença de comorbidades foi avaliada pelo Índice de Charlson⁶². Este índice foi desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, combinando a idade com as doenças associadas. Cada doença tem uma pontuação específica, proporcional à gravidade. Pontuação um é atribuída a infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa gástrica, hepatopatia leve e diabetes. Pontuação dois é atribuída à diabetes com lesão de órgão alvo, hemiplegia, doença renal e doenças malignas, incluindo leucemia e linfoma. Pontuação três é atribuída para hepatopatia moderada a grave, enquanto AIDS e tumor sólido metastático recebem pontuação seis. Para cada década de vida acima dos 40 anos, adiciona-se um ponto ao risco. Quanto maior pontuação, maior grau de comorbidades (Anexo 8).

O Índice Bode⁶³ é estratificado em classes: **1** (escore 0 a 2); **2** (escore 3 e 4); **3** (escore 5 e 6) e **4** (escore 7 a 10). Quanto maior a classe, maior o risco de mortalidade (Anexo 9).

O Índice COTE⁴⁵ trata-se de um teste de comorbidade, para avaliar o prognóstico do paciente com DPOC (Anexo 10). De acordo com o Índice COTE, pontuação ≥ 4 indica alta probabilidade de morte. Este índice inclui: câncer de pulmão esôfago ou mama (6 pontos), ansiedade (6 pontos), outros tipos de câncer (2 pontos), cirrose hepática (2 pontos), fibrilação atrial (2 pontos), diabetes (2 pontos), fibrose pulmonar (2 pontos), insuficiência cardíaca (1 ponto), úlcera gástrica ou duodenal (1 ponto) e enfermidade coronariana (1 ponto).

Além dos índices acima, todas as comorbidades foram categorizadas separadamente de acordo com os sistemas que apresentam associação independente com risco de morte, sendo elas: cardiovasculares (HAS, Acidente Vascular Encefálico - AVE, arritmias, Insuficiência Coronariana – IC e Insuficiência Cardíaca Congestiva - ICC), metabólicas (DM, Dislipidemias, Hipotireoidismo e Osteoporose) e psiquiátricas (Ansiedade, Depressão, Etilismo e outras drogas)⁶⁴.

Foram avaliadas as classes dos fármacos que os pacientes estavam em uso como terapia otimizada para tratamento da DPOC, conforme as diretrizes atualizadas², sendo elas: β_2 agonistas de longa duração (LABA), anticolinérgicos de longa duração (LAMA), corticosteroides inaláveis (ICS) e suas associações.

3.5.7 Hemograma, Exacerbações e Hospitalizações

Todos os pacientes realizaram coleta de sangue periférico, em jejum de 12 horas, no período da manhã. Foi avaliado o hemograma completo (Anexo 11) com avaliação de Neutrófilos (relativos e absolutos), Linfócitos (relativos e absolutos), Eosinófilos (relativos e absolutos) e a razão Neutrófilos/Linfócitos. Os exames foram realizados de acordo com os critérios e métodos empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC-FMB/Botucatu e Hospital Estadual de Bauru (HEB).

Durante a avaliação dos pacientes, foram consideradas as exacerbações moderadas (necessidade de alteração na medicação de manutenção ou necessidade de introduzir o uso de corticoide e/ou antibiótico) e as exacerbações graves (necessidade de hospitalização). Estas informações foram coletadas no questionário aplicado aos pacientes (Anexo 12).

3.6 Estatística

A análise descritiva foi apresentada referente aos pacientes categorizados em diferentes grupos: pacientes com comorbidades cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas, combinadas (cardiovasculares e metabólicas; cardiovasculares e psiquiátricas; metabólicas e psiquiátricas),

pacientes que apresentavam todas as comorbidades e pacientes sem nenhuma comorbidade⁶⁴. 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 apresentadas em medianas e percentis (25-75).

A comparação entre os grupos em relação ao tratamento farmacológico foi realizada por meio do teste chi-quadrado. Para a comparação das características clínicas quantitativas entre os grupos foi realizada análise de variância (ANOVA) seguida de teste de *Tukey* para os dados com distribuição paramétrica ou *Kruskal-Wallis* seguido de teste de *Dunn* para dados com distribuição não paramétrica. Foi considerado significância de 5%⁶⁵. Foram utilizados os pacotes estatísticos IBM SPSS *Statistics 22* e *Sigma Plot 11.0*.

O cálculo do tamanho amostral baseou-se na análise de variância com diferença média entre os grupos, de acordo com dados reportados pelo grupo em estudos prévios em um único centro. Foi considerado a variação de variáveis clínicas como TC6 ($54,0 \pm 105,0m$) e qualidade de vida do SGRQ ($4,5 \pm 4,7\%$) com cinco grupos diferentes, 80% de poder, teste de hipótese bicaudal com $\alpha=0,05$. A estimativa do tamanho da amostra foi de 211 pacientes.

4. RESULTADOS

O tamanho amostral calculado foi de 211 pacientes, porém avaliamos 364 pacientes, dos quais 42 apresentaram asma e 9 apresentaram algum tipo de neoplasia (próstata, óssea, folicular e mama), sendo assim excluídos. Portanto, 313 pacientes com DPOC foram incluídos na análise final (Figura 1).

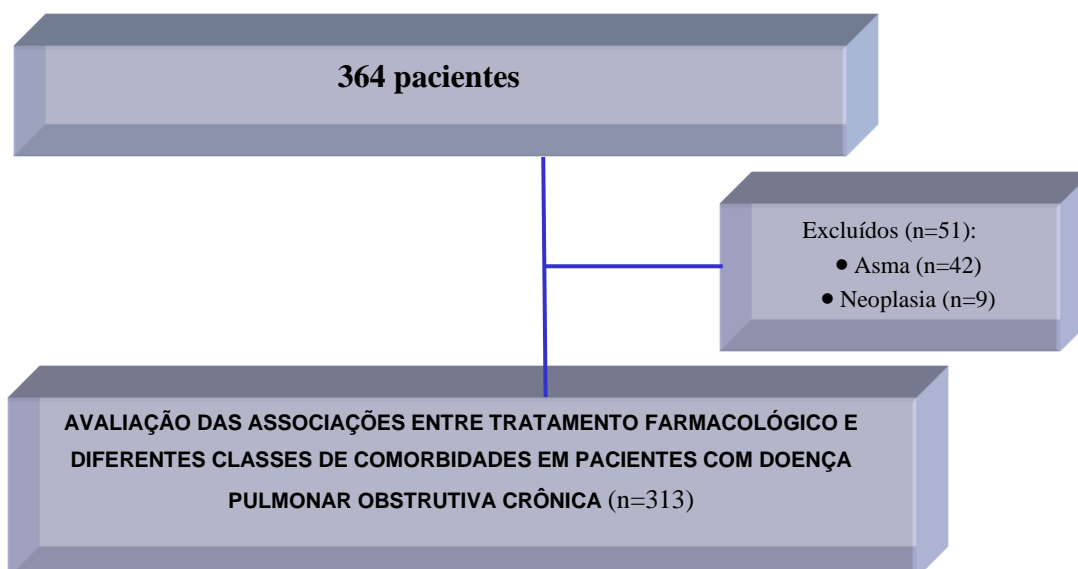


Figura 1. Fluxograma de acompanhamento dos pacientes.

As características gerais dos 313 pacientes foram: 56,5% homens, $VEF_1 = 46,3\% \pm 23,6\%$ e média de idade de $68,2 \pm 9,7$ anos. Além disso, apresentaram carga tabágica de $59,0 \pm 37,9$ anos-maço, sendo 107 pacientes (34,1%) fumantes ativos e 82 pacientes (26,2%) estavam em uso de terapia tripla (ICS, LABA e LAMA).

A idade foi diferente entre os grupos ($p = 0,019$), porém, segundo o teste *post-hoc* de *Tukey* e *Dunn*, não houve diferença estatística entre os grupos de comorbidades (Figura 2).

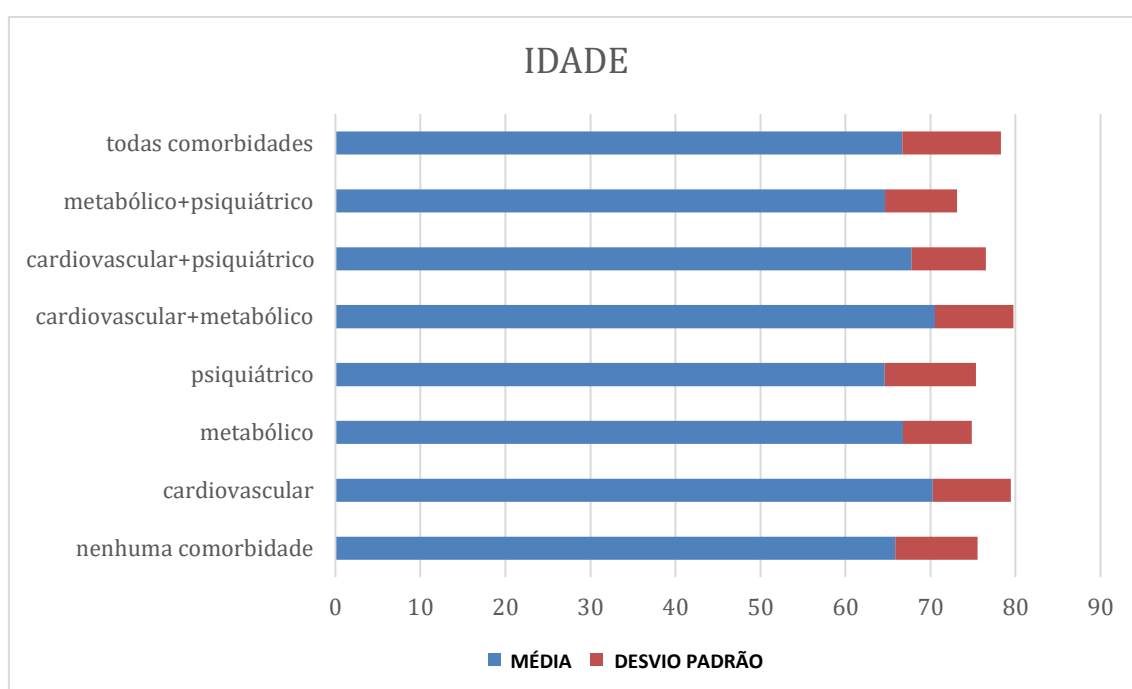


Figura 2. Média de idade entre os grupos de comorbidades estudados. Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

A frequência entre os sexos não apresentou diferença em relação às diferentes comorbidades ($p = 0,558$), conforme mostrado na Figura 3.

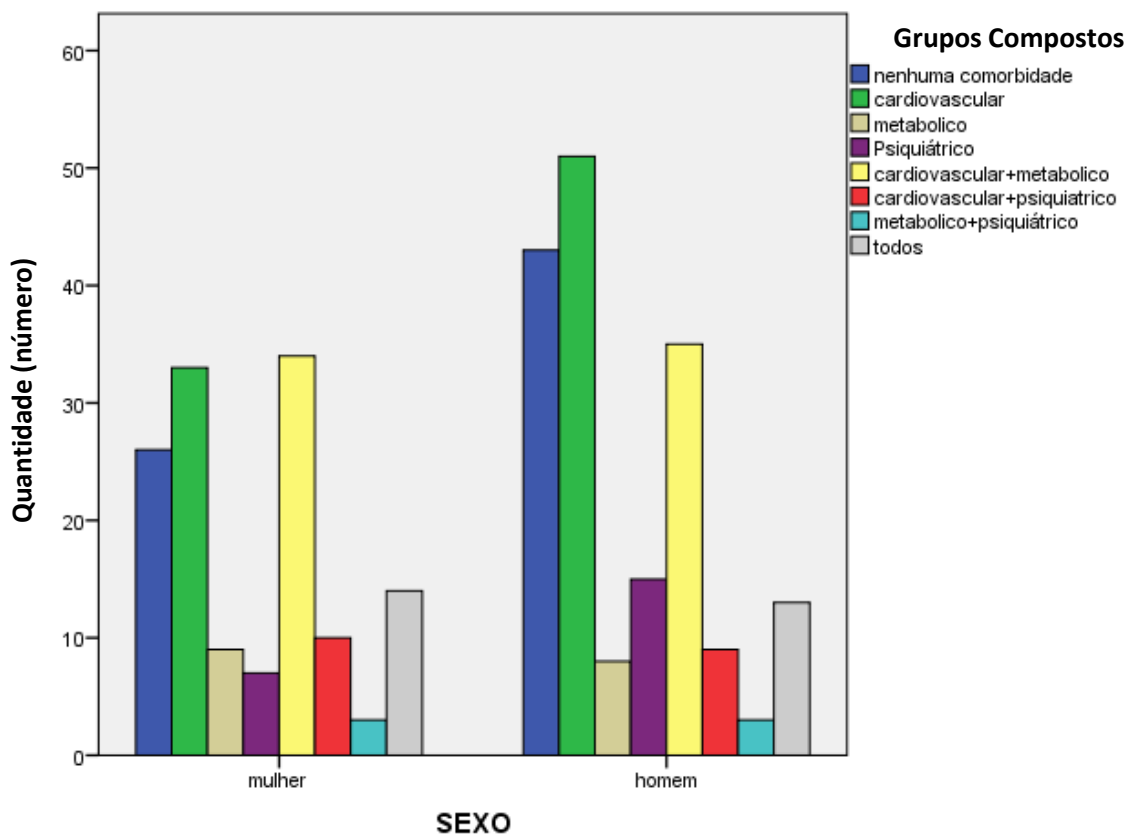


Figura 3. Frequência de homens e mulheres em cada grupo de comorbidades estudado.

Em relação à carga tabágica, não encontramos diferença estatística, bem como na avaliação de fumantes ativos entre os grupos estudados (Figuras 4 e 5).

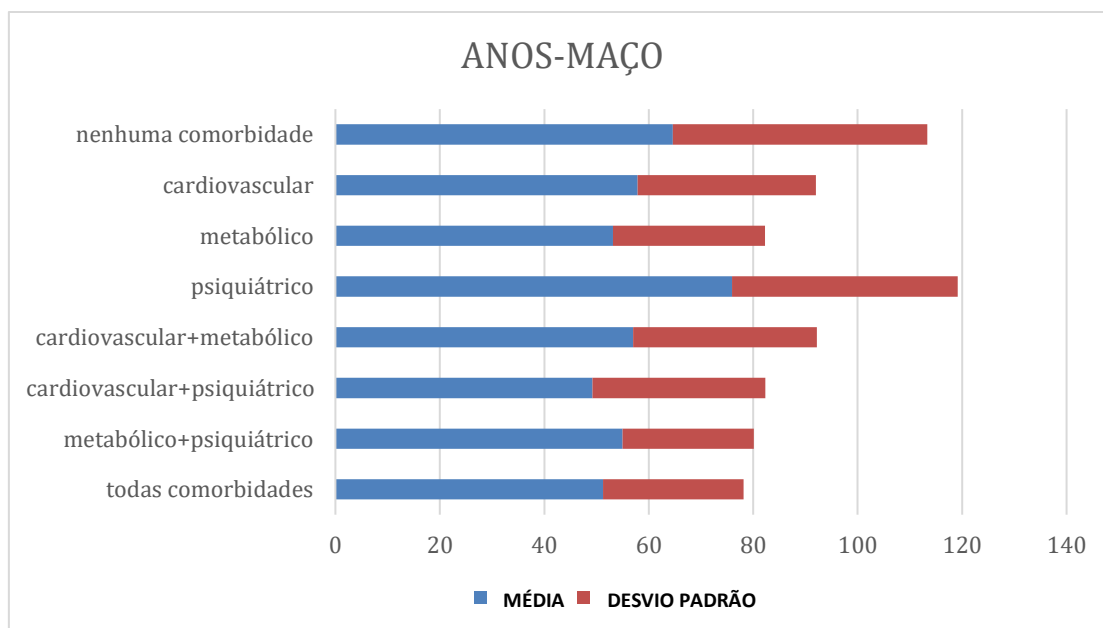
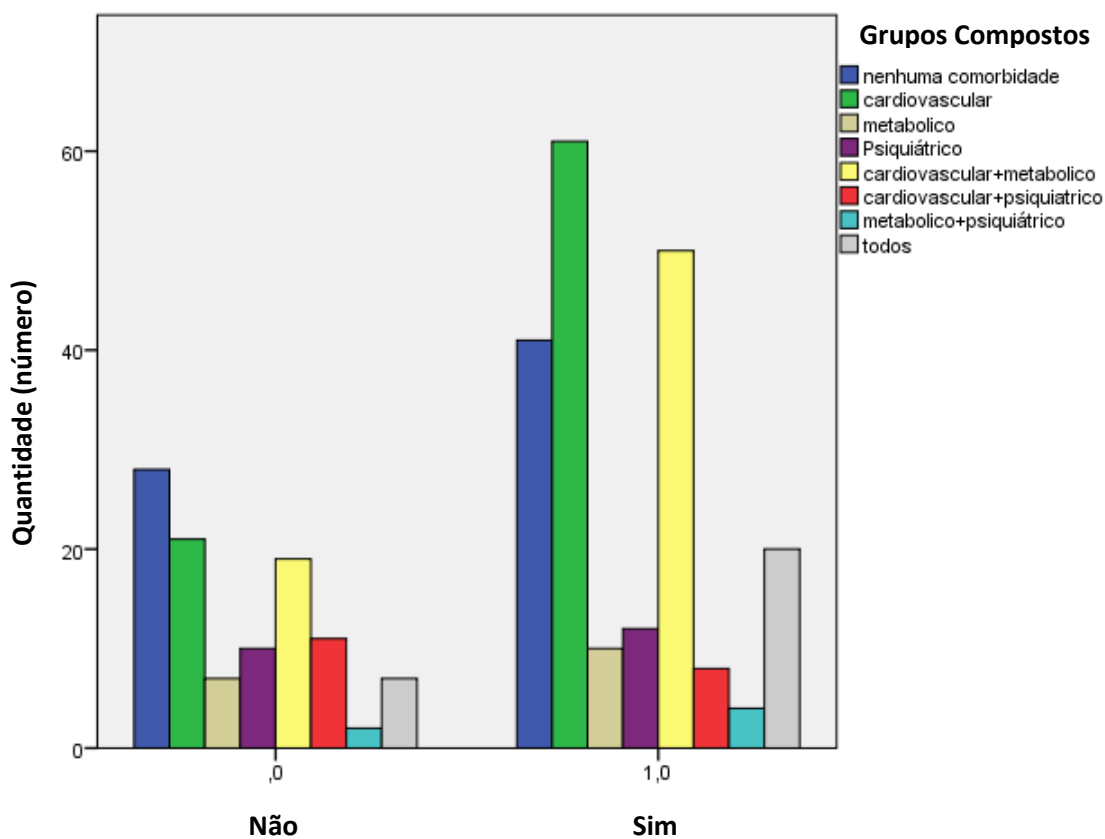


Figura 4. Média de carga tabágica entre os grupos de comorbidades. Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.



EX-TABAGISTAS

Figura 5. Quantidade de ex-tabagistas entre os grupos de comorbidades.

Na avaliação das classes GOLD (Figura 6), entre 311 pacientes, observamos 20,9 % como GOLD III B, 19,6 % como GOLD II B, 10,6 % como GOLD IV B e 10,0% como GOLD III D, representando mais da metade dos pacientes avaliados.

Quantidade GOLD/CLASSE

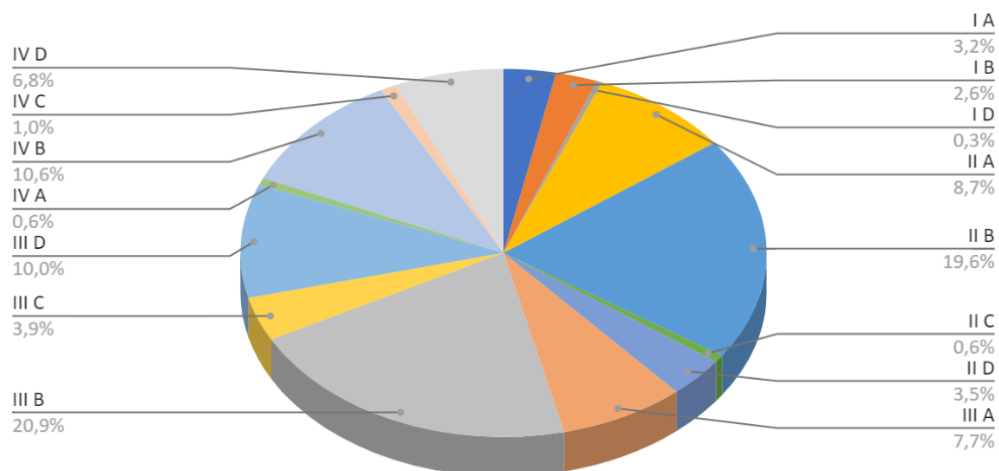


Figura 6. Frequência das classes GOLD entre os pacientes avaliados.

Entre os 313 pacientes incluídos, comorbidades cardiovasculares foram identificadas em 84 (26,8%) pacientes, metabólicas em 17 (5,4%), psiquiátricas em 22 (7%), cardiovasculares e metabólicas em 69 (22%), cardiovasculares e psiquiátricas em 19 (6,2%), metabólicas e psiquiátricas em 6 (1,9%), com todas as comorbidades em 27 (8,6%) e 69 (22%) pacientes não apresentaram nenhuma destas comorbidades (Figura 7).

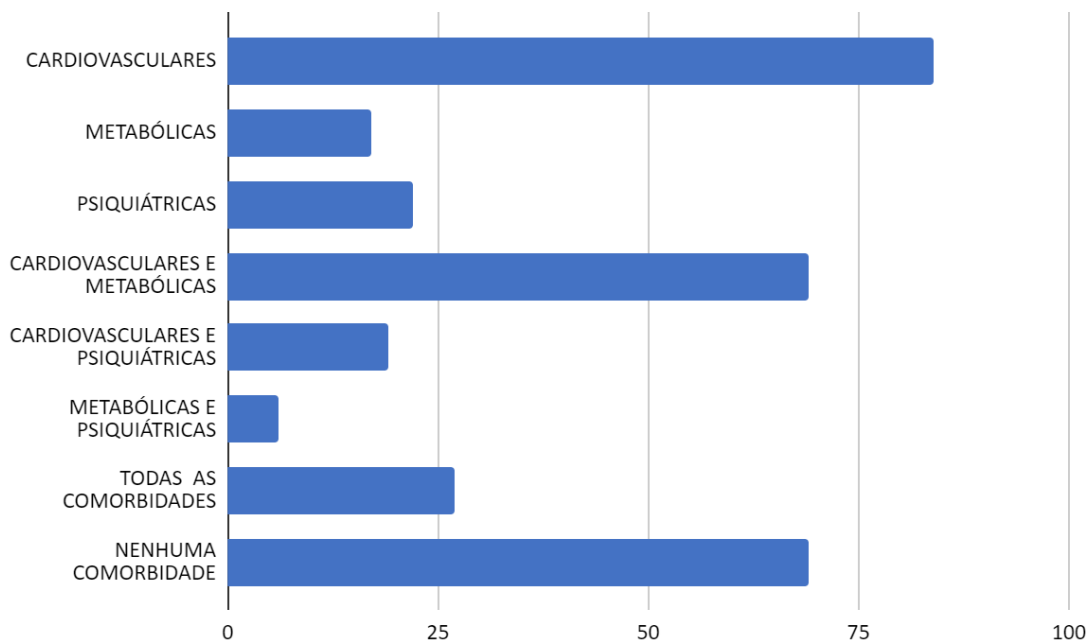


Figura 7. Frequência de comorbidades isoladas e suas associações.

De acordo com o prontuário médico, entre as comorbidades cardiovasculares, metabólicas e psiquiátricas, foram identificadas as descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Relação das comorbidades avaliadas e número de pacientes.

	Tipo	Pacientes
Cardiovasculares	HAS	117
	AVE	20
	Arritmias	7
	Insuficiência Coronariana	32
	ICC	43
Metabólicas	DM tipo 2	71
	Dislipidemias	69

	Osteoporose	7
	Hipotireoidismo	12
Psiquiátricas	Ansiedade	23
	Depressão	43
	Etilismo	25
	Outras drogas	2

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; AVE = Acidente Vascular Encefálico, ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva; DM = Diabetes *Mellitus*.

Em relação aos dados da espirometria dos pacientes, não encontramos diferença entre os grupos de comorbidades em CVF(L) ($p = 0,221$), CVF(%) ($p = 0,608$), VEF₁(L) ($p = 0,995$), VEF₁(%) ($p = 0,372$) e na variável VEF₁/CVF ($p = 0,189$). As variáveis em porcentagem e VEF₁/CVF estão reportadas abaixo (Figuras 8, 9 e 10).

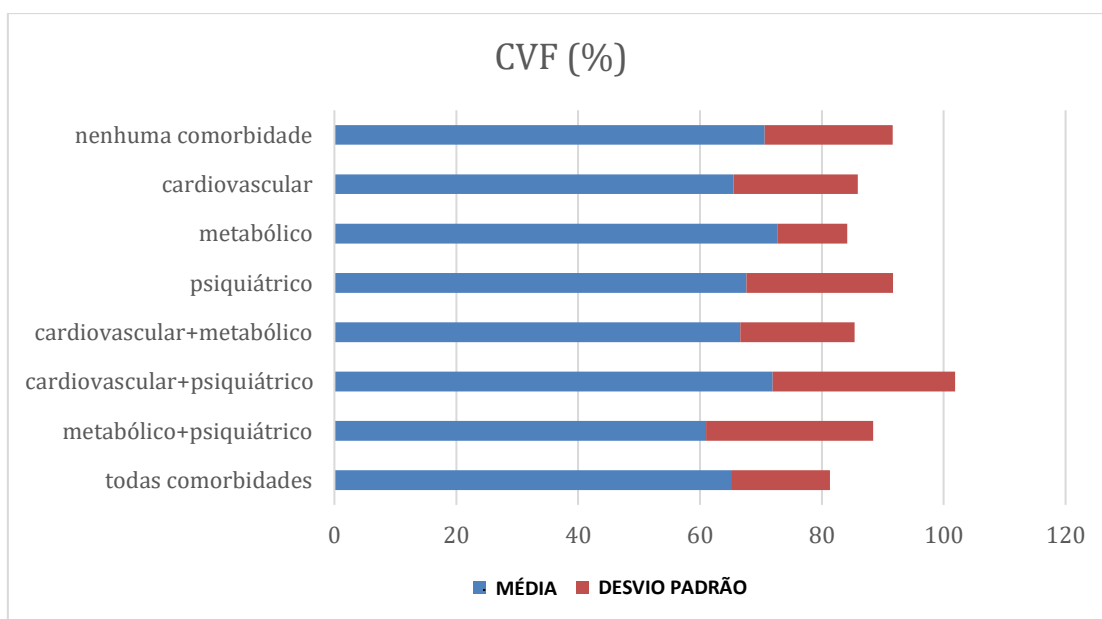


Figura 8. Valores médios de CVF (%) entre os grupos de comorbidades. ($p = 0,221$; CVF = Capacidade Vital Forçada). Teste qui-quadrado.

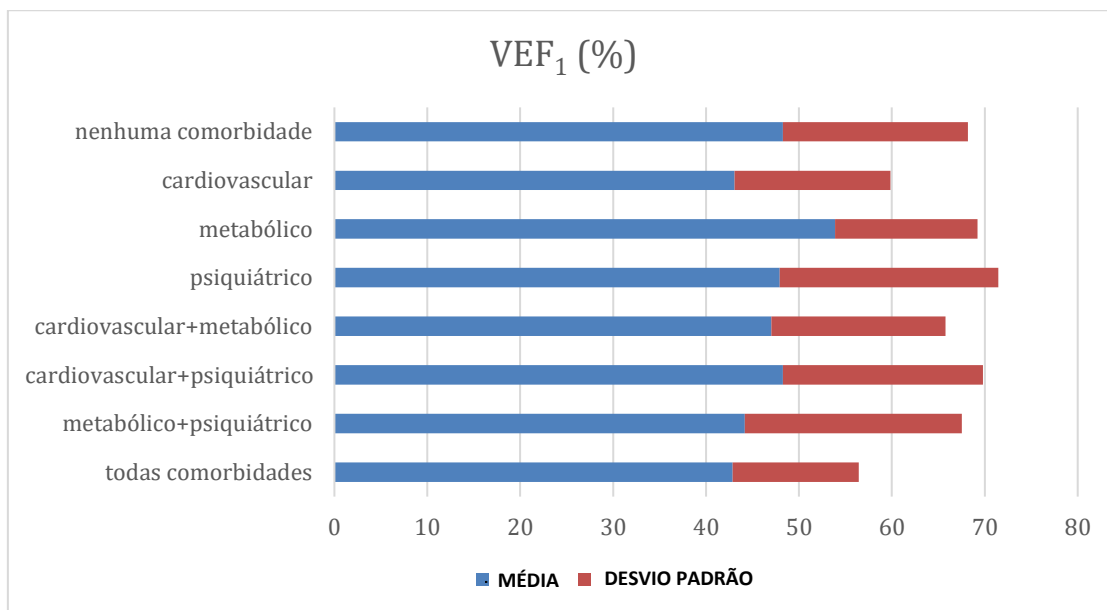


Figura 9. Valores médios de VEF₁ (%) entre os grupos de comorbidades. ($p = 0,372$; VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo). Teste qui-quadrado.

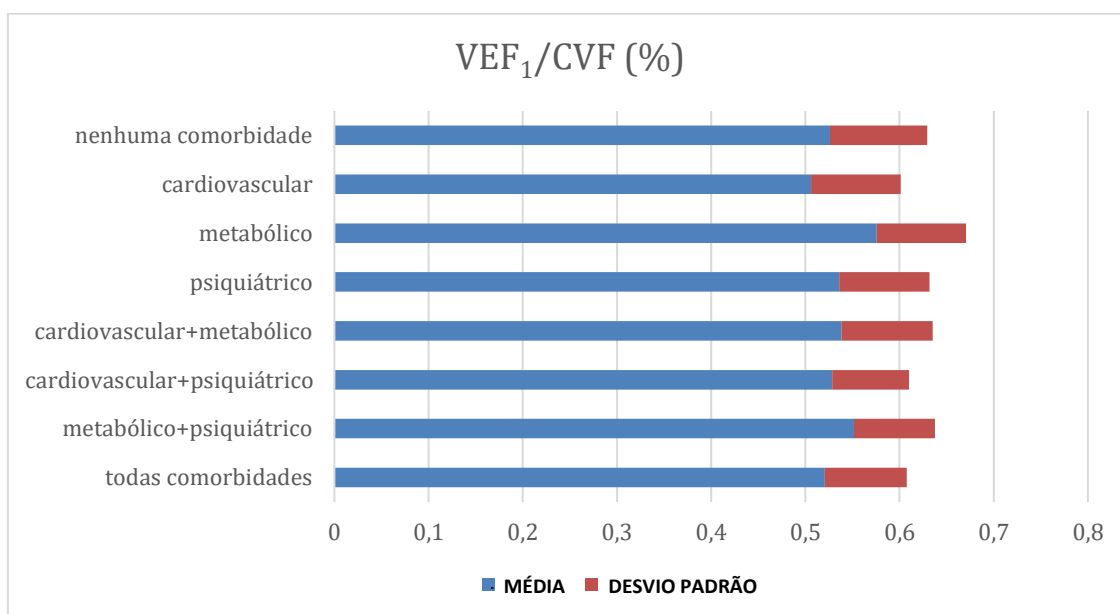


Figura 10. Razão de VEF₁ e CVF entre os grupos de comorbidades. ($p = 0,189$; CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo). Teste qui-quadrado.

Não identificamos diferença estatística na avaliação de SpO₂ ($p = 0,745$).

A avaliação do IMC dos pacientes apresentou diferença estatisticamente significativa e o teste *post-hoc* de Tukey (Tabela 2) demonstrou que pacientes

com nenhuma comorbidade apresentaram menor IMC quando comparados aos pacientes com comorbidades metabólicas, cardiovasculares/metabólicas e com todas as comorbidades. Pacientes com comorbidades cardiovasculares apresentaram menor IMC quando comparados aos pacientes com comorbidades metabólicas. Pacientes com comorbidades metabólicas apresentaram maior IMC quando comparados aos pacientes com comorbidades psiquiátricas e cardiovasculares/psiquiátricas (Figura 11).

Tabela 2. Índice de massa corpórea entre os grupos de comorbidades.

Índice de Massa corpórea		MÉDIA/DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Nenhuma comorbidade 22,8 ± 4,6	Metabólicas	30,3 ± 8,0	< 0,001
	Cardiovasculares/Metabólicas	26,4 ± 5,3	0,004
	Todas as comorbidades	26,7 ± 5,9	0,046
Cardiovasculares 25,3 ± 5,6	Metabólicas	30,3 ± 8,0	0,019
Metabólicas 30,3 ± 8,0	Psiquiátricas	23,4 ± 5,1	0,004
	Cardiovasculares/Psiquiátricas	24,5 ± 7,0	0,045

Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

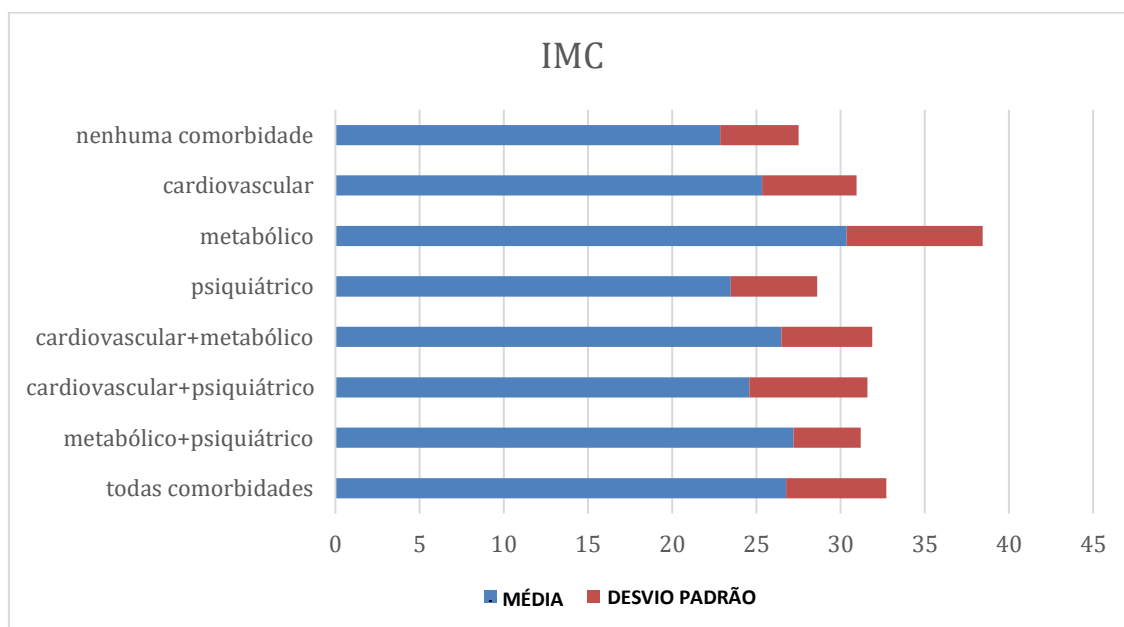


Figura 11. Valores médios do IMC entre os grupos de comorbidades. (IMC = índice de Massa Corpórea). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

Na avaliação das classes de fármacos e suas combinações, não identificamos diferença significativa entre os grupos de comorbidades em relação a Terapia Dupla (LABA + LAMA) (Figura 12), a Terapia Combinada (LABA + ICS) (Figura 13), a Terapia Tripla (LABA + LAMA + ICS) (Figura 14), porém notamos que pacientes com comorbidades metabólicas fazem menor uso da terapia tripla, em comparação aos pacientes sem comorbidades metabólicas, apresentando $p = 0,030$ (Figura 15).

Em relação aos pacientes em uso de Monoterapia (LABA ou LAMA), não houve diferença estatística entre os grupos de comorbidades (Figura 16), porém pacientes com comorbidades metabólicas fazem maior uso de monoterapia, quando comparados aos pacientes sem comorbidades metabólicas, apresentando $p = 0,001$ (Figura 17).

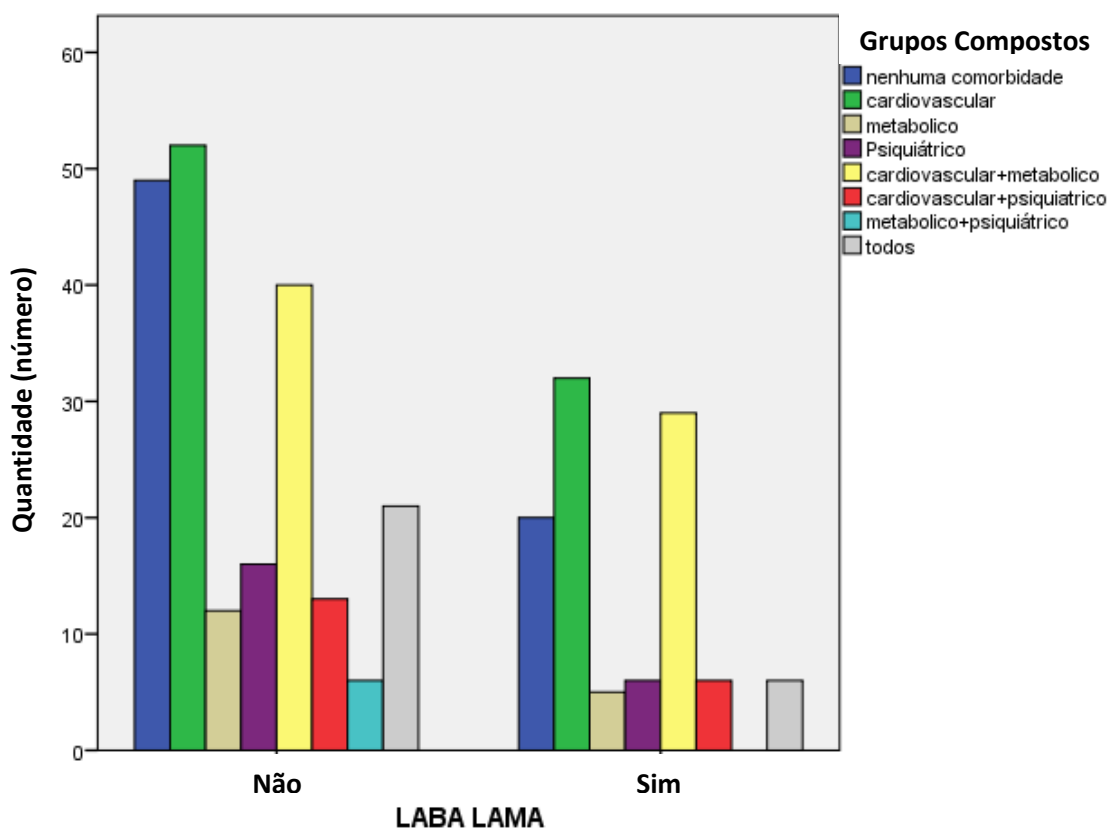


Figura 12. Terapia Dupla (LABA e LAMA) e grupos de comorbidades. ($p = 0,266$; LABA = β_2 -agonistas de longa duração; LAMA = anticolinérgicos de longa duração). Teste qui-quadrado.

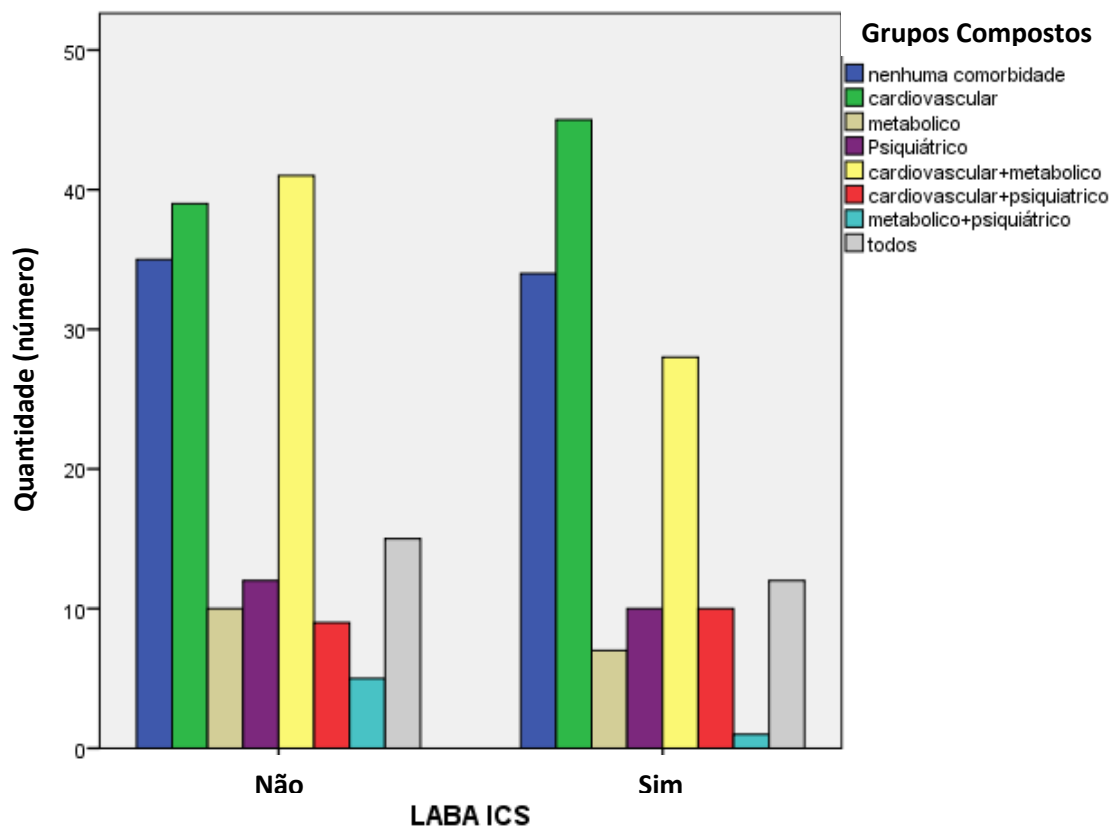


Figura 13. Terapia Combinada (LABA e ICS) e grupos de comorbidades. ($p = 0,596$; LABA = β_2 -agonistas de longa duração; ICS = corticosteroide inalatório sistêmico). Teste qui-quadrado.

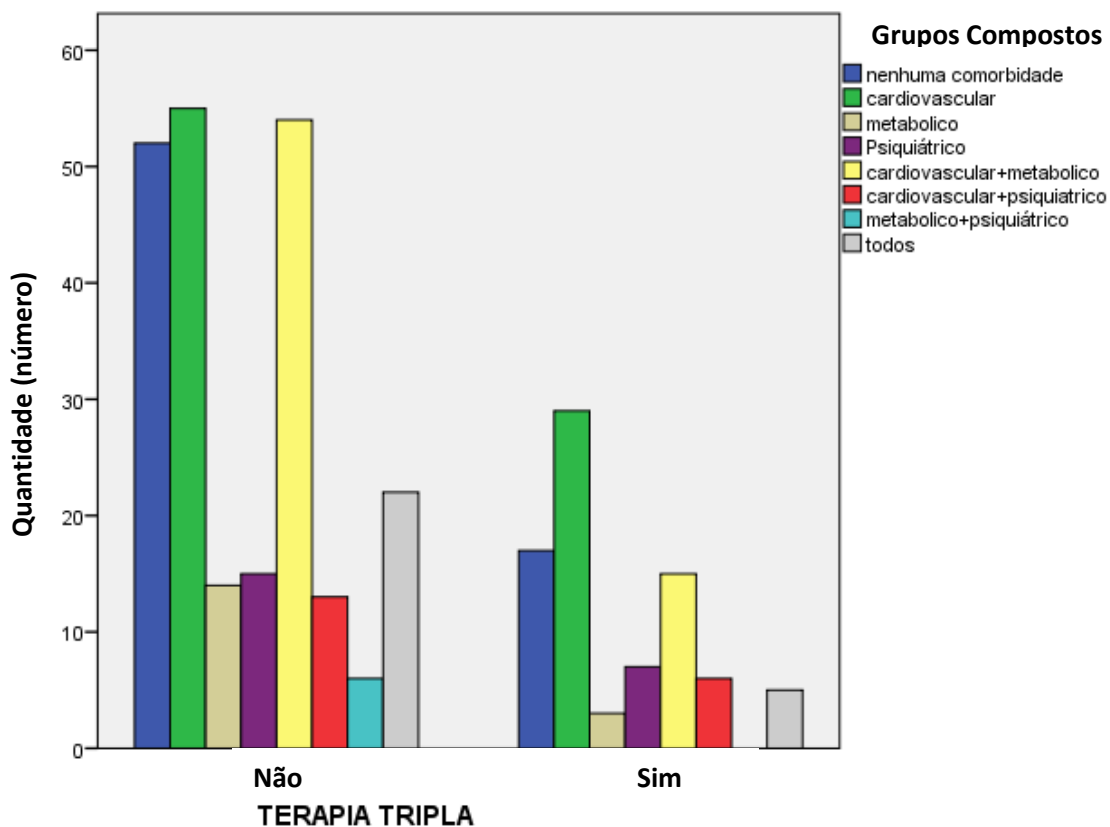


Figura 14. Terapia Tripla (LABA, LAMA e ICS) e grupos de comorbidades. ($p = 0,328$; LABA = β_2 -agonistas de longa duração; LAMA = anticolinérgicos de longa duração; ICS = corticosteroide inalatório sistêmico). Teste qui-quadrado.

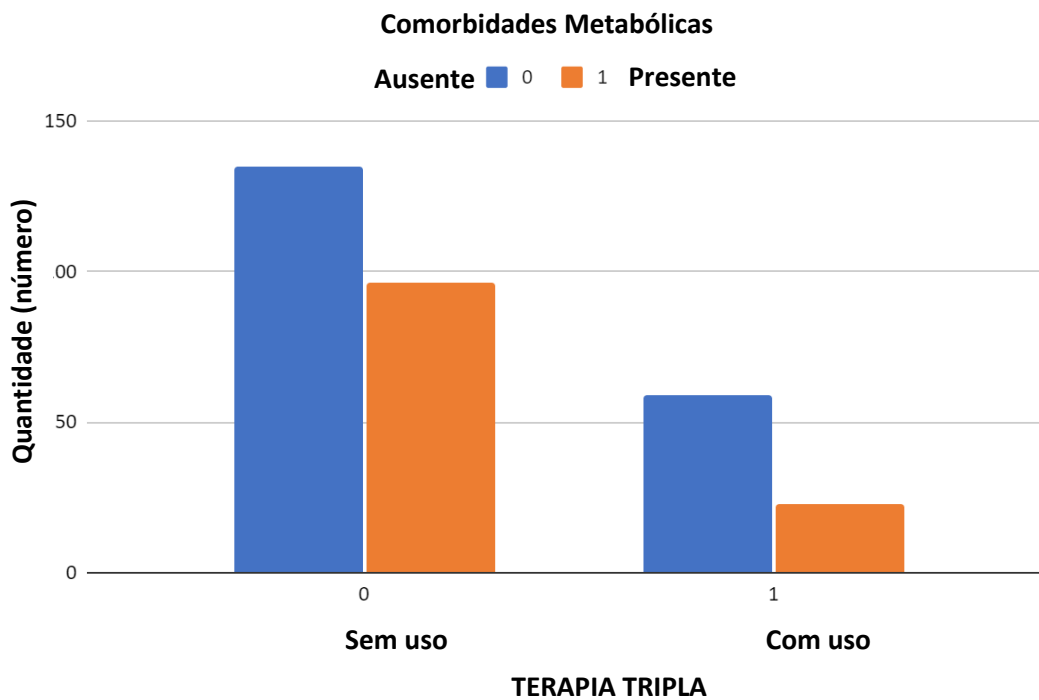


Figura 15. Terapia Tripla em pacientes com comorbidades metabólicas. ($p = 0,030$).

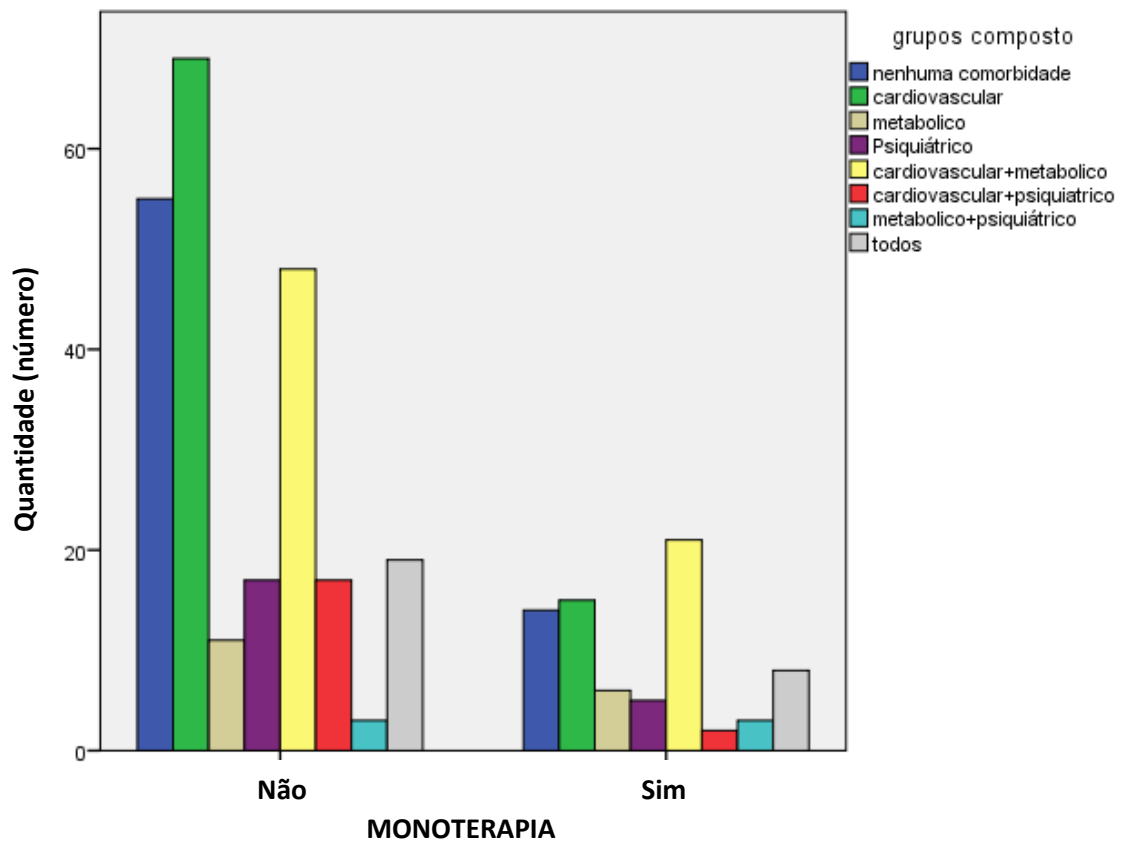


Figura 16. Monoterapia (LABA ou LAMA) e grupos de comorbidades. ($p = 0,207$; LABA = β_2 -agonistas de longa duração; LAMA = anticolinérgicos de longa duração). Teste qui-quadrado.

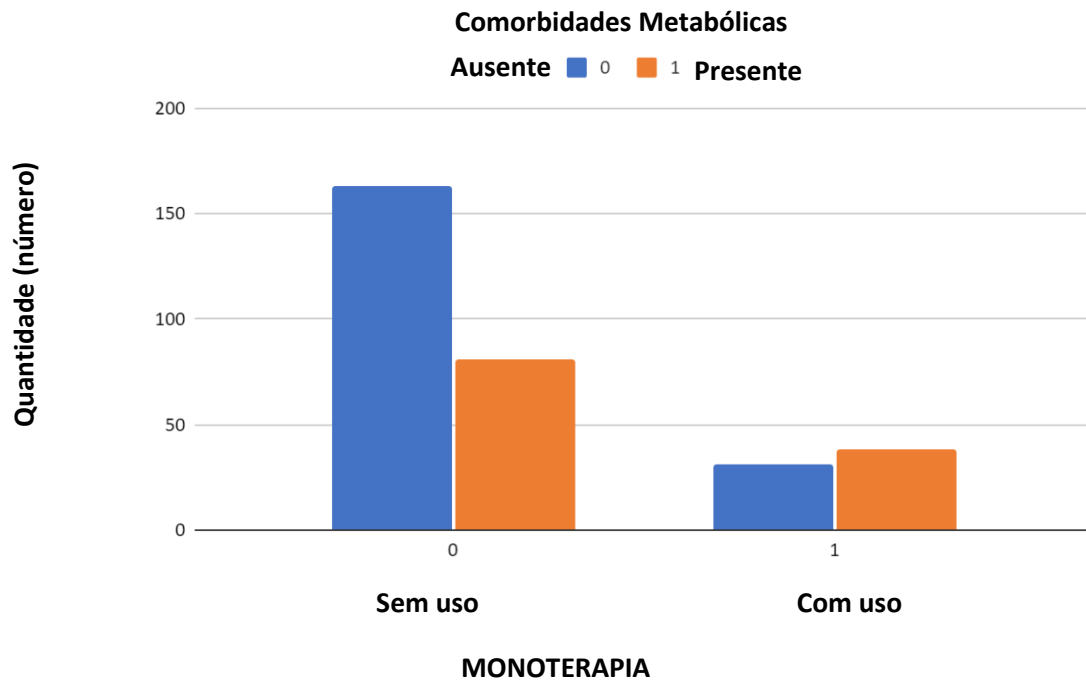


Figura 17. Monoterapia em pacientes com comorbidades metabólicas. ($p = 0,001$).

A análise das variáveis dos Hemogramas obtidos dos pacientes avaliados demonstrou os resultados a seguir:

1. Neutrófilos/absolutos: pacientes com nenhuma comorbidade ($4.384,1\mu\text{L} \pm 1.459,9\mu\text{L}$) apresentaram menor quantidade de neutrófilos em relação ao grupo com comorbidades cardiovasculares e metabólicas ($5.522,0\mu\text{L} \pm 2.034,8\mu\text{L}$); $p = 0,017$, como mostrado na Figura 18;

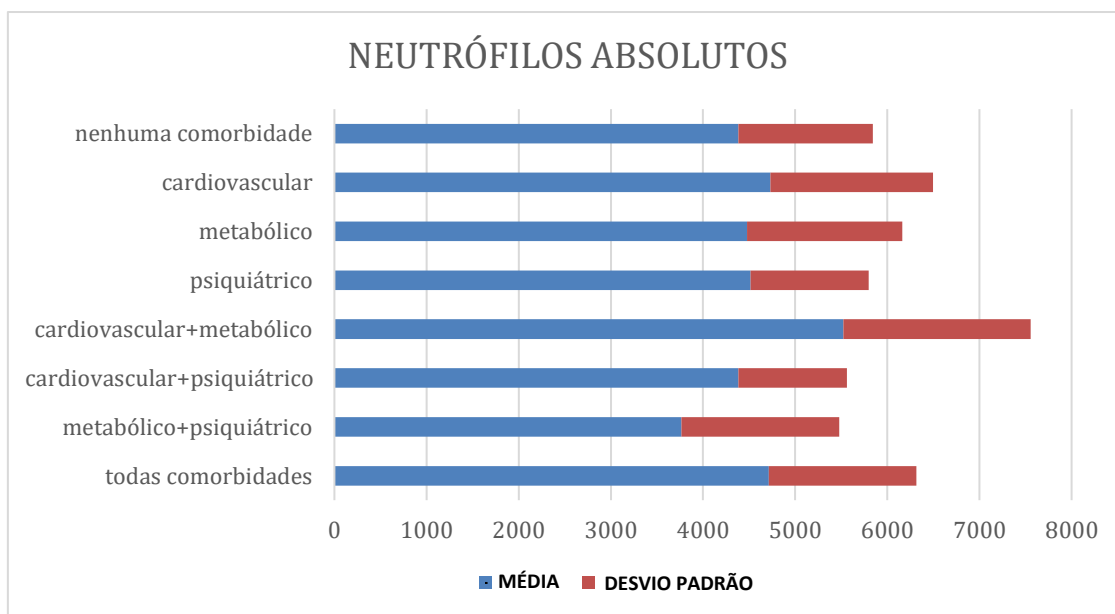


Figura 18. Valores médios de neutrófilos absolutos (μL) entre os grupos de comorbidades ($p = 0,017$). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

2. Neutrófilos/relativos ($p = 0,031$): segundo o teste post-hoc de *Tukey* e *Dunn*, não houve diferença estatística entre os grupos;
3. Linfócitos/absolutos e Linfócitos/relativos não apresentaram diferença estatística entre os grupos;
4. Eosinófilos/absolutos: pacientes com todas as comorbidades ($639,0\mu\text{L} \pm 509,6\mu\text{L}$) apresentaram maior quantidade de eosinófilos em comparação aos grupos com nenhuma comorbidade ($315,3\mu\text{L} \pm 306,8\mu\text{L}$), cardiovasculares ($303,3\mu\text{L} \pm 216,3\mu\text{L}$), metabólicas ($245,3\mu\text{L} \pm 133,8\mu\text{L}$), psiquiátricas ($248,8\mu\text{L} \pm 194,3\mu\text{L}$) e

cardiovasculares/metabólicas ($353,3\mu\text{L} \pm 345,2\mu\text{L}$); $p = 0,001$, como mostrado na Figura 19.

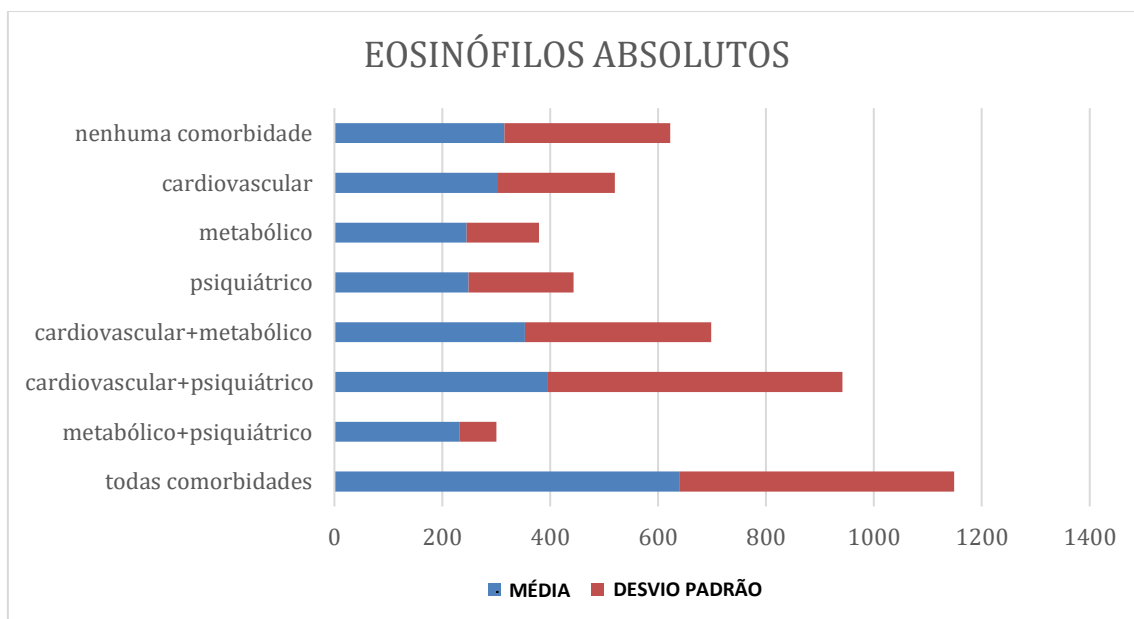


Figura 19. Valores médios de Eosinófilos/absolutos nos grupos de comorbidades ($p = 0,001$). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

5. Eosinófilos/relativos: pacientes com todas as comorbidades ($7,9 \pm 6,1$) apresentaram maior porcentagem de eosinófilos em comparação aos grupos com nenhuma comorbidade ($4,3 \pm 3,9$), cardiovasculares ($4,1 \pm 2,7$), metabólicas ($3,5 \pm 1,9$), psiquiátricas ($3,3 \pm 2,3$) e cardiovasculares/metabólicas ($4,3 \pm 3,8$); $p = 0,001$, como mostrado na Figura 20.

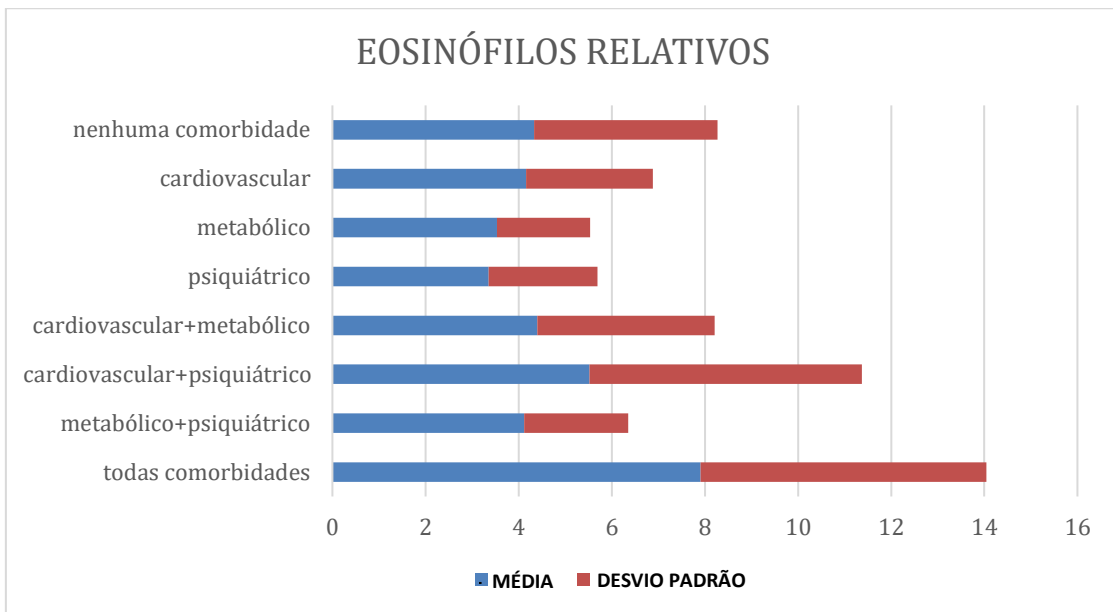


Figura 20. Valores médios de Eosinófilos/relativos nos grupos de comorbidades ($p = 0,001$). Teste qui-quadrado.

6. Razão Neutrófilos/Linfócitos não apresentou diferença estatística entre os grupos de comorbidades.

O número de exacerbações e hospitalizações não mostrou diferença estatística entre os grupos de comorbidades (Figuras 21 e 22).

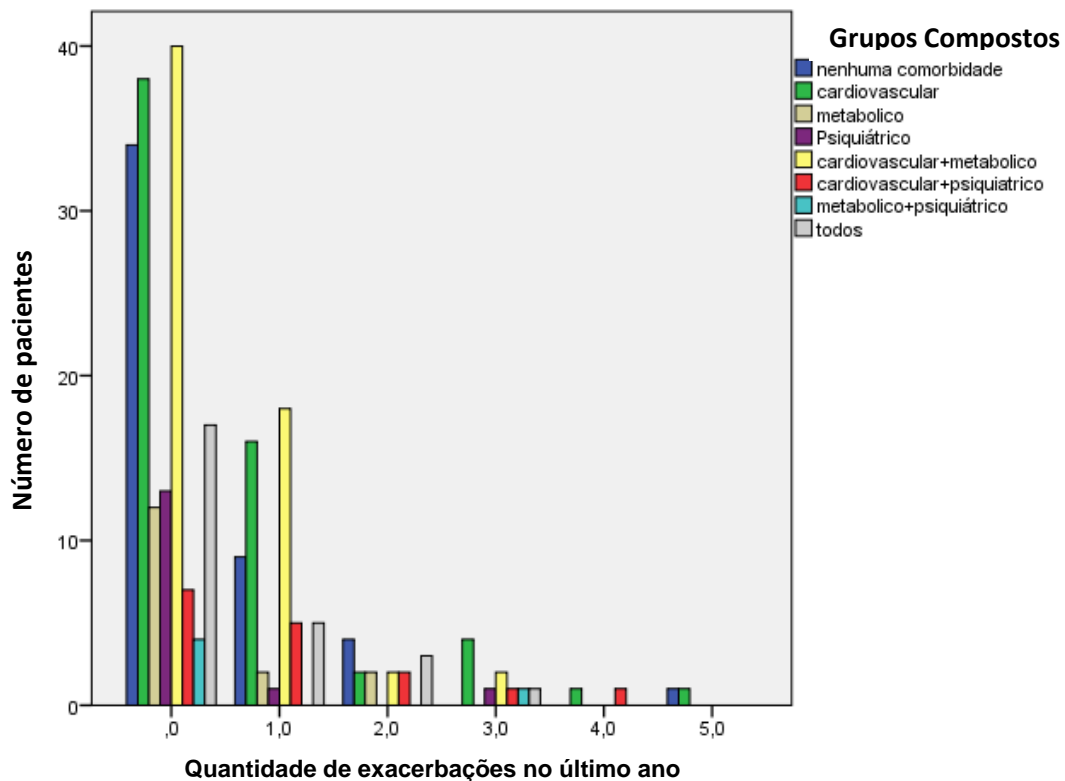


Figura 21. Número de exacerbações entre os grupos de comorbidades ($p = 0,545$).

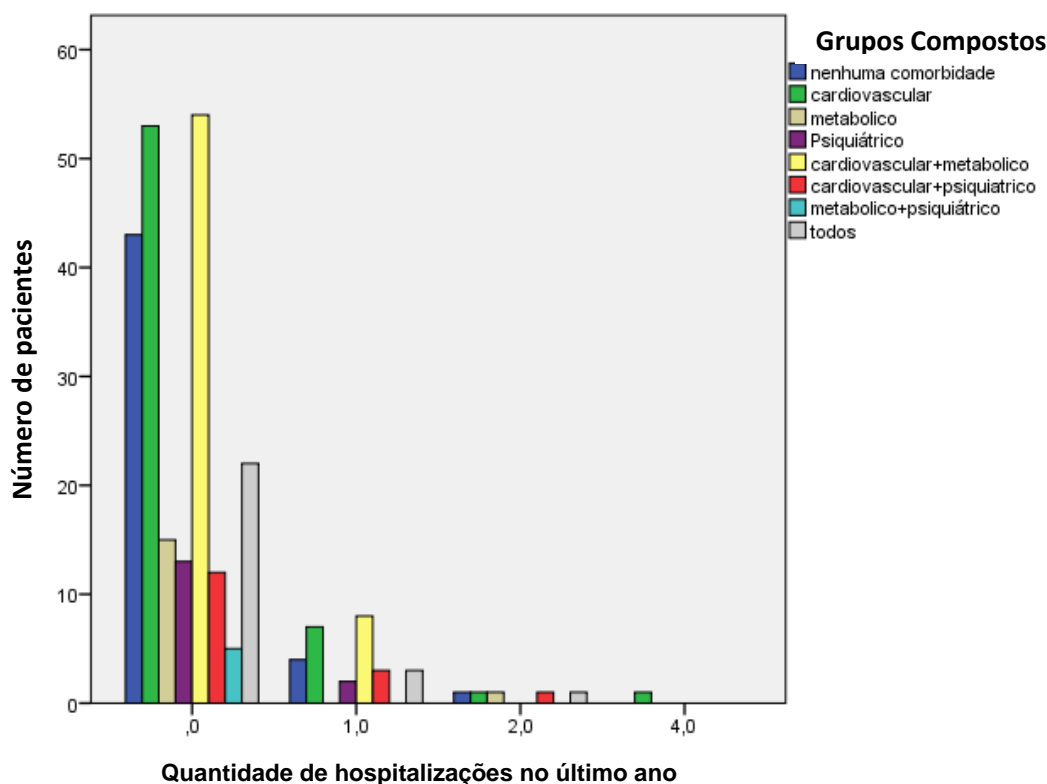


Figura 22. Número de hospitalizações entre os grupos de comorbidades ($p = 0,928$).

Em relação ao Índice de Charlson, foram feitas comparações com os pacientes com nenhuma comorbidade e os demais grupos de comorbidades, pacientes com comorbidades cardiovasculares e os demais grupos, psiquiátricos, cardiovasculares/metabólicas, cardiovasculares/psiquiátricos e metabólicas/psiquiátricos e demais grupos. As comparações estatisticamente significativas estão apresentadas na Tabela 3. Na figura 23 estão apresentados os valores médios do Índice de Charlson entre os grupos de comorbidades.

Tabela 3. Índice de Charlson entre os grupos de comorbidades.

ÍNDICE DE CHARLSON		Média/Desvio Padrão	Valor de p
Nenhuma comorbidade	Cardiovasculares	4,4 ± 1,2	< 0,001
	Metabólicas	4,1 ± 0,9	0,047

3,0 ± 0,9	Cardiovasculares/Metabólicas	5,3 ± 1,5	< 0,001
	Cardiovasculares/Psiquiátricas	4,4 ± 1,3	< 0,001
	Todas as comorbidades	4,8 ± 1,5	< 0,001
Cardiovasculares 4,4 ± 1,2	Psiquiátricas	2,9 ± 1,1	< 0,001
	Cardiovasculares/Metabólicas	5,3 ± 1,5	< 0,001
Metabólicas 4,1 ± 0,9	Cardiovasculares/Metabólicas	5,3 ± 1,5	< 0,001
Psiquiátricas 2,9 ± 1,1	Cardiovasculares/Metabólicas	5,3 ± 1,5	0,004
	Cardiovasculares/Psiquiátricas	4,4 ± 1,3	< 0,001
	Todas as comorbidades	4,8 ± 1,5	0,002
Cardiovasculares/Metabólicas 5,3 ± 1,5	Metabólicas/Psiquiátricas	3,0 ± 0,6	0,024
Metabólicas/Psiquiátricas 3,0 ± 0,6	Todas as comorbidades	4,8 ± 1,5	< 0,001

Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

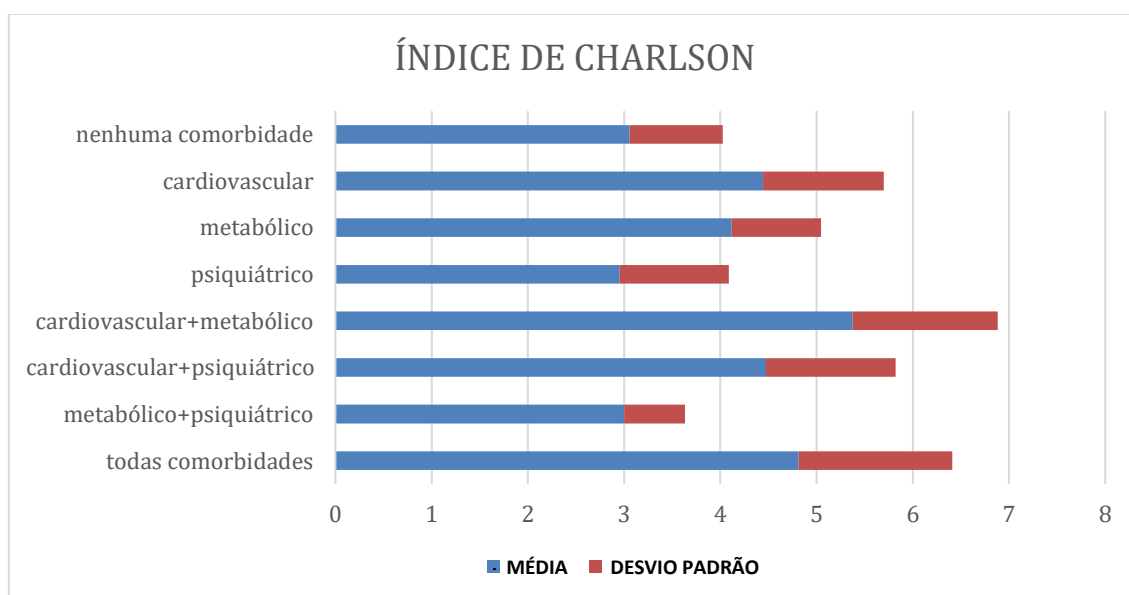


Figura 23. Valores médios do Índice de Charlson entre os grupos de comorbidades ($p < 0,001$). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

Em relação ao Índice COTE, foram feitas comparações com os pacientes com nenhuma comorbidade e os demais grupos de comorbidades, pacientes com comorbidades cardiovasculares e os demais grupos, psiquiátricas, cardiovasculares/metabólicas, cardiovasculares/psiquiátricas e metabólicas/psiquiátricas e demais grupos. As comparações estaticamente

significativas estão apresentadas na Tabela 4. Na Figura 24 estão apresentados os valores médios do Índice COTE entre os grupos de comorbidades.

Tabela 4. Índice COTE entre os grupos de comorbidades.

ÍNDICE COTE		MÉDIA/DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Nenhuma comorbidade 0,1 ± 1,1	Cardiovasculares	1,2 ± 0,9	< 0,001
	Metabólicas	1,4 ± 0,9	0,047
	Cardiovasculares/Metabólicas	2,5 ± 1,2	< 0,001
	Cardiovasculares/Psiquiátricas	2,2 ± 2,4	< 0,001
	Todas as comorbidades	3,4 ± 2,3	< 0,001
Cardiovasculares 1,2 ± 0,9	Cardiovasculares/Metabólicas	2,5 ± 1,2	< 0,001
	Todas as comorbidades	3,4 ± 2,3	< 0,001
Metabólicas 1,4 ± 0,9	Todas as comorbidades	3,4 ± 2,3	< 0,001
Psiquiátricas 1,1 ± 2,3	Cardiovasculares/Metabólicas	2,5 ± 1,2	0,004
	Todas as comorbidades	3,4 ± 2,3	< 0,001
Cardiovasculares/Metabólicas 2,5 ± 1,2	Metabólicas/Psiquiátricas	0 ± 0	0,002
Cardiovasculares/Psiquiátricas 2,2 ± 2,4	Metabólicas/Psiquiátricas	0 ± 0	0,024
Metabólicas/Psiquiátricas 0 ± 0	Todas as comorbidades	3,4 ± 2,3	< 0,001

Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

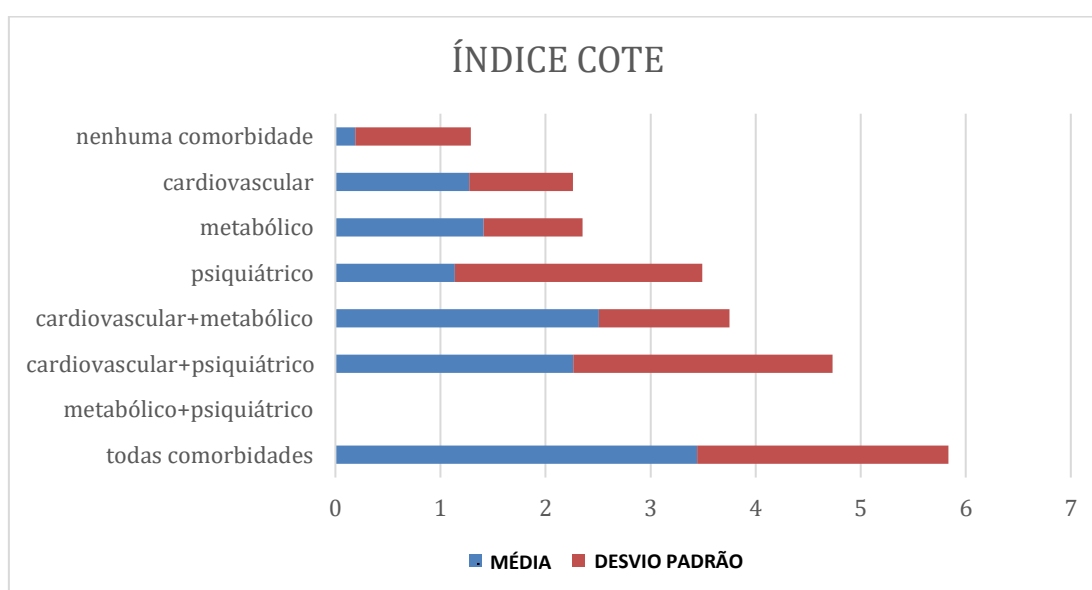


Figura 24. Valores médios do Índice COTE entre os grupos de comorbidades ($p < 0,001$). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

Em relação ao Índice BODE e CAT não encontramos diferença estatística entre os grupos de comorbidades estudados.

Em relação ao SGRQ, encontramos diferença estatística apenas no domínio sintoma, no qual o grupo com nenhuma comorbidade ($42,7 \pm 19,8$) apresentou menor escore nesse domínio, quando comparados aos pacientes com comorbidades cardiovasculares/psiquiátricas ($60,8 \pm 18,8$); $p = 0,048$ e valores médios mostrados na Figura 25. Nos domínios atividade, impacto e escore total não encontramos diferença estatística entre os grupos de comorbidades.

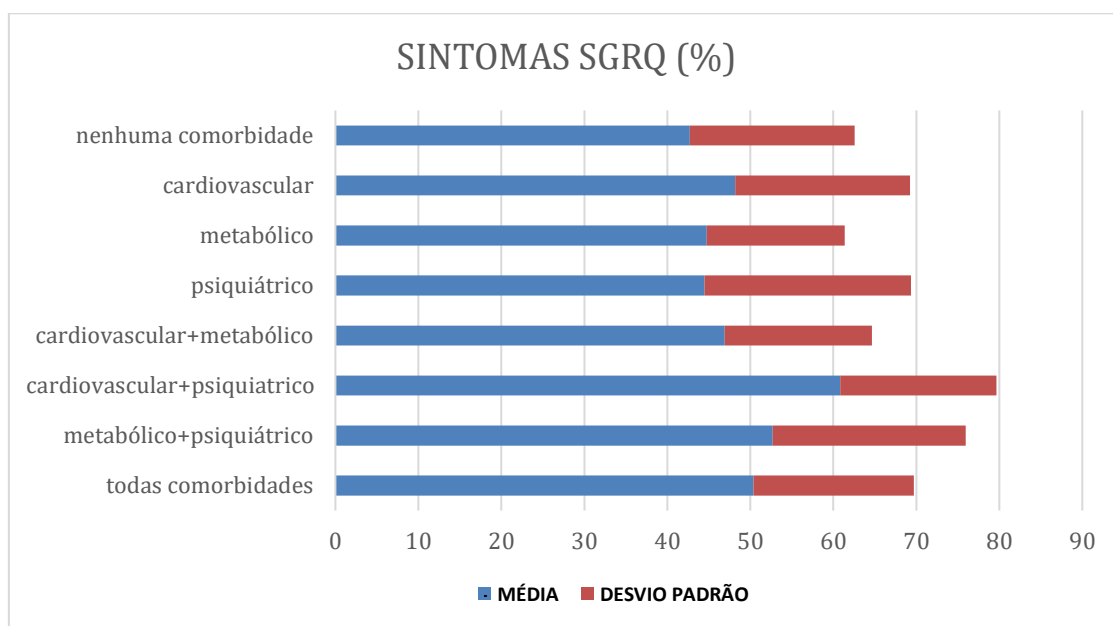


Figura 25. Valores médios em porcentagem do domínio sintoma do SGRQ entre os grupos de comorbidades ($p = 0,048$). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

Em relação ao BDI e mMRC e TC6 (Figura 26), não identificamos diferença estatística entre os grupos de comorbidades.

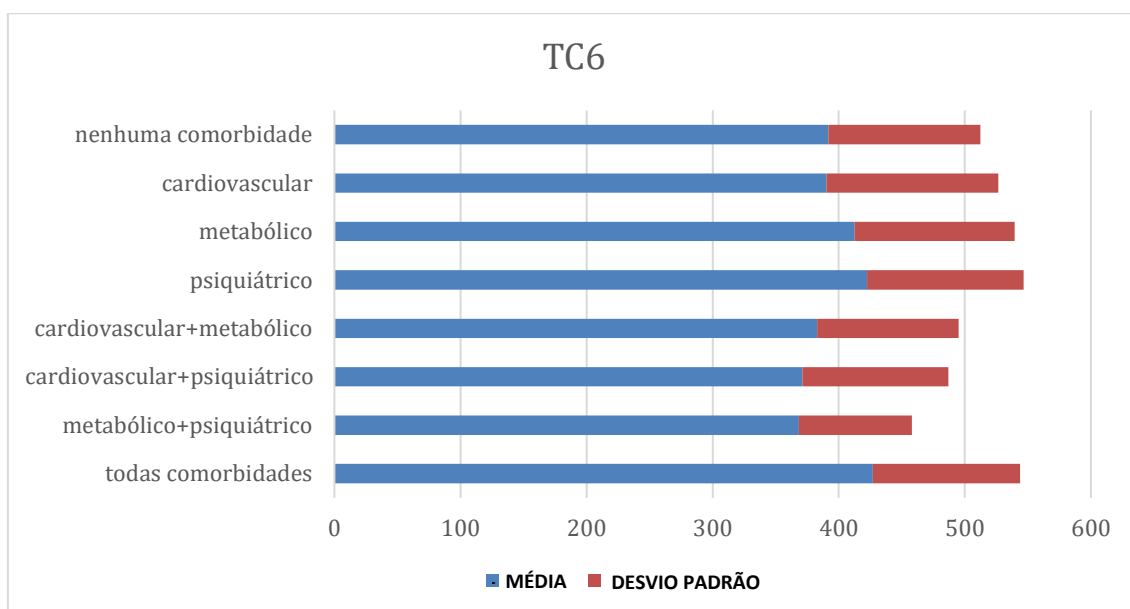


Figura 26. Valores médios do TC6 entre os grupos de comorbidades ($p = 0,714$; TC6 = Teste de Caminhada de 6 minutos). Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey; $p \leq 0,05$.

5. DISCUSSÃO

Este é um dos poucos estudos a relacionar classes de fármacos e classes de comorbidades associadas à DPOC. Na amostra de 313 pacientes, a maioria eram homens, GOLD B, idade média superior a 60 anos e carga tabágica média superior a 50 anos-maço. Em pacientes sem comorbidades associadas à DPOC encontramos menor IMC, menor número de neutrófilos e menores escores no Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital *Saint George*, no domínio sintomas, quando comparados aos pacientes com outras comorbidades.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o tratamento farmacológico nas diferentes comorbidades, e identificamos apenas associações entre terapia tripla e monoterapia em comorbidades metabólicas. Neste contexto observamos que pacientes com comorbidades metabólicas (DM, Dislipidemias, Hipotireoidismo e Osteoporose) faziam menor uso de terapia tripla (LABA + LAMA + ICS) e maior uso de monoterapia (LAMA ou LABA) quando comparados aos pacientes que não apresentavam comorbidades metabólicas. Entendemos que o uso de ICS com broncodilatadores de longa duração deve

ser considerado para pacientes graves com alto risco de exacerbações frequentes, apesar do tratamento regular com broncodilatadores apenas em pacientes GOLD C e D, como demonstrado por Contoli *et al.* (2017)⁶⁶. Porém não encontramos razões pelo menor uso de terapia com ICS, uma vez que não houve diferença na frequência de exacerbações, na gravidade da doença e na intensidade da dispneia entre as comorbidades. O que não fica claro são os motivos da nossa população não fazer uso da terapia dupla, o que poderia diminuir as exacerbações nestes pacientes.

Rohde (2018)⁶⁷ observou que pacientes com comorbidades cardiovasculares fazem maior uso de terapia tripla, porém não identificamos tal relação. André *et al.* (2018)⁶⁸ avaliaram a associação do tratamento com LABA e betabloqueadores em pacientes com comorbidades cardiovasculares e DPOC e os resultados concordaram com as diretrizes brasileiras de insuficiência cardíaca crônica e aguda, que reforçam a ideia de que o controle das comorbidades tem benefícios sobre os riscos associados ao uso destas drogas, não havendo evidências que sustentem o receio da combinação destes fármacos, em concordância com Parkin *et al.* (2019)⁶⁹ em seu estudo na Nova Zelândia. Os pontos apresentados nestes estudos são corroborados pelo alerta sobre superdosagem e interações medicamentosas por Vespasiani *et al.* (2018)⁷⁰.

Tinetti e Studenski (2011)⁶³ categorizaram as comorbidades em grupos, identificando as principais como cardiovasculares, metabólicas e psiquiátricas. O presente estudo categorizou as comorbidades em oito grupos, sendo elas: comorbidades cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas, combinadas (cardiovasculares e metabólicas; cardiovasculares e psiquiátricas; metabólicas e psiquiátricas), pacientes que apresentavam todas as comorbidades e pacientes sem nenhuma comorbidade. Não identificamos nenhum dado estatisticamente relevante que associasse tais comorbidades com as avaliações dos pacientes, como idade, sexo, carga tabágica, uso atual do tabaco e valores espirométricos.

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentaram alguma comorbidade cardiovascular (26,8%) ou ainda, estas associadas às comorbidades metabólicas (22%). Nossos resultados foram similares aos

reportados por metanálise, na qual verificou-se que quando comparado a indivíduos sem DPOC, pacientes com DPOC apresentaram risco quase 2,5 vezes maior de doenças cardiovasculares, incluindo risco de duas a cinco vezes maior para doença cardíaca isquêmica, disritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, doenças da circulação pulmonar e doenças arteriais. Além disso, pacientes com DPOC apresentaram aproximadamente aumento de um terço no risco para hipertensão e diabetes²¹.

Como reportado anteriormente, estudos têm estratificado a população de DPOC de acordo com a classificação GOLD e relacionado a categoria com presença de comorbidades associadas. Entre os pacientes avaliados em nosso estudo, identificamos que aproximadamente 50% destes pertenciam à classe GOLD B e D, associando tais classes às comorbidades observadas, principalmente às comorbidades cardiovasculares. De fato, a literatura mostra maior incidência de pacientes GOLD B e D⁴⁷ com estas comorbidades.

Monte *et al.* (2008)⁷¹ observaram ganho de peso, nos pacientes com DPOC, devido à vários fatores, como a ausência de atividade física e às doenças associadas, como o hipotireoidismo, por exemplo. Observando as medidas antropométricas, como altura e peso, identificamos que o IMC dos pacientes com comorbidades metabólicas é estatisticamente superior às demais comorbidades e suas associações. Este dado é importante pois evidencia maiores cuidados aos pacientes com tais comorbidades. Evans *et al.* (2008)¹³ já havia demonstrado a importância das definições claras e valores de referência para fenótipos que atuam como preditores de resultado e resposta ao tratamento da DPOC.

Escolhemos incluir em nosso estudo os eosinófilos pois as análises destas células são recorrentes em estudos sobre DPOC, e verificamos que a contagem de eosinófilos foi superior nos pacientes com todas as comorbidades em comparação aos demais grupos, exceto o grupo de pacientes com comorbidades cardiovasculares/psiquiátricas. No mesmo sentido, dados mostram que a contagem destas células brancas pode estar aumentada nos pacientes com DPOC e podem ser preditores de comorbidades e exacerbações. Siva *et al.* (2007)⁷² realizaram análise de hemogramas de pacientes com DPOC e relataram a importância do aumento dos eosinófilos

como preditores de exacerbação. Estes dados são corroborados pelo GOLD 2020², que refere que o aumento de eosinófilos é fator importante como preditor de exacerbações e sua quantificação sérica é de extrema importância para diminuir as exacerbações, melhorando os desfechos e reduzindo as taxas de hospitalizações.

O número de neutrófilos eram maiores em pacientes com comorbidades cardiovasculares e metabólicas, quando comparados ao grupo de pacientes que apresentavam apenas DPOC, sem associação com outras comorbidades. De fato, Dallegri *et al.* (2008)⁷³ observaram que existe evidente ativação e acúmulo de neutrófilos em pacientes com DPOC, como observamos igualmente no presente estudo.

De acordo com GOLD 2020², pacientes com comorbidades cardiovasculares apresentam maior frequência de exacerbações e hospitalizações, quando comparados com pacientes com outras comorbidades. No entanto, não encontramos associação significativa entre os grupos de comorbidades e as taxas de exacerbações e hospitalizações.

A análise dos questionários sobre qualidade de vida, Índices de dispneia e comorbidades, ansiedade e depressão, entre outros fazem parte dos estudos desenvolvidos para uma melhor compreensão da DPOC. De acordo com o II Consenso Brasileiro sobre DPOC 2004⁷⁴, quanto maiores são as informações sobre a vida dos pacientes com DPOC, melhores são os desfechos da doença e das comorbidades associadas e menores são os episódios de exacerbações e hospitalizações. Neste sentido, Torres *et al.* (2014)⁴⁶ em sua avaliação multidimensional, indicada de forma similar pelo GOLD 2020², avaliaram comorbidades, classes GOLD e Índice BODE (complementado por COTE), sendo melhores preditores de sobrevida do que as categorias ABCD do GOLD. O índice COTE melhorou significativamente o poder de predição quando utilizado como complemento ao BODE. No entanto, nosso estudo não identificou nenhuma diferença significativa entre os grupos de comorbidades, quando avaliados pelo Índice BODE, CAT, BDI, mMRC e pelo TC6.

Analizamos os escores de COTE e notamos que pacientes com nenhuma comorbidade apresentam menor risco de morte quando comparados aos

pacientes com as demais comorbidades e suas associações. Vale ressaltar que as comorbidades cardiovasculares e suas associações demandam maior atenção pois o escore é alto nestas comorbidades, mostrando maiores riscos para os pacientes, e a prática clínica pode utilizar esta ferramenta para guiar a terapia de forma individual. As comorbidades psiquiátricas e suas associações demandam menor risco neste indicador, por apresentarem escores menores nos pacientes avaliados neste estudo.

Pimenta *et al.* (2013)⁷⁵, demonstrou em seu estudo a importância do Índice de Charlson, combinando a idade com as doenças associadas. Este índice é de extrema importância para a conduta médica pois foi desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, combinando a idade com as doenças associadas, e com isto não são avaliados apenas pela doença pulmonar. Com a avaliação de todas estas manifestações sistêmicas e o risco de comorbidades, o paciente pode ser tratado de forma multidisciplinar e os médicos podem ter maior entendimento da condição geral dos pacientes. Em nosso estudo, pacientes sem comorbidades associadas apresentam menor risco de morte quando comparados aos demais grupos. Chen *et al.* (2015)²¹ demonstram que pacientes com comorbidades cardiovasculares e suas associações apresentam maior risco de morte quando comparados aos demais grupos.

Por fim, por meio do SGRQ, notamos que sintomas, representando o desconforto causado pelos problemas respiratórios, alcançou menores escores em pacientes sem nenhuma comorbidades quando comparados aos pacientes com comorbidades cardiovasculares/psiquiátricas. Camelier *et al.* (2006)⁵⁶ demonstraram que este é importante fator que pode levar ao agravamento da doença neste grupo de comorbidades associadas.

Nossos achados representam mais um passo no sentido de melhorar o tratamento dos pacientes com DPOC, observando melhores condutas médicas e aprimorando ainda mais a atenção primária aos pacientes com esta doença pulmonar com importantes manifestações sistêmicas. Embora nosso estudo apresente limitações, fica evidente a importância do tratamento farmacológico e da avaliação global para as diferentes classes de comorbidades associadas à DPOC. Para melhor compreensão das associações e desfechos a longo prazo,

são necessários estudos longitudinais para que seja recomendado a melhor conduta clínica desta população atendida em nosso sistema de saúde.

6. CONCLUSÕES

De acordo com nossos dados, concluímos que pacientes portadores de DPOC e que apresentam comorbidades metabólicas associadas, como por exemplo, Diabetes tipo 2, Dislipidemias, Osteoporose e Hipotireoidismo, fazem maior uso de monoterapia e menor uso de terapia tripla, comparados às demais comorbidades. Destacamos também aumento significativo de neutrófilos e eosinófilos em algumas comorbidades, como cardiovasculares e metabólicas, quando associadas à DPOC. Além disso, nossos resultados indicam que a aplicação dos questionários de qualidade de vida e avaliações de risco de morte em pacientes com DPOC são extremamente importantes para a avaliação fidedigna desta doença e possibilidade de terapia individualizada, abordando fatores associados.

Baseado nos dados do presente estudo e na escassez de dados da literatura na doença que é a terceira maior causa de morte no mundo, é de suma importância a existência de mais estudos para que possamos melhorar a qualidade de tratamento dos pacientes com DPOC, diminuindo as exacerbações e hospitalizações. A compreensão do tratamento farmacológico em pacientes com DPOC, associado às demais comorbidades descritas também deve ser alvo de futuros estudos, visando compreender melhor suas relações e intensificar a melhora da qualidade de vida dos pacientes, de acordo com as recomendações da OMS¹.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO), disponível em www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates. Acesso em 20/09/2020.
2. GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary update 2020.
3. Stephenson JJ, Cai Q, Mocarski M, Tan H, Doshi JA, Sullivan SD. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:577-586.
4. SBPT. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: J Bras Pneumol; 2004. Disponível em www.sbpt.org.br/portal/consensos-e-diretrizes-da-sbpt. Acesso em 25/09/2020.
5. Sousa CA, César CL, Barros MB, Carandina L, Goldbaum M, Pereira JC. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in São Paulo, Brazil, 2008-2009. *Rev Saude Publica*. 2011;45(5):887-896.
6. Boyer L, Bastuji-Garin S, Chouaid C, Housset B, Le Corvoisier P, Derumeaux G, et al. Are Systemic Manifestations Ascribable to COPD in Smokers? A Structural Equation Modeling Approach. *Sci Rep*. 2018;8(1):8569.
7. Liang JB, Liu LJ, Fang QH. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease overlapped with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):564-9.
8. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62.
9. Barreiro E, Jaitovich A. Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis and potential therapeutic targets. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 12):S1415-S24.
10. Fisk M, Cheriyan J, Mohan D, Forman J, Mäki-Petäjä KM, McEniery CM, et al. The p38 mitogen activated protein kinase inhibitor losmapimod in chronic obstructive pulmonary disease patients with systemic inflammation, stratified by fibrinogen: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194197.
11. Porto EF, Castro AA, Velloso M, Nascimento O, Dal Maso F, Jardim JR. Exercises using the upper limbs hyperinflate COPD patients more than exercises using the lower limbs at the same metabolic demand. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009;71(1):21-6.
12. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504-20.
13. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.
14. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-9.
15. Nordén J, Grönberg AM, Bosaeus I, Forslund HB, Hulthén L, Rothenberg E, et al. Nutrition impact symptoms and body composition in patients with COPD. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(2):256-61.
16. Ramires BR, de Oliveira EP, Pimentel GD, McLellan KC, Nakato DM, Faganello MM, et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutr J*. 2012;11:37.
17. Kao CC, Hsu JW, Bandi V, Hanania NA, Kheradmand F, Jahoor F. Glucose and pyruvate metabolism in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(1):42-7.
18. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med*. 2012;12:26.
19. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:95-109.
20. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015;46(3):640-50.

21. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-9.
22. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83
23. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013;162(4):237-51.
24. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med.* 2010;104(2):253-9.
25. Mohan D, Forman JR, Allinder M, McEniery CM, Bolton CE, Cockcroft JR, et al. Fibrinogen does not relate to cardiovascular or muscle manifestations in COPD: cross-sectional data from the ERICA study. *Thorax.* 2018.
26. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454-75.
27. Madani A, Alack K, Richter MJ, Krüger K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res.* 2018;11:155-67.
28. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(1):204-12.
29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
30. Lange P, Groth S, Nyboe J, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G, et al. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax.* 1990;45(1):22-6.
31. Tanni SE, Zamuner AT, Coelho LS, Vale SA, Godoy I, Paiva SA. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(1):52-4.
32. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.* 2009;136(4):1039-46.
33. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99(7):877-86.
34. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(10):1979-85.
35. Schettino C, Deus F, Gonçalves A, Wallace E. Relationship between COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmão.* 2013;22(2):5.
36. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest.* 2010;137(2):341-7.
37. Mohan A, Prasad D, Sharma A, Arora S, Guleria R, Sharma SK, et al. Delayed resolution of inflammatory response compared with clinical recovery in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2012;17(7):1080-5.
38. Gupta A, Greening NJ, Evans RA, Samuels A, Toms N, Steiner MC. Prospective risk of osteoporotic fractures in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2018:1479972318769763.
39. Ruas G, Fatureto M, Santana J, Lorenzo V, Jamami M. Evaluation of the prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Fisioter Mov.* 2012;25(2):9.
40. Oelsner EC, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, Folsom AR, Kawut SM, et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax.* 2016;71(7):624-32.
41. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest.* 2012;141(5):1216-23.
42. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986;105(4):503-7.
43. Tockman MS, Comstock GW. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County, Maryland. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 Pt 2):S56-63.

44. Lowry KP, Gazelle GS, Gilmore ME, Johanson C, Munshi V, Choi SE, et al. Personalizing annual lung cancer screening for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A decision analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1556-62.
45. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-61.
46. Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014;69(9):799-804.
47. Raheison C, Ouaalaya EH, Bernady A, Casteigt J, Nocent-Eijnani C, Falque L, et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):117.
48. SBPT. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):12.
49. Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman J, Cukier A, Chatkin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):527-43.
50. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, et al. Comorbidity Distribution, Clinical Expression and Survival in COPD Patients with Different Body Mass Index. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1(2):229-38.
51. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1285-98.
52. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
53. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
54. Borg G. Escalas de Borg para Dor e Esforço Percebido. : Ed. Manole; 2000.
55. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.: J Bras Pneumol; 2004.
56. Camelier A, Rosa FW, Salim C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):114-22.
57. Marcolino JA, Mathias LA, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LA. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57(1):52-62.
58. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54.
59. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-8.
60. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18.
61. Camargo LACR, Pereira CAC. Dispneia em DPOC: além da escala modified Medical Research Council. *J. bras. pneumol*. [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Feb 25]; 36(5): 571-578. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000500008&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500008>.
62. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
63. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(5):491-9.
64. Tinetti ME, Studenski SA. Comparative effectiveness research and patients with multiple chronic conditions. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2478-81.
65. Giacomini G, Miranda JR, Pavan AL, Duarte SB, Ribeiro SM, Pereira PC, et al. Quantification of Pulmonary Inflammatory Processes Using Chest Radiography: Tuberculosis as the Motivating Application. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(26):e1044.
66. Contoli M, Corsico AG, Santus P, Di Marco F, Braido F, Rogliani P, Calzetta L, Scichilone N. Use of ICS in COPD: From Blockbuster Medicine to Precision Medicine. *COPD*. 2017 Dec;14(6):641-647. doi: 10.1080/15412555.2017.1385056. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29116901.

67. Rohde Luis Eduardo Paim, Montera Marcelo Westerlund, Bocchi Edimar Alcides, Clauseff Nadine Oliveira, Albuquerque Denilson Campos de, Rassi Salvador et al . Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq. Bras. Cardiol. 2018 Sep [cited 2021 Feb 04] ; 111(3): 436-539.
68. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. COPD and Cardiovascular Disease. Pulmonology. 2019 May-Jun;25(3):168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527374.
69. Parkin, G, Quon, J, Sharples, K, Barson, D, Dummer, J. Subutilização de betabloqueadores por pacientes com DPOC e síndrome coronariana aguda comórbida: um estudo de acompanhamento nacional na Nova Zelândia. *Respirologia*. 2019; 25:173-182. <https://doi.org/10.1111/resp.13662>
70. Vespasiani-Gentilucci U, Pedone C, Muley-Vilamu M, Antonelli-Incalzi R. The pharmacological treatment of chronic comorbidities in COPD: mind the gap! *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Aug;51:48-58. doi: 10.1016/j.pupt.2018.06.004. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29966745.
71. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008;102(5):642-50.
72. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, Monteiro W, Berry M, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):906-13. doi: 10.1183/09031936.00146306. Epub 2007 Feb 14. PMID: 17301099.
73. Dallegri F, Ottonello. Tissue injury in neutrophilic inflammation. *Inflamm Res*. 1997;46(10):382-91. Comment in: *Inflamm Res*. 1998;47(6):237-8.
74. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Disponível em www.cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_124_40_DPOC_COMPLETO_FINALimpresso.pdf. Acesso em 28/12/2020.
75. Pimenta, Fausto Aloísio Pedrosa, Bicalho, Maria Aparecida Camargos, Romano-Silva, Marco Aurélio, Moraes, Edgar Nunes de, & Rezende, Nilton Alves de. (2013). Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(4), 326-334.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Caro sr(a), gostaríamos de convidá-lo a participar da nossa pesquisa cujo nome é: “Avaliação do tratamento farmacológico em doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), de acordo com as diferentes classes de comorbidades, podendo aceitar ou recusar a sua participação, sem nenhum prejuízo no atendimento médico-hospitalar a ser realizado. A pesquisa consta de avaliação inicial, composta por alguns questionários e medidas corporais não invasivas como: peso e altura. Consta com verificação de oximetria de pulso e também será realizado um teste de caminhada com duração de 6 minutos. Ciente que os resultados coletados pelos pesquisadores nos exames ficarão sob total sigilo quando utilizados na pesquisa. Os dados obtidos servirão para a elaboração de melhorias no atendimento especializado e para a formulação de pesquisas científicas. Esteja ciente que todos os testes serão acompanhados pelas pessoas envolvidas na pesquisa ou pelos técnicos que já os realizam de rotina no hospital. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os resultados individuais serão enviados diretamente para o

participante e não haverá qualquer tipo de despesa, bem como nada será pago pela sua participação.

Declaro que forneci todas as informações referentes ao estudo.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Botucatu, ___/___/___ Pesquisador: _____

Pesquisador: Marcelo Alvares Dainesi, Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Telefone celular: (14) 99771-7027. E-mail: maraldai@hotmail.com

Coorientadora: Suzana Erico Tanni, Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu-SP, CEP: 18600-000. Telefone: (14) 3880-1171 E-mail: suzanapneumo@hotmail.com

ANEXO 2

FICHA DE AVALIAÇÃO

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ R.G. _____

Idade: _____ anos Data Nasc.: ___/___/___ Sexo: F () M ()

Profissão: _____ Renda mensal: _____ Nível escolar: _____

Endereço: _____ Tel.: _____

DADOS CLÍNICOS

Diagnóstico de base (DPOC) – Classificação GOLD() A () B () C () D

Doenças associadas: _____

Oximetria de pulso: _____

HISTÓRIA TABÁGICA

Tabagismo: S () N () Carga tabágica: _____

Idade início _____ tempo: _____ n°. de cigarros/dia _____

Parou há _____

Exposição ocupacional: _____

MEDICAÇÕES EM USO

Corticoides: _____

Broncodilatadores: _____

Anticoagulantes: _____

Antibióticos: _____

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPÓREA

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

ESPIROMETRIA:

	Pré Broncodilatador	Pós Broncodilatador
--	---------------------	---------------------

	Litros (L)	Porcentagem (%)	Litros (L)	Porcentagem (%)
VEF₁				
VEF_{1p}				
VEF₁/CV F				
CVF				
CVFp				

Distância percorrida no teste de caminhada de 6 min: _____ metros

FC inicial: _____ FC final: _____ FR inicial: _____ FR final: _____

SpO₂% inicial: _____ SpO₂% final: _____

BORG RESP: _____ BORG MMII: _____ outros sintomas: _____

Suporte de oxigênio _____ L/min

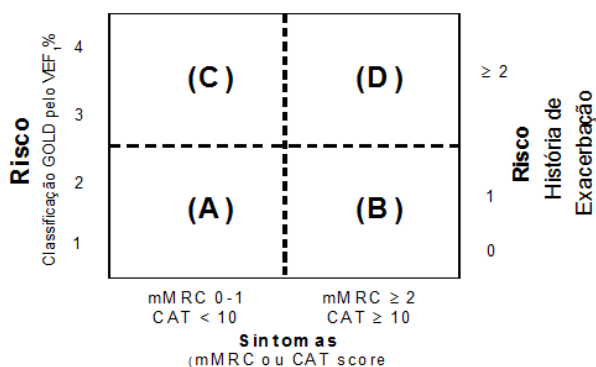
Escala modificada de BORG

Escala de esforço percebido de Borg - Modificada	
0	NENHUMA
0,5	MUITO, MUITO LEVE
1	MUITO LEVE
2	LEVE
3	MODERADA
4	POUCO INTENSA
5	INTENSA
6	
7	MUITO INTENSA
8	
9	MUITO, MUITO INTENSA
10	MÁXIMA

CLASSIFICAÇÃO DA DPOC

	A	B	C	D
Características	BAIXO RISCO MENOS SINTOMAS	BAIXO RISCO MENOS SINTOMAS	ALTO RISCO MENOS SINTOMAS	ALTO RISCO MAIS SINTOMAS
Classificação Espirométrica	GOLD 1-2	GOLD 1-2	GOLD 3-4	GOLD 3-4
Exacerbações por ano	≤ 1	≤ 1	≥ 2	≥ 2
mMRC	0 - 1	≥ 2	0 - 1	≥ 2
CAT	< 10	≥ 10	< 10	≥ 10

Classificação da DPOC



NÍVEIS DE EXACERBAÇÃO DA DPOC

SEVERIDADE	Níveis de Exacerbação da DPOC
LEVE	Paciente exacerba, entretanto consegue manter os cuidados diários
MODERADO	Paciente exacerba e necessita procurar serviços de emergência
GRAVE	Paciente exacerba e necessita de hospitalização

ANEXO 3

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	<input type="checkbox"/> 80,6	<input type="checkbox"/> 63,2	<input type="checkbox"/> 29,3	<input type="checkbox"/> 28,1	<input type="checkbox"/> 0
2. Durante o último ano tive catarro	<input type="checkbox"/> 76,8	<input type="checkbox"/> 60,0	<input type="checkbox"/> 34,0	<input type="checkbox"/> 30,2	<input type="checkbox"/> 0
3. Durante o último ano tive falta de ar	<input type="checkbox"/> 87,2	<input type="checkbox"/> 71,4	<input type="checkbox"/> 43,7	<input type="checkbox"/> 35,7	<input type="checkbox"/> 0
4. Durante o último ano tive "chiado no peito"	<input type="checkbox"/> 86,2	<input type="checkbox"/> 71,0	<input type="checkbox"/> 45,6	<input type="checkbox"/> 36,4	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 81,1	<input type="checkbox"/> 0
Minha tosse deixa-me cansado	<input type="checkbox"/> 79,1	<input type="checkbox"/> 0
Falta-me o ar quando falo	<input type="checkbox"/> 84,5	<input type="checkbox"/> 0
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/> 76,8	<input type="checkbox"/> 0
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	<input type="checkbox"/> 87,9	<input type="checkbox"/> 0
Fico exausto com facilidade	<input type="checkbox"/> 84,0	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 74,1	<input type="checkbox"/> 0
Minha doença respiratória é inconveniente para minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/> 79,1	<input type="checkbox"/> 0
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/> 87,7	<input type="checkbox"/> 0
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/> 90,1	<input type="checkbox"/> 0

Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/> 82,3	<input type="checkbox"/> 0
Minha doença debilitou-me física e mentalmente, o que faz com que eu precise de ajuda de alguém	<input type="checkbox"/> 89,9	<input type="checkbox"/> 0
Parece-me perigoso fazer exercício	<input type="checkbox"/> 75,7	<input type="checkbox"/> 0
Tudo o que faço parece ser demais para minha capacidade	<input type="checkbox"/> 84,5	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 88,2	<input type="checkbox"/> 0
Fico envergonhado ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/> 53,9	<input type="checkbox"/> 0
Minha medicação provoca-me efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/> 81,1	<input type="checkbox"/> 0
Minha medicação interfere muito com o meu dia a dia	<input type="checkbox"/> 70,3	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 64,8	<input type="checkbox"/> 0
Sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/> 79,8	<input type="checkbox"/> 0
Sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/> 81,0	<input type="checkbox"/> 0
Fazer o trabalho da casa	<input type="checkbox"/> 79,1	<input type="checkbox"/> 0
Sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/> 94,0	<input type="checkbox"/> 0

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

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de Fazer	<input type="checkbox"/> 0
Impede-me de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/> 42,0
Impede-me de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/> 84,2
Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/> 96,7

ANEXO 4

AVALIAÇÃO NÍVEL DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Escala HAD

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

Acta Psychiatrica Sacandinavica 1983; 361-370)

1. Eu me sinto tensa(o) ou contraída(o):
 - (3) A maior parte do tempo
 - (2) Boa parte do tempo
 - (1) De vez em quando
 - (0) Nunca

2. Eu ainda sinto o mesmo gosto pelas mesmas coisas que antes:
 - (3) Já não consigo ter prazer em nada
 - (2) Só um pouco
 - (1) Não tanto quanto antes
 - (0) Sim, do mesmo jeito que antes

3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
 - (3) Sim, de um 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:
 - (3) Não consigo mais
 - (2) De vez em quando
 - (1) Atualmente um pouco menos
 - (0) Do mesmo jeito que antes

5. Estou com a cabeça cheia de preocupação:
 - (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:
 - (3) Nunca
 - (2) Poucas vezes
 - (1) Muitas vezes

(0) Sim, quase sempre

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

(3) Quase sempre

(2) Muitas vezes

(1) De vez em quando

(0) Nunca

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

(3) Quase sempre

(2) Muitas vezes

(1) De vez em quando

(0) Nunca

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

(3) Completamente

(2) Não estou mais me cuidando como eu deveria

(1) Talvez nem 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 coisas boas que estão por vim:

(3) Quase nunca

(2) Bem menos que antes

(1) Um pouco menos que antes

(0) Do mesmo jeito que antes

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

(3) A quase todo o 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:

(3) Quase nunca

(2) Poucas vezes

(1) Várias vezes

(0) Quase sempre

ESCALA DE ANSIEDADE ()

ESCALA DE DEPRESSÃO ()

ANEXO 5

CAT – COPD Assessment Test

Versão em português do Teste de Avaliação da DPOC.

O seu nome:	Data de hoje:	 COPD Assessment Test
-------------	---------------	--

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

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

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

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

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

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

ANEXO 6

ESCALA DE DISPNEIA Medical Research Center modificado (mMRC)

(II Consenso Brasileiro de DPOC)

Classificação	Características
() Grau 0	Tenho Falta de ar ao realizar exercícios físicos intensos
() Grau I	Tenho falta de ar quando apresso o passo, subo escadas ou ladeiras.
() Grau II	Preciso para algumas vezes quando apresso o passo, ou ando mais devagar que as pessoas da minha idade.
() Grau III	Preciso para muitas vezes devido a falta de ar quando perto de 100 metros ou pouco minutos de caminhada.
() Grau IV	Sinto falta de ar que não consigo sair de casa, ou preciso de ajuda para me vestir, comer ou tomar banho.

ANEXO 7

Baseline Dyspnea Index – BDI

1. Incapacidade Funcional

() Grau 4 *Nenhuma incapacidade:* Capaz de realizar atividades usuais do (cotidiano) e ocupações sem falta de ar.

() Grau 3 *Incapacidade discreta:* Prejuízo em pelo menos uma atividade, mas nenhuma atividade completa 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 atividades no trabalho e/ou pelo menos uma das atividades pela falta de ar.

() Grau 1 *Incapacidade acentuada:* Paciente incapaz de trabalhar e ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar.

() Grau 0 *Incapacidade muito acentuada:* Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar.

() W *Quantidade incerta:* O paciente tem incapacidade devido à dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes disponíveis não são suficientes para que a incapacidade seja categorizada.

() X *Desconhecido:* Informação não disponível sobre dispneia e incapacidade.

() Y *Incapacidade por outras causas que não a dispneia:* por exemplo, problemas neuromusculares ou 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 escada 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 em realizar tarefas está prejudicada devido a dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade ser categorizada.

() X Desconhecido: Ausência de informação disponível relacionada a intensidade da tarefa.

() Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo, problemas 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 pausas, a mesmo 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 pessoas normais.

() Grau 1 Leve: Tem falta de ar com pouco esforço. Tarefas realizadas com muito esforço ou tarefas mais difíceis realizadas com pausas frequentes, requerendo um tempo 50% a 100% maior do que uma pessoa média.

() Grau 0 Nenhum esforço: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado.

() W Quantidade Incerta: A capacidade de se exercitar do paciente está prejudicada devido a dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada.

() X Desconhecido: Ausência de informação disponível relacionada a intensidade do esforço.

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

ANEXO 8**Índice de Charlson**

Comorbidades	Peso (1)	Peso (2)	Peso (3)	Peso (6)
Infarto do miocárdio	X			
Insuficiência Cardíaca Congestiva	X			
Doença cerebrovascular	X			
Doença pulmonar crônica	X			
Doença do tecido conjuntivo	X			
Úlcera peptídica	X			
Doença do fígado	X			
Diabetes	X			
Hemiplegia		X		
Doença renal (Moderada-grave)		X		
Diabetes com prejuízo orgânico		X		
Algum tumor		X		
Leucemia		X		
Linfoma		X		
Doença do fígado (Moderada-grave)			X	
Tumor sólido metastático				X
AIDS				X

Cada década aumento um ponto

ANEXO 9

Índice Bode

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

ANEXO 10

COTE

COMORBIDADES	PONTOS
Câncer de pulmão, esôfago e mama	6
Ansiedade	6
Outros tipos de câncer	2
Cirrose hepática	2
Fibrilação atrial	2
Diabetes	2
Fibrose Pulmonar	2
Insuficiência cardíaca	1
Úlcera gástrica/duodenal	1
Enfermidade coronariana	1

ANEXO 11

AVALIAÇÃO LABORATORIAL		
DATA: ___/___/___		
ERITOGRAMA	ABSOLUTOS	RELATIVOS
Hemácias		
Hemoglobinas		
Hematócrito		
RDW		
Vol. Glob. Média em fL		
Vol. Glob. Média em pg		
C.H. Glob. Média em g/dL		
LEUCOGRAMA		
Leucócitos por mm ³		
Neutrófilos		
Blastos		
Promielócitos		
Mielócitos		
Metamielócitos		
Bastões		
Segmentados		
Eosinófilos		
Basófilos		
Linfócitos típicos		
Linfócitos atípicos		
Monócitos		
Contagem de Plaquetas		
Observações		

ANEXO 12

Histórico de exacerbações/ hospitalizações/ intercorrências:

Exacerbações: S () = () moderada () grave ; N ()

Hospitalizações: S () N () Quantidade/ ano _____

Intercorrências: S () N () Quantidade/ ano _____

Data: ___/___/___