



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

José William Zucchi

Avaliação dos fenótipos dos diferentes clusters em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) nos desfechos de exacerbação e mortalidade em dois anos

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

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni

Botucatu
2022

José William Zucchi

Avaliação dos fenótipos dos diferentes clusters em
pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva
crônica (DPOC) nos desfechos de exacerbação e
mortalidade em dois anos

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

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni

Botucatu
2022

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

Zucchi, José William.

Avaliação dos fenótipos dos diferentes clusters em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) nos desfechos de exacerbação e mortalidade em dois anos / José William Zucchi. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Suzana Erico Tanni

Capes: 40000001

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Exacerbação dos sintomas. 3. Mortalidade. 4. Testes de função respiratória.

Palavras-chave: Análise de clusters; Exacerbação; Fenótipos da DPOC; Função pulmonar; Mortalidade.

José William Zucchi

Avaliação dos fenótipos dos diferentes clusters em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) nos desfechos de exacerbação e mortalidade em dois anos

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

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

Banca examinadora,

Prof. Dr. **Frederico Leon Arrabal
Fernandes**

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP

Prof. Dr. **William Salibe Filho**

Faculdade de Medicina do ABC, FMABC

Prof^a. Dr^a. **Liana Sousa Coelho**

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

Prof. Dr. **Robson Aparecido Prudente**

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

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

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

Botucatu, 24 de agosto de 2022.

Epígrafe

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

Albert Einstein

Dedicatória

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

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

A minha esposa Thaís Garcia e nossa filha Laura, vocês são os meus amores para sempre. Agradeço muito, meu amor, por todos os momentos de carinho, confiança e cumplicidade.

Agradecimentos

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

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

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

À minha esposa Thaís Garcia Zucchi, pelo companheirismo, amor, ajuda em todos esses anos de convivência, você é meu porto seguro. Muito obrigado por sempre estar ao meu lado, nunca deixando eu desistir, você é um espelho para todos que convivem com você. E esse ano agradeço pelo nosso bem maior que está chegando, nossa filha Laura, nosso amor infinito, nossa Princesinha que fez nosso AMOR se tornar ainda maior, agora somos 3. Eu Te Amo Para Todo o Sempre minhas pequenas Thaís e Laura.

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

Ao meu sogro (Dú), minha sogra Adaize, meus cunhados Bruno e Michele, Diogo e Melina, a minha sobrinha Manuela; muito obrigado por sempre dizerem que sou capaz, obrigado pelo amor e compreensão nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Suzana Erico Tanni pela oportunidade, aprendizado e paciência por conduzir meus passos na carreira científica, o meu profundo e eterno agradecimento.

A todos os pós-graduandos e funcionários da Faculdade de Medicina de Botucatu.

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

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

Agradeço a todos que estiveram ao meu lado durante esses anos. Por cada um de vocês aprendi a aplicar os meus dons a serviço do ser humano e do mundo. Sem sombra de dúvidas, essa foi minha maior conquista!

Por fim, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (Código de Financiamento 88882.432926/2019-01); e apoio da AstraZeneca do Brasil (ESR-15-10956). Muito Obrigado.

Sumário

1 Introdução.....	19
2 Justificativa.....	25
3 Objetivo	26
3.1 Objetivo secundário	26
4 Pacientes.....	27
4.1 Critérios de Inclusão	27
4.2 Critérios de Exclusão	27
4.3 Delineamento	28
5 Métodos.....	29
5.1 Comorbidades.....	29
5.2 Espirometria.....	29
5.3 Questionário <i>COPD Assessment Test</i> (CAT).....	31
5.5 Teste de caminhada de seis minutos.....	32
5.6 Avaliação da composição do corpo.....	32
5.7 Questionário do Hospital <i>Saint George</i> na Doença Respiratória (SGRQ) ...	33
5.8 Ansiedade e Depressão	33
5.9 Índice de BODE	34
5.10 Hemograma	34
5.11 Dosagem de Citocinas	35
5.12 Gases Arteriais.....	36
6 Análise Estatística.....	37
7 Resultados	39

8 Discussão	59
9 Conclusão	64
10 Referências	65
11 Apêndices	73
12 Anexos	77

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Número de óbitos no seguimento de dois anos em cada cluster.	42
Tabela 2 - Análise de sobrevida pelo modelo de Cox PH.	43
Tabela 3 - Número de exacerbação e hospitalização de acordo com cada cluster.	43
Tabela 4 - Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 1 no momento basal e após dois anos de seguimento.	44
Tabela 5 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 1 no momento basal e após dois anos de seguimento.	45
Tabela 6 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 1.	46
Tabela 7 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 1 no momento basal e após dois anos de seguimento.	47
Tabela 8 - Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 2 no momento basal e após dois anos de seguimento.	48
Tabela 9 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 2 no momento basal e após dois anos de seguimento.	49
Tabela 10 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 2.	50
Tabela 11 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 2 no momento basal e após dois anos de seguimento.	51
Tabela 12 - Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 3 no momento basal e após dois anos de seguimento.	52
Tabela 13 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 3 no momento basal e após dois anos de seguimento.	53
Tabela 14 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 3.	54
Tabela 15 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 3 no momento basal e após dois anos de seguimento.	55

Tabela 16 - Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 4 no momento basal e após dois anos de seguimento.	55
Tabela 17 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 4 no momento basal e após dois anos de seguimento.	56
Tabela 18 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 4.	57
Tabela 19 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 4 no momento basal e após dois anos de seguimento.	58

Lista de Figuras

Figura 1 - Nova classificação GOLD 2017.	30
Figura 2 - Seguimento de 2 anos dos pacientes de acordo com cada cluster.	41
Figura 3 - Análise de <i>Kaplan Meier</i> em relação a sobrevida dos pacientes em dois anos de seguimento.	42
Figura 4 - Comparação das características clínicas entre os momentos basal e após dois anos, nos pacientes de acordo com cada cluster	44

Lista de Abreviaturas

DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

GOLD= Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

SGRQ= *St. George's Respiratory Questionnaire* (Questionário Respiratório *Saint George*)

LDL= *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteínas de baixa densidade)

HDL= *High Density Lipoprotein* (Lipoproteínas de alta densidade)

VLDL= *Very Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteínas de muito baixa densidade)

VEF₁= Volume expiratório forçado no primeiro segundo

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

CVF= Capacidade vital forçada

IMC= Índice de massa corporal

SpO₂= Saturação periférica de oxigênio

FC= Frequência Cardíaca

PAS= Pressão arterial sistêmica

FR= Frequência respiratória

IMMC= Índice de massa magra do corpo

HAD= *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala hospitalar de ansiedade e depressão)

TC6= Teste de caminhada de seis minutos

MMRC= *Modified Medical Research Council* (Escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*)

BDI= *Baseline. Dyspnea Index* (Índice basal de dispneia)

CAT= *COPD Assessment Test*

BODE= *Body mass index airway obstruction, Dyspnea and Exercise capacity* (Índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia, e capacidade de exercício).

ODP= Oxigenioterapia domiciliar prolongada

Kg= Quilograma, peso corporal

IL-6 = Interleucina 6

PCR = Proteína C- Reativa

TCLE= Termo de consentimento livre e esclarecido

PaO₂: Pressão arterial de oxigênio

PaCO₂= Pressão arterial de dióxido de carbono

ICC= Insuficiência cardíaca congestiva

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença altamente prevalente, complexa e heterogênea, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares geralmente causada por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. As manifestações pulmonares e extrapulmonares da DPOC, assim como a presença de outras doenças crônicas não transmissíveis, tornam-na uma doença com diferentes fenótipos clínicos. A estratificação de grupos específicos de pacientes com DPOC pode resultar na melhor conduta de tratamento, pois permite informações importantes sobre prognóstico, afim de prevenir os desfechos negativos da doença e redução nos custos para o tratamento. O objetivo do nosso estudo foi avaliar as taxas de exacerbação e mortalidade nos diferentes fenótipos em pacientes com DPOC no período de dois anos. Métodos: Este estudo envolveu 351 pacientes. Na linha de base, todos os pacientes realizaram o Índice de *Charlson*, índice de massa corporal, tratamento farmacológico atual, história de tabagismo (maço.ano), história de exacerbações/internações no último ano, espirometria, teste de caminhada de seis minutos, questionários de qualidade de vida, dispneia e escala hospitalar de ansiedade e depressão. Amostras de sangue também foram coletadas para dosagem de proteína C reativa, gasometria e hemograma. Os pacientes foram separados em quatro grupos previamente definidos, de acordo com as análises clínicas e laboratoriais e foram acompanhados por dois anos. Cluster 1 (n=203): DPOC leve; cluster 2 (n=49): eosinofílico; cluster 3 (n=13): inflamação sistêmica; e cluster 4 (n=26): obstrução grave. Todos os pacientes foram reavaliados para quantificação das taxas de exacerbações moderadas a graves e mortalidade a cada seis meses. Resultados: Após dois anos de seguimento, foram reavaliados os dados de 291 pacientes. As taxas de eventos de exacerbação nos clusters 1, 2, 3 e 4 foram 74, 17, 5 e 10, respectivamente ($p=0,54$). A taxa de mortalidade foi maior nos clusters 3 e 4 (46%), seguidos pelos clusters 2 (20%) e 1 (16%). As mortes cardiovasculares foram maiores nos clusters 1 (42,5%) e 2 (70%), e as complicações pulmonares foram maiores nos clusters 3 (66,7%) e 4 (75%). O risco proporcional de Cox (HR) identificou que o cluster 4 apresentou um aumento estatisticamente significativo de $HR=3,49$ (95%CI:1,73-7,05) e o cluster 3 e $HR=3,07$ (95% CI: 1,27-7,45) em comparação com o cluster 1. Conclusão: A DPOC é uma doença heterogênea que se desenvolve em diferentes fenótipos e características clínicas. Identificamos os diferentes componentes que podem ser adicionados como meta do tratamento da DPOC em cada cluster, o que pode modificar o risco de exacerbações e mortalidade.

Palavras-chave: fenótipos da DPOC, análise de clusters, mortalidade, função pulmonar, exacerbação.

Declaração de financiamento: Este trabalho foi financiado pela AstraZeneca Brasil por meio de uma bolsa de iniciativa do investigador (ESR-15-10956).

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a highly prevalent, complex and heterogeneous disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases. The pulmonary and extrapulmonary manifestations of COPD, as well as the presence of other chronic non-communicable diseases, make it a disease with different clinical phenotypes. The stratification of specific groups of COPD patients can result in the best treatment approach, as it allows important information on prognosis, in order to prevent negative outcomes of the disease and reduce treatment costs. The aim of our study was to assess exacerbation and mortality rates in different phenotypes in COPD patients over a two-year period. Methods: This study involved 351 patients. At baseline, all patients performed the Charlson Index, body mass index, current pharmacological treatment, smoking history (pack.year), history of exacerbations/hospitalizations in the last year, spirometry, six-minute walk test, questionnaires on quality of life, dyspnea and hospital anxiety and depression scale. Blood samples were also collected for C-reactive protein dosage, blood gas analysis and blood count. Patients were separated into four previously defined groups, according to clinical and laboratory analysis, and were followed up for two years. Cluster 1 (n=203): mild COPD; cluster 2 (n=49): eosinophilic; cluster 3 (n=13): systemic inflammation; and cluster 4 (n=26): severe obstruction. All patients were reassessed for quantification of moderate to severe exacerbation and mortality rates every six months. Results: After two years of follow-up, data from 291 patients were reassessed. The exacerbation event rates in clusters 1, 2, 3 and 4 were 74, 17, 5 and 10, respectively ($p=0.54$). The mortality rate was higher in clusters 3 and 4 (46%), followed by clusters 2 (20%) and 1 (16%). Cardiovascular deaths were higher in clusters 1 (42.5%) and 2 (70%), and pulmonary complications were higher in clusters 3 (66.7%) and 4 (75%). Cox proportional hazards (HR) identified that cluster 4 showed a statistically significant increase of HR=3.49 (95%CI:1.73-7.05) and cluster 3 and HR=3.07 (95% CI: 1.27-7.45) compared to cluster 1. Conclusion: COPD is a heterogeneous disease that develops in different phenotypes and clinical features. We identified the different components that can be added as a COPD treatment goal in each cluster, which can modify the risk of exacerbations and mortality.

Keywords: COPD phenotypes, cluster analysis, mortality, lung function, exacerbation.

Funding statement: This work was supported by AstraZeneca Brazil through an investigator-initiated grant (ESR-15-10956).

1 Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo de ar. É o resultado de alterações alveolares e/ou das vias aéreas geralmente causadas pela exposição significativa a partículas e gases nocivos e influenciada por características individuais, incluindo o desenvolvimento pulmonar anormal (Pikoula et al. 2019; GOLD, 2022).

A DPOC é considerada uma doença heterogênea, com diferentes fenótipos e histórico multifatorial. A ocorrência da DPOC deve-se a diferentes mecanismos fisiopatológicos, os quais estão associados à inflamação sistêmica, com predominância do estreitamento das pequenas vias aéreas e colapso das vias aéreas periféricas devido à perda da elasticidade do parênquima pulmonar. Os pacientes apresentam danos cíclicos pela formação de radicais livres de oxigênio e na redução da capacidade antioxidante na perpetuação da exposição aos agentes agressores. Este é considerado um dos mecanismos responsáveis para o desenvolvimento dos efeitos sistêmicos da DPOC. Entretanto, esses pacientes apresentam características clínicas respiratórias sintomáticas e progressão da doença semelhantes. Além disso, outras características são comuns nesta população, como a presença de outras doenças crônicas não transmissíveis (Maselli et al. 2019).

A DPOC é a quarta principal causa de morte em todo o mundo com consequente morbidade incapacitantes, com projeção de se tornar a terceira principal causa de morte no mundo no ano de 2030. Este impacto está relacionado às dificuldades para o diagnóstico precoce e de forma precisa. Esta doença apresenta progressão na perda funcional e piora dos sintomas respiratórios. Também é caracterizada por exacerbações agudas, o que ocasiona alta taxas de hospitalização e mortalidades (WHO, 2021; Yoon et al.2019).

Pacientes com DPOC são correlacionados a diferentes comorbidades crônicas e em maior número. Estima-se que os pacientes possuam em média quatro comorbidades em comparação a duas comorbidades naqueles sem DPOC. As comorbidades de maior prevalência em pacientes com DPOC são as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes mellitus, câncer de pulmão, caquexia,

depressão e ansiedade (Raheison et al. 2018), os quais estão associadas ao maior risco de morbi-mortalidade na DPOC (Garcia-Aymerich et al. 2011, Burgel et al. 2012; Rennard et al. 2015, Chubachi et al. 2016; Carter et al. 2019).

O conjunto destas comorbidades agrupam de forma específica estes pacientes com DPOC, os quais geralmente também apresentam outras semelhanças, como a gravidade da doença pulmonar. A estratificação de grupos específicos pode resultar na melhor conduta de tratamento, informações importantes sobre prognóstico e redução nos custos para o tratamento (Hansen et al. 2020). Neste sentido, o controle dos sintomas respiratórios e redução de riscos futuros são a base das recomendações de tratamento para a doença.

A dispneia é o principal sintoma da doença e está intimamente relacionada com a intolerância ao exercício e ao descondicionamento físico. Clinicamente, os pacientes apresentam impacto importante em suas atividades de vida diária e comprometimento da qualidade de vida. Este impacto está relacionado também ao maior risco de alterações da saúde mental, com sintomas de depressão ou ansiedade, o que podem piorar a sensação dos sintomas respiratórios (Lopes et al. 2019). Além da dispneia, a hipoxemia é característica presente em alguns pacientes com doença muito grave. A condição clínica destes pacientes, com a necessidade de uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP), está associada com maior impacto na qualidade de vida, capacidade física do exercício e presença de outras manifestações sistêmicas. Assim, estes pacientes com doença muito grave apresentam maior efeitos negativos sobre a progressão da doença, o que leva ao aumento do risco da morbidade e mortalidade (Xavier et al. 2019; Kanezaki et al. 2021).

Além destas características clínicas, outras manifestações sistêmicas podem ser associadas ao maior impacto na qualidade de vida. A depleção nutricional, com redução de massa magra, representa impacto significativo no desempenho das atividades de vida diária. Dados da literatura mostram que a prevalência varia conforme a gravidade da doença. Nos pacientes leves e moderados, a depleção pode estar presente de 10 a 15%, mas naqueles com DPOC grave, a prevalência pode chegar a acometer em até 50% (Kanezaki et al. 2021). Além disso, o predomínio é maior naqueles com características de enfisema pulmonar e com histórico de exacerbação frequente (Kinney et al. 2018; Chen et al. 2019). A sua causalidade é

multifatorial, mas está relacionada ao aumento da taxa metabólica, desbalanço hormonal, níveis mais elevados de processo inflamatório, redução da ingestão alimentar, alterações da mastigação com aerofagia com desconforto gastrointestinal e pior disfunção muscular. Este conjunto impacta diretamente na pior qualidade de vida, aumento de risco de exacerbações e mortalidade (Xavier et al. 2019; Machado et al. 2019; Mølmen et al. 2021)

Assim, a complexidade da doença faz com que sejam buscadas ferramentas alternativas que possam avaliar de forma mais ampla estes pacientes com DPOC. Neste contexto, o índice BODE foi desenvolvido para que os pacientes fossem estratificados em grupos de maior risco de mortalidade. Este índice engloba a presença de depleção nutricional (B – *Body mass index*), o grau de obstrução da via aérea (O – airflow Obstruction), magnitude da sensação de dispneia (D- Dyspnea) e capacidade física do exercício (E – Exercise capacity), sendo que, quanto maior a pontuação, maior será a probabilidade do risco de morte desse paciente (Celli et al. 2004; Cordoba et al. 2017).

O índice de BODE está diretamente relacionado com a qualidade de vida dos pacientes com DPOC, o qual demonstra uma relação entre outros domínios, como a pontuação do questionário do Hospital *Saint George* na Doença Respiratória (SGRQ) e valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) <50%. Outras constatações identificaram que, o índice de BODE foi melhor preditor nos quesitos de frequência e gravidade das exacerbações da DPOC, quando comparado apenas aos valores de VEF₁. Valores baixos no índice de BODE são capazes de predizer mudanças em relação a piora da qualidade de vida, exacerbações e morte, o que confirma a importância das características clínicas dos pacientes e das manifestações sistêmicas da doença para o prognóstico da DPOC.

Portanto, as manifestações pulmonares e extrapulmonares da DPOC, assim como a presença de outras doenças crônicas não transmissíveis, tornam-na uma doença complexa e heterogênea. Essa heterogeneidade fez com que nos últimos anos, estudos tentassem identificar possíveis subgrupos ou fenótipos homogêneos da DPOC para a identificação de respostas diferentes aos tratamentos efetuados (Burgel et al. 2017; Zahraei et al. 2020; Nikolaou et al. 2020).

A avaliação e classificação da DPOC necessita de estratificação de possíveis fenótipos da doença em relação à sua capacidade preditiva e aos resultados clínicos significativos, como mortalidade e resposta ao tratamento (Castaldi et al. 2020). As diretrizes GOLD, consenso mundial, definiu importante critérios para à fenotipagem da DPOC. Além da gravidade da obstrução das pequenas vias aéreas, a frequência de exacerbações e a magnitude dos sintomas respiratórios direcionam a personalização do tratamento farmacológico (GOLD, 2021).

Entretanto, além desta possibilidade de estratificação dos grupos, outros métodos podem ser utilizados para identificação de um conjunto multivariado de dados. Este método pode ser definido como análise de cluster, o qual visa encontrar grupos homogêneos de pacientes. A validação desses agrupamentos pode resultar em diferentes classificações da DPOC, com identificação de pacientes para tratamentos específicos e mais direcionados (Castaldi et al. 2020). Por outro lado, existem diferentes métodos para execução desta análise, como por exemplo, determinação dos critérios de pacientes, agrupamentos hierárquicos e não hierárquicos, variáveis clínicas de seleção. As variáveis utilizadas para identificação destes clusters vão desde variáveis demográficas, sintomas, exames de imagem, função pulmonar e comorbidades. A determinação destes fatores que serão avaliados, correlaciona-se diretamente aos diferentes resultados que estão presentes na literatura, o que dificulta a confirmação de fenótipos verdadeiros da DPOC (Zahraei et al. 2020; Brat et al. 2021).

A definição recente propõe que um fenótipo da DPOC seja uma contribuição de atributos da doença que descrevem as heterogeneidades entre os indivíduos com DPOC, no que se refere a condições clínicas significativas, como sintomas, resposta à terapia farmacológica, exacerbações, progressão ou morte (Vazquez et al. 2018; Antonelli et al. 2019).

Um dos fenótipos que a literatura já descreve é determinado pela frequência de exacerbações. Nos últimos anos tem sido estudado limiares decorrentes de exacerbações medianas, com consequente associação com o estado geral de saúde e prognóstico (Zeiger et al. 2018). De fato, estudos longitudinais mostram que os pacientes que apresentam mais de duas exacerbações no último ano, terão em maior proporção exacerbações nos próximos anos. Concomitantemente, as diretrizes GOLD

definem esse ponto de corte na história de exacerbações prévias como forma de manejo no tratamento farmacológico. Por outro lado, a ocorrência de variabilidade individual, com outras manifestações sistêmicas associadas, dificulta a determinação da frequência de novas exacerbações e hospitalizações de forma generalizada (Rouzić et al. 2018, Yoon et al. 2019; GOLD 2021).

A utilização de biomarcadores também pode ajudar a identificar grupos de pacientes que podem ter melhor ou pior resposta ao tratamento farmacológico proposto. Assim, na DPOC, o uso do número de eosinófilos séricos apresenta associação na possível resposta no controle de exacerbações futuras, e esta forma de condução no tratamento do paciente possibilita na maior chance no planejamento do tratamento futuro do paciente. Assim, possibilita expectativa de melhores resultados clínicos, com redução de taxas de exacerbações e hospitalizações (David et al. 2020).

Ainda são escassos dados na literatura estudos que avaliaram a composição de grupos específicos com características clínicas, comorbidades e marcadores inflamatórios como possíveis fenótipos na DPOC. Comumente, os pacientes com DPOC apresentam limitações da função pulmonar, porém, outros sintomas e comorbidades podem ser usados para identificar fenótipos específicos da DPOC, a fim de aprimorar o manejo no tratamento farmacológico, identificar causas associadas a exacerbações, hospitalizações e morte. (Barnes et al. 2019; Uzan et al. 2020).

No entanto, ainda não há estudos clínicos nacionais que identificaram possíveis diferentes fenótipos da DPOC. Por outro lado, nosso grupo de pesquisa avaliou 351 pacientes com risco ou que tinham diagnóstico de DPOC. Destes, 34 não confirmaram o diagnóstico de DPOC e 26 pacientes não pertenciam a nenhum cluster de fenótipos da DPOC após a análise dos dados estatísticos, ao final da análise, 291 foram avaliados em quatro diferentes clusters clínicos e laboratoriais. O grupo com maior quantidade de pacientes foi o cluster que apresentava menor gravidade sintomática e funcional da doença, o segundo grupo por maior valor de eosinófilos periféricos, o terceiro grupo por serem mais inflamados sistemicamente e o quarto grupo por serem com maior gravidade obstrutiva e com pior troca gasosa.

Neste contexto, a avaliação de desfechos clínicos negativos em diferentes grupos clínicos é de grande importância.

2 Justificativa

A DPOC exibe características heterogêneas que podem variar os prognósticos e responder diferentemente a possíveis intervenções terapêuticas.

A identificação de possíveis diferentes fenótipos em pacientes com DPOC é necessária para aperfeiçoar o tratamento farmacológico, com identificação de pacientes para tratamentos específicos e mais direcionados, assim como a investigação de fatores de riscos associados em cada clusters de fenótipos.

Entretanto, ainda não há dados nacionais em relação aos possíveis fenótipos da DPOC.

3 Objetivo

Avaliar o número de eventos de exacerbação e mortalidade nos diferentes fenótipos em pacientes com DPOC no período de dois anos.

3.1 Objetivo secundário

Avaliar e comparar a diferença das variáveis clínicas e funcionais após dois anos de seguimento em cada grupo de fenótipos.

4 Pacientes

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, como continuação do estudo denominado **“Avaliação dos diferentes clusters nos pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica”**, com aprovação do comitê de ética e pesquisa, CAAE: 52515215.2.1001.5411 e número de parecer 1.399.699 (Anexo 1).

Trata-se de estudo observacional prospectivo com pacientes com DPOC para identificar características clínicas e laboratoriais, frequência de exacerbações, hospitalizações e mortalidade que caracterizam diferentes fenótipos da DPOC que podem ter resultados diferentes após dois anos de acompanhamento.

Foram incluídos na pesquisa consecutivamente 351 pacientes ambulatoriais com diagnóstico prévio de DPOC e que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

O diagnóstico de DPOC foi realizado pela história clínica e exposição ao fumo pelo menos 10 anos-maço e espirometria pós-broncodilatador ($FEV_1 / FVC < 0,70$) e classificados pelo VEF_1 de acordo com critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (GOLD 2017 e SBPT 2004).

4.1 Critérios de Inclusão

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

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

4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que utilizaram corticosteroide sistêmico nas últimas quatro semanas, que apresentam outras doenças respiratórias de maior comprometimento (bronquiectasias e tuberculose ativa) e neoplasia maligna.

4.3 Delineamento

Este estudo faz parte da continuação do estudo denominado “**Avaliação dos Diferentes Clusters nos Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**” realizado desde 2016, como obtenção para o título de mestre. Todos os pacientes incluídos neste estudo realizaram avaliação inicial que incluiu avaliação de características demográficas (idade, sexo, profissão, escolaridade e renda mensal), história tabágica (cálculo de maço/ano, tabagismo ativo ou não), exposição ocupacional à biomassa, uso de medicações específicas para tratamento da DPOC (corticoides, broncodilatadores, anticoagulantes, antibióticos e oxigênio), índice de *Charlson*, composição corporal através do cálculo do IMC e circunferência abdominal, oximetria de pulso. Foi realizada a espirometria pré e pós broncodilatador e o teste de caminhada de seis minutos. Foram aplicados os questionários de qualidade de vida, de dispneia, de ansiedade e depressão. Também foram coletadas amostras de sangue para dosagens de marcadores inflamatórios, gases sanguíneos e de hemograma. Os valores de Colesterol, HDL, LDL, VLDL, triglicérides, proteína C-reativa, glicose em jejum, interleucina-6 e vitamina D serão anotados. Após dois anos, todos os pacientes foram reavaliados por meio dos mesmos parâmetros clínicos e laboratoriais.

Os pacientes foram avaliados a cada seis meses durante dois anos para quantificar a frequência das exacerbações e hospitalizações e verificar o tratamento farmacológico em uso. Em caso de morte, as causas foram avaliadas em registro médico e documentos familiares. Todas essas variáveis foram analisadas por software específico para cluster.

Após a definição dos clusters, cada grupo de pacientes foi acompanhado a cada seis meses para quantificar a frequência de exacerbações da DPOC, hospitalização e mortalidade.

5 Métodos

5.1 Comorbidades

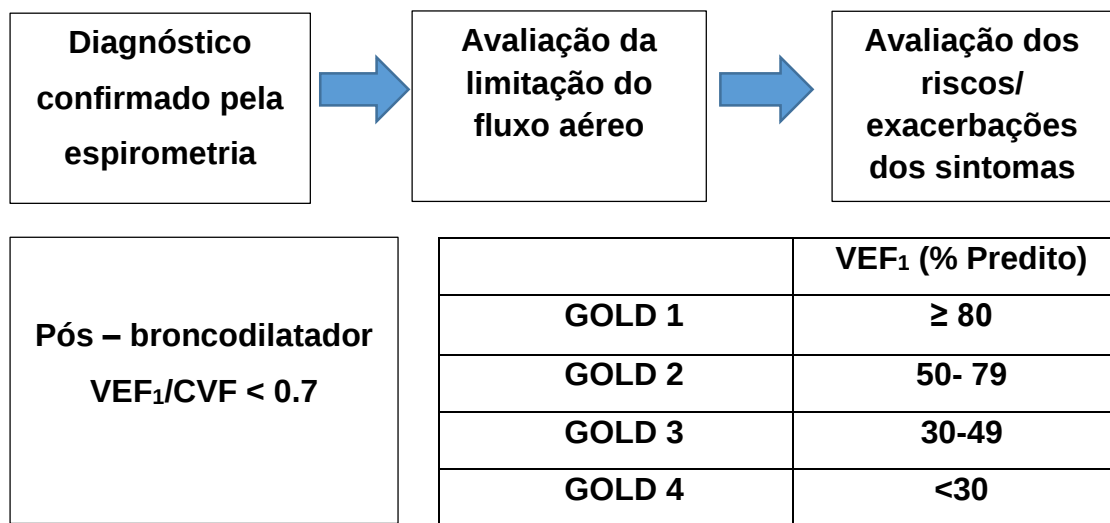
A presença de comorbidades associadas à DPOC foi avaliada por meio do índice de *Charlson* (Charlson, Szatrowski et al. 1994) (Anexo 11). Este índice foi desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, combinando a idade com as doenças associadas. Cada doença tem pontuação específica proporcional à sua gravidade. Pontuação 1 é atribuída ao infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa gástrica, hepatopatia leve e diabetes. Pontuação 2 é atribuída a diabetes com lesão de órgão alvo, hemiplegia, doença renal e doenças malignas. Pontuação 3 é atribuída para hepatopatia moderada a grave, enquanto que AIDS e tumor sólido metastático recebem pontuação 6. Para cada década de vida acima dos 40 anos, adiciona-se 1 ponto ao risco (Anexo 3).

5.2 Espirometria

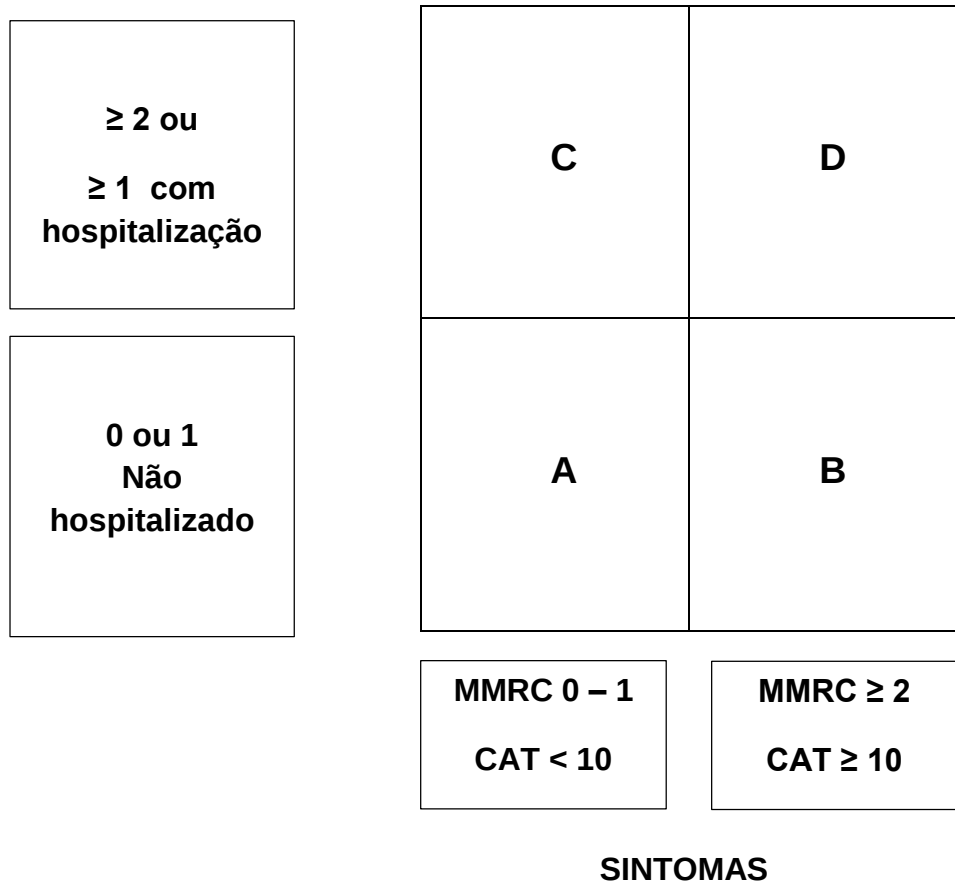
A espirometria foi realizada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (FERRARIS KOKO, LOUISVILLE, CO, USA), de acordo com os critérios da American Thoracic Society (ATS 1987). Foram mensuradas a CVF em litros (L) e o VEF₁ em litros (L), e calculada a razão entre as duas medidas (VEF₁/CVF). As medidas serão obtidas antes e 20 minutos após o uso de fenoterol 400mcg dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF₁ também foram expressos em porcentagem dos valores de referência (Pereira 2002).

A gravidade da obstrução foi estabelecida por meio da análise dos resultados de VEF₁, expressos como porcentagem dos valores previstos de acordo com a Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease (GOLD) (GOLD 2017) e pelo II Consenso Brasileiro de DPOC (JARDIM, OLIVEIRA et al., 2004). Pacientes com VEF₁ ≥ 80% do valor previsto são classificados como GOLD I, valores de VEF₁ ≥ 50% e < 80% do previsto caracterizam o GOLD II e, VEF₁ ≥ 30% e < 50% do previsto o GOLD III. São considerados GOLD IV os pacientes que apresentam VEF₁ < 30% do previsto ou VEF₁ < 50% do previsto associado à insuficiência respiratória crônica (Figura 1).

Figura 1. Nova classificação GOLD 2017.



História de exacerbação



5.3 Questionário *COPD Assessment Test* (CAT)

O questionário *COPD Assessment Test* (CAT) foi desenvolvido e validado, que tem como característica ser um instrumento curto e simples para a quantificação do impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica, além de auxiliar na avaliação do estado de saúde e facilitar a comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde (Jones et al. 2009). O CAT é composto de oito itens, denominados tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o paciente escolhe apenas uma opção de resposta, cuja pontuação varia de zero a cinco. Ao final do teste, soma-se a pontuação de todas as respostas e, assim, avalia-se o impacto clínico da DPOC conforme a pontuação de estratificação do estudo de desenvolvimento e validação do CAT (Jones et al. 2009). Os resultados variam de acordo com a faixa dos escores obtidos, classificados da seguinte forma em relação ao impacto clínico: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave (Anexo 4).

5.4 Intensidade de dispneia

BDI: a versão traduzida para a língua e cultura brasileiras do *Baseline Dyspnea Index (BDI)* (Martinez & Padua 2001) desenvolvido por MAHLER et al. (1984) foi um dos índices de avaliação da dispneia. Esta escala consta de três componentes que avaliam aspectos importantes relacionados à dispneia. No primeiro é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear dispneia, no segundo a intensidade de esforço que induz a 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 5).

mMRC: *Medical Research Council Modificado*, esta escala consiste em graduar a dispneia de 0 a 4 em relação aos esforços diários (SBPT 2004). Quanto maior a pontuação maior a gravidade da dispneia (Anexo 6).

5.5 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos foi avaliado de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (Crapo et al. 2002). Os pacientes foram instruídos a caminhar em um corredor de 30 metros o máximo que conseguirem por um período de tempo de seis minutos. Os pacientes podem parar durante o teste, mas serão instruídos para retomar a caminhada assim que forem capazes. Depois de decorridos os seis minutos, serão instruídos a parar de andar e mensura-se a distância total da caminhada, em metros.

Durante o teste foi verificado a oximetria de pulso (SpO_2) e a frequência cardíaca (FC) dos pacientes por meio do oxímetro portátil (*Marca Moriya, modelo 1001, São Paulo, Brasil*) o qual foi transportado pelo paciente em uma mochila. Antes e após o teste, foram verificadas também a pressão arterial sistêmica (PAS), a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a presença de dispneia e de fadiga nos membros inferiores por meio da escala de Borg (Borg, 2000) (Anexo 7). Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentarem $SpO_2 < 85\%$ durante o teste foram suplementados com oxigênio. Neste caso, o fisioterapeuta caminhou ao lado do paciente levando o cilindro em carrinho portátil.

5.6 Avaliação da composição do corpo

Antropometria: o peso do corpo (kg) e a estatura (m) foram quantificados em Balança Filizola® com o paciente utilizando roupas leves e sem calçados. O índice de massa do corpo foi calculado através da seguinte fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$ (Anexo 8).

Impedância bioelétrica: A resistência e reatância foram medidas na posição supina, do lado direito do corpo, de acordo com o protocolo da Sociedade Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral (ESPEN Guidelines 2004) (Kyle et al. 2004) (BIA 101, RJL systems, Detroit, MI, USA). Para a estimativa de MMC nesta amostra, foi utilizada a equação de regressão desenvolvida por Kyle et al. (2001): $MMC = -4,104 + (0,518 \times \text{estatura}^2 / \text{resistência}) + 0,231 \times \text{peso} + (0,130 \times \text{reatância}) + 4,229 \times \text{sexo}$ (masculino = 1, feminino = 0) (Kyle et al. 2001).

O índice de massa magra do corpo (IMMC) foi calculado ($MMC\ (kg)/altura(m)^2$). O critério de depleção de massa magra foi: $IMMC < 16\ kg/m^2$ (para homens) ou $< 15\ kg/m^2$ (para mulheres) (Schols et al. 2005). Foram considerados os mesmos valores de referência do IMMC para os tabagistas.

5.7 Questionário do Hospital *Saint George* na Doença Respiratória (SGRQ)

O instrumento utilizado foi a versão validada para a língua e cultura brasileiras do Questionário do Hospital *Saint George* na Doença Respiratória (SGRQ) (Camelier et al, 2006).

O SGRQ inclui os domínios: sintomas, relativo ao desconforto causado por sintomas respiratórios; impacto, avaliando o impacto global nas atividades de vida e no bem estar do paciente; atividades, que considera as alterações da atividade física e o escore total, que corresponde à somatória dos três domínios. O escore de cada domínio e o escore total tem pontuação de zero (ausência de disfunção) a 100 (disfunção máxima). Os resultados são expressos em porcentagem, sendo que modificações acima de 4% refletem diferença clinicamente significativa para cada domínio (Schunemann et al. 2003) (Anexo 9).

5.8 Ansiedade e Depressão

A escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) foi aplicada para identificar sintomas de ansiedade e de depressão em pacientes de hospitais clínicos não-psiquiátricos, sendo posteriormente utilizada em outros tipos de pacientes. Um ponto importante que distingue a HAD das demais escalas é que para prevenir a interferência dos distúrbios somáticos na pontuação da escala foram excluídos todos os sintomas de ansiedade ou de depressão relacionados com doenças físicas (Marcolino et al. 2007).

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) que possui 14 itens, dos quais sete são voltados para a avaliação da ansiedade (HAD-A) e sete para a depressão (HAD-D). Cada um dos seus itens pode ser pontuado de zero a três, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada escala (Anexo 10).

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

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

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

5.9 Índice de BODE

O índice multidimensional BODE foi calculado para os pacientes com DPOC (Celli et al. 2004). Foram utilizadas as variáveis e os pontos de corte descritos no estudo de Celli et al. A escala original de dispneia MRC, com pontuação de 1 a 5, foi modificada para escores de 0 a 4 (mMRC) para a análise do índice BODE. Este índice é dividido em quatro classes: classe 1 (escore 0 a 2); classe 2 (escore 3 e 4); classe 3 (escore 5 e 6) e classe 4 (escore 7 a 10).

Cálculo do índice BODE

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

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

5.10 Hemograma

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

5.11 Dosagem de Citocinas

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

As dosagens da IL-6 foram realizadas em duplicatas através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA), comercialmente disponíveis (Bio Source International, Inc, Ca, USA). A sequência da dosagem das citocinas seguiu as recomendações da empresa fornecedora dos kits. Resumidamente, esta técnica corresponde a ELISA tipo sanduíche, de fase sólida, em que as células da microplaca são cobertas por anticorpo específico para a citocina em questão.

Amostras, controle e padrão são pipetadas nestas células. Durante a primeira incubação, a citocina se liga ao anticorpo imobilizado no local (captura). Após lavagem, anticorpo biotinilado específico para a citocina é adicionado. Durante a segunda incubação, este anticorpo se liga à citocina capturada durante a primeira incubação. Após remoção do excesso do segundo anticorpo, a enzima estreptavidina-peroxidase é adicionada. Esta se liga ao anticorpo biotinilado para completar o sanduíche de quatro camadas. Após a terceira incubação e lavagem para remover toda a enzima não ligada, uma solução de substrato é adicionada, a qual age sobre a enzima ligada, para produzir cor. A intensidade deste produto colorido é diretamente proporcional à concentração da citocina presente na amostra original.

A proteína C reativa (PCR) foi quantificada em duplicatas em kits ultrassensíveis da Bioclin Belo Horizonte, MG, Brasil. Foi realizada a quantificação no aparelho automatizado *TECHNICON, RA-XTTM system, global medical instrumentation*, MINAMOTA, USA. A sensibilidade é de 0,1802 mg/L com desvio padrão de 0,0387 mg/l. A sensibilidade que indica o limite de detecção do método corresponde a três vezes o desvio padrão e é igual a 0,2962 mg/l.

5.12 Gases Arteriais

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

6 Análise Estatística

Foi realizado um estudo anterior que identificou quatro diferentes grupos e esses pacientes foram acompanhados durante dois anos para quantificar exacerbações, hospitalizações e morte (Zucchi et al. 2020).

No momento inicial do estudo foi feita a construção dos *clusters*, realizada nas seguintes etapas estatísticas: 1) Dado o conjunto de dados com cerca de 40 variáveis, foi realizada uma pré-seleção de variáveis razoáveis para definir os clusters. Foram selecionadas 13 variáveis contínuas de acordo com sua importância clínica e que foram padronizadas em escore de Z (na mesma grandeza). As variáveis escolhidas foram: hematócrito (HT), proteína C reativa (PCR), triglicerídeos (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL), eosinófilos periféricos absolutos, idade, SpO₂, IMC, VEF₁, BDI, TC6, total do questionário do SGRQ e anos.máço. Na construção dos agrupamentos, foram identificados 316 *clusters*; 2) Foi utilizado análise de *cluster* com o método de Ward e método não *K means* para determinar o melhor valor de *silhouette*, o qual representa o quão similares são os objetos dentro do cluster (coesão) comparados aos outros clusters (separação); estes valores variam de -1 e +1, quanto maior o valor indica o quanto o objeto é semelhante dentro do seu cluster e menor semelhança tem com o cluster vizinho. Este valor também serve como avaliação da validação interna da análise. 3) Dado os resultados estatísticos para o método Ward e *K means* foram escolhidas as variáveis PCR, eosinófilos absolutos e SpO₂ por apresentarem o melhor valor de *silhouette* e foram consideradas na análise dos componentes principais. 5) Após a escolha do melhor método de construção de *cluster* pelo valor de *silhouette* (método Ward), foi determinado o melhor número de *cluster* através dos valores de heterogeneidade dos aglomerados, que neste caso foi determinado quatro *clusters*. 6) Como última etapa foi realizado a avaliação de cada indivíduo ao *cluster* pertencente (etapa 2) com o número determinado de *cluster*. Assim, dados dos 291 pacientes classificados são apresentados no estudo.

A análise descritiva dos dados foi realizada para descrever as características de todos os participantes após dois anos de seguimento. Variáveis contínuas foram apresentadas em média $\pm$ desvio padrão (SD), sendo que as variáveis com distribuição não normal foram apresentadas em medianas e percentis (25-75) e as

variáveis categóricas foram expressas em percentual. O teste de χ^2 foi utilizado para expressar os valores de variáveis categóricas.

Para as comparações dos quatro grupos com variações de distribuição normal foi utilizado teste “t” de Student e para as variáveis com distribuição não normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a comparação das variáveis no momento da avaliação e após dois anos de seguimento foi utilizado o teste “t” pareado ou Wilcoxon.

A avaliação da variação dos valores finais – basais foram realizados através do teste de ANOVA seguido de teste de Tukey para as comparações de distribuição normal ou Kruskal Wallis seguido de teste de Dunnet para comparação de pares quando a distribuição foi não normal.

A análise de Kaplan-Meier seguida do teste log-rank foi usada para avaliar as diferenças na mortalidade entre os clusters. O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para avaliar o risco de mortalidade durante dois anos de acompanhamento, ajustado pelos confundidores. Todas as variáveis foram analisadas com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$, utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics 22 (TX-USA).

7 Resultados

No momento inicial do estudo foram avaliados 351 pacientes, sendo 319 pacientes avaliados pela UNESP-Botucatu e 32 pacientes avaliados pela UFTM. Durante a avaliação inicial foram excluídos 60 pacientes, 34 pacientes por não apresentarem diagnóstico de DPOC após a realização da espirometria e 26 pacientes que não pertenceram a nenhum cluster após a realização da análise estatística. Ao final do primeiro momento do estudo foram avaliados 291 pacientes, os quais foram acompanhados durante dois anos. Em resumo, foi identificado quatro diferentes clusters que foram classificados como: cluster 1 – DPOC leve com poucos sintomas respiratórios e baixa gravidade funcional; cluster 2 – DPOC com altos valores de eosinófilos periféricos; cluster 3 – DPOC com inflamação sistêmica e cluster 4 – DPOC com grave obstrução de vias aéreas e pior troca gasosa.

As características clínicas dos 291 pacientes de acordo com cada cluster avaliados no início do estudo estão descritas no apêndice 1

A prevalência das comorbidades associadas em cada cluster no momento inicial do estudo estão descritas no apêndice 2.

A avaliação da reabilitação pulmonar, oxigenoterapia domiciliar prolongada, vacinação e ex-tabagismo de acordo com cada cluster no momento inicial do estudo, são apresentadas no apêndice 3.

A figura 1 mostra o número total de pacientes avaliados no momento inicial do estudo nos diferentes centros de estudo.

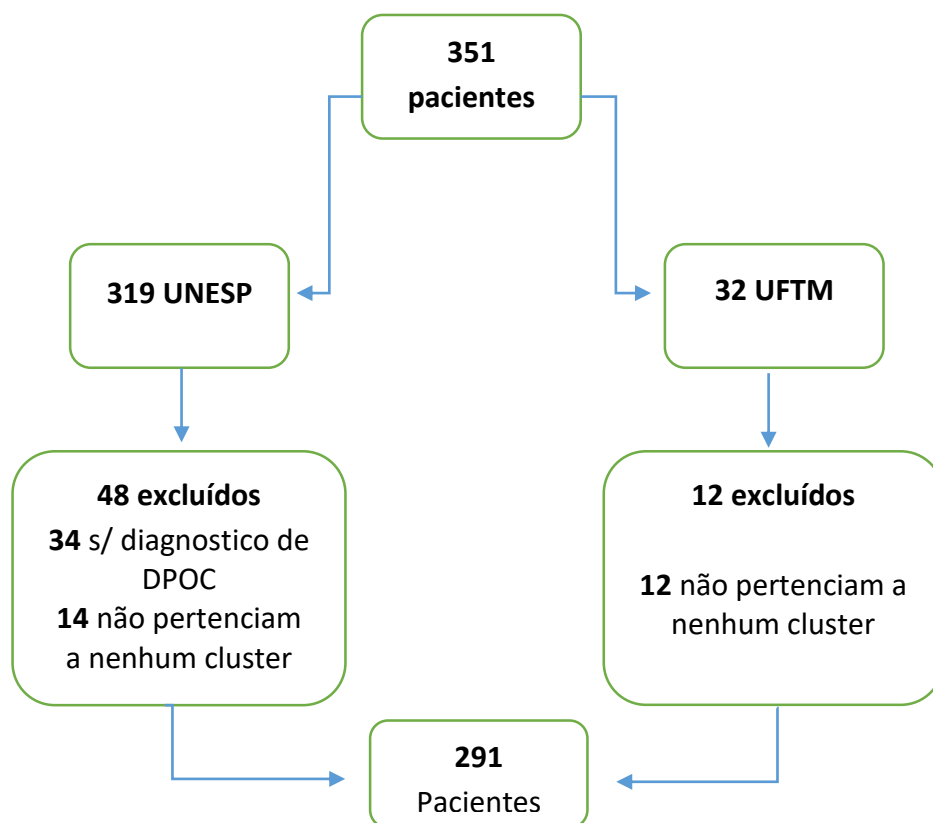


Figura 1- Número total de pacientes avaliados no momento inicial.

Durante o seguimento de 2 anos, foram reavaliados os dados de 291 pacientes. O número de óbitos nos diferentes clusters foi de 61 pacientes, com maior ocorrência no cluster 1 (n=33 pacientes). A retirada do TCLE foi realizada por 7 pacientes, todos do cluster 1 e o não retorno após dois anos de seguimento foi de 61 pacientes (Figura 2).



Figura 2 – Seguimento de 2 anos dos pacientes de acordo com cada cluster.

A tabela 1 apresenta os números de óbitos por eventos cardiovasculares e pulmonares nos diferentes clusters durante o seguimento de dois anos.

Os pacientes do cluster 3 e cluster 4 apresentaram maior proporção estatisticamente significativo de óbitos (46,1%) entre os demais clusters ($p=0,001$). Notou-se que o evento cardiovascular ocorreu em maior porcentagem nos cluster 2 (70%), seguido pelo cluster 1 (42,5%), mas sem diferença estatística significativa. Por outro lado, o óbito por evento pulmonar apresentou maior proporção no cluster 4 (75%), seguido pelo cluster 3 (66,7%), mas sem diferença estatística significativa (Tabela 1).

Tabela 1 – Número de óbitos no seguimento de dois anos em cada cluster.

	Cluster 1 DPOC sintomas leves 203 pacientes	Cluster 2 DPOC eosinofílico 49 pacientes	Cluster 3 DPOC inflamação sistêmica 13 pacientes	Cluster 4 DPOC obstrução grave 26 pacientes	p
Óbito	16,3%	20,4%	46,1%	46,1%	0,001
Evento cardiovasculares	14 (42,5%)	7 (70%)	2 (33,3%)	3 (25%)	0,187
Evento pulmonar	19 (57,5%)	3 (30%)	4 (66,7%)	9 (75%)	0,187

Valores expressos em porcentagem.

Na curva de *Kaplan Meier*, observamos que os clusters 3 e 4 apresentaram maior mortalidade em comparação ao cluster 1, o que foi confirmado pelo teste de *Log rank* ($p=0,001$) (Figura 3).

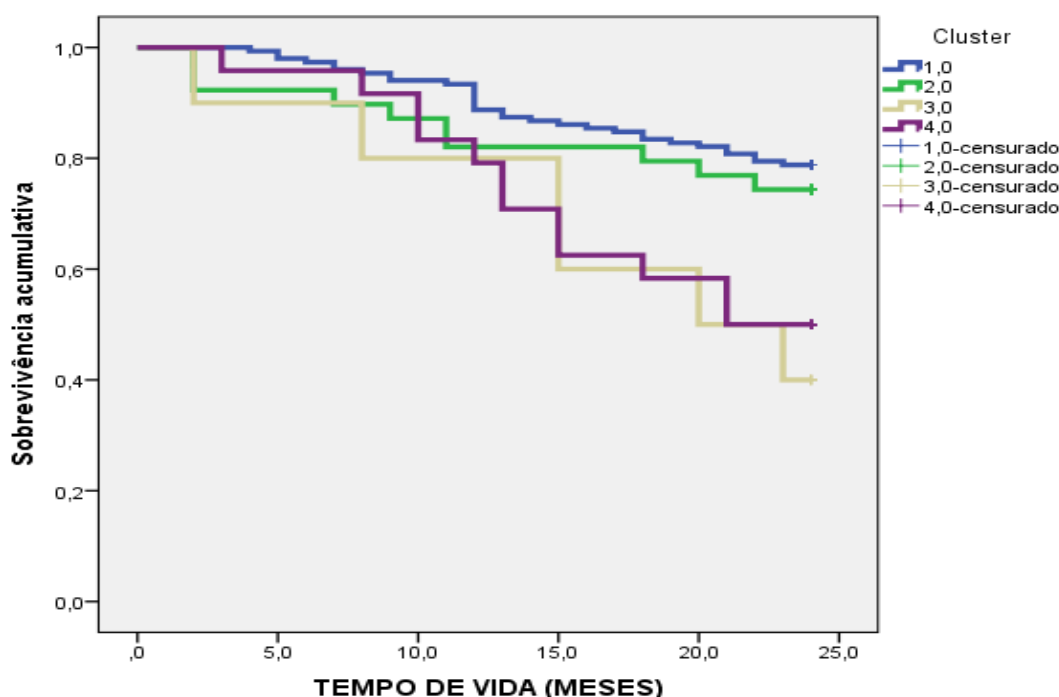


Figura 3 – Análise de *Kaplan Meier* em relação a sobrevida dos pacientes em dois anos de seguimento.

O modelo de sobrevida ajustado para idade, sexo, tratamento farmacológico e interleucina-6, avaliado pelo modelo de CoxPH identificou que o cluster 3 (Hazard Ratio (HR) =3,08 (IC 95%: 1,27-7,45) e 4 (HR) = 3,49 (IC 95%:1,73-7,05)

apresentaram aumento estatisticamente significativo de morte em comparação com o cluster 1 (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de sobrevida pelo modelo de Cox PH.

	Hazard Ratio	Valor de p	IC95%
Cluster 1	Referência	-	-
Cluster 2	1,08	0,830	0,52-2,24
Cluster 3	3,08	0,013	1,27-7,45
Cluster 4	3,49	<0,0001	1,73-7,05

A distribuição de número de eventos de exacerbação de acordo com cada identificou: cluster 1: 74 eventos ($0,7 \pm 0,8$), cluster 2: 17 eventos ($0,6 \pm 0,7$), cluster 3: 5 eventos ($1,3 \pm 1,5$) e cluster 4: 10 eventos ($1,1 \pm 1,0$), $p=0,54$ (Tabela 2). Quando analisamos o número de hospitalização de acordo com cada cluster, identificamos: cluster 1: 23 eventos ($0,22 \pm 0,47$), cluster 2: 5 eventos ($0,17 \pm 0,38$), cluster 3: 1 eventos ($1,00 \pm 1,73$) e cluster 4: 4 eventos ($0,58 \pm 0,99$) (Tabela 2). Não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os clusters de acordo com a taxa de hospitalização durante dois anos ($p=0,14$). No entanto, o cluster 3 apresentou aumento da taxa de internação (Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3. Número de exacerbação e hospitalização de acordo com cada cluster.

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	
	DPOC sintomas leves	DPOC eosinofílico	DPOC inflamação sistêmica	DPOC obstrução grave	p
	203 pacientes	49 pacientes	13 pacientes	26 pacientes	
Exacerbação, eventos	74 ($0,7 \pm 0,8$)	17 ($0,6 \pm 0,7$)	5 ($1,3 \pm 1,5$)	10 ($1,1 \pm 1,0$)	$p=0,54$
Hospitalização, eventos	23 ($0,22 \pm 0,47$)	5 ($0,17 \pm 0,38$)	1 ($1,00 \pm 1,73$)	4 ($0,58 \pm 0,99$)	$p=0,14$

Valores expressos em número absoluto de eventos e média $\pm$ desvio padrão. Avaliado por teste t pareado.

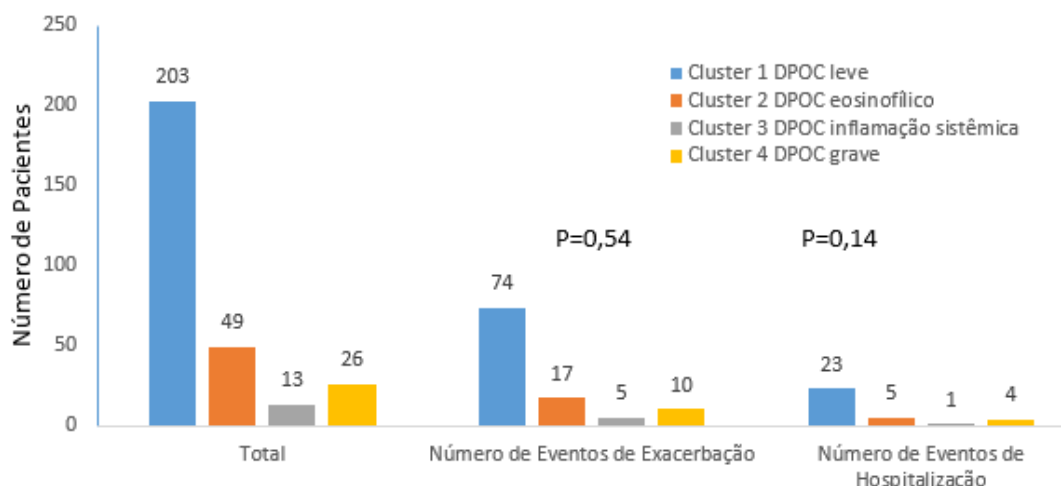


Figura 4 - Comparação dos números de eventos para exacerbação e hospitalização após dois anos, nos pacientes de acordo com cada cluster.

Cluster 1: DPOC sintomas leves

Foram reavaliados 118 pacientes deste cluster após dois anos. A avaliação da composição de corpo (**Tabela 4**) identificou diferença estatística significativa na massa de gordura após dois anos ($p < 0,001$). A variação em média da massa magra não foi estatisticamente significativa e também não foi clinicamente significativa. Destes, onze pacientes estavam realizando reabilitação pulmonar contínua.

Tabela 4- Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 1 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 1 N=118			
	Inicial	Final	Valor de p
Peso, kg	68,6 ± 15,1	68,4 ± 15,6	0,73
Med. cir. abd., cm	99,0 ± 15,9	97,1 ± 15,9	0,06
IMC, kg/m²	26,2 ± 5,8	26,0 ± 5,5	0,41
MME, kg	23,8 ± 5,8	23,5 ± 5,7	0,34
Massa de gordura,kg	31,3 ± 11,4	25,0 ± 11,4	<0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. Med. Cir. Abd.: medida circunferência abdominal; kg: quilograma; cm: centímetros; m: metros; IMC: índice de massa do corpo; MME: massa muscular esquelética. Avaliado por teste t pareado.

A tabela 5 demonstra as concentrações dos valores hematológicos e laboratoriais no momento basal e após dois anos de seguimento. Não se identificou diferença estaticamente significativa entre os pacientes do cluster 1.

Tabela 5 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 1 no momento basal e após dois anos de seguimento.

CLUSTER 1 N=118			
	Inicial	Final	Valor de p
Hemoglobina, g/dL	14,1 ± 3,1	13,5 ± 1,3	0,06
Hematócrito, %	41,6 ± 4,0	41,3 ± 4,0	0,32
Leucócitos, 10³/mm³	7223,1 ± 1850	7312,5 ± 2522,7	0,69
Neutrófilos, 10³/mm³	4650,4 ± 1585,0	4736,3 ± 2077,9	0,66
Eosinófilos, 10³/mm³	225,0 ± 93,9	237,1 ± 145,5	0,32
Linfócitos, 10³/mm³	1884,1 ± 569,8	1798,8 ± 633,7	0,10
PCR, mg/dL	0,8 ± 0,5	0,8 ± 1,0	0,72
Colesterol Total, mg/dL	179,5 ± 41,2	177,4 ± 42,1	0,49
Triglicérides, mg/dL	129,2 ± 67,3	127,2 ± 67,8	0,66
Glicose	100,3 ± 29,8	102,2 ± 20,2	0,44
HDL, mg/dL	51,2 ± 14,9	50,8 ± 18,9	0,79
LDL, mg/dL	102,4 ± 37,0	101,1 ± 38,7	0,66
VLDL, mg/dL	25,8 ± 13,3	25,4 ± 13,5	0,67

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. PCR: proteína C- reativa; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa. Avaliado por teste t pareado.

Em relação aos valores espirométricos (Tabela 6) no momento basal e após dois anos de seguimento, identificamos que houve piora funcional estatisticamente significativa nos parâmetros de CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF (p<0,001). A distância total percorrida no TC6 (Tabela 6), também foi menor estatisticamente significativo após dois anos de seguimento (p<0,001). A oximetria de pulso em repouso não apresentou piora clínica ou estatisticamente significativa após dois anos de seguimento, mas a SaO₂ após dois anos apresentou melhora significativa no grupo cluster 1 (p=0,04). Não houve modificação da intervenção farmacológica ou de tabagismo nesta população após dois anos de seguimento. A avaliação dos gases arteriais identificou

diferença estatística significativa após dois anos de seguimento na PaCO₂ mmHg (p=0,04), mas sem interpretação clínica significativa.

Tabela 6 – Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 1.

Cluster 1 N=118			
	Inicial	Final	Valor de p
CVF, L	2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,7	<0,001
CVF, %	71,4 ± 19,6	64,7 ± 18,4	<0,001
VEF₁, L	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,5	<0,001
VEF₁, %	49,8 ± 19,1	44,5 ± 17,5	<0,001
VEF₁/CVF, L	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	<0,001
SpO₂ repouso, %	93,2 ± 2,4	93,8 ± 2,1	0,39
SaO₂, mmHg	91,9 ± 4,7	92,7 ± 5,3	0,02
PaO₂, mmHg	67,4 ± 11,1	69,4 ± 12,8	0,91
PaCO₂, mmHg	40,1 ± 7,0	40,3 ± 9,8	0,04
TC6, m	437,5 ± 110,3	379,0 ± 109,3	<0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. CVF L: capacidade vital forçada em litros; CVF%: capacidade vital forçada em porcentagem; VEF₁ L: volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF₁ %: volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. SaO₂: saturação arterial de oxigênio. PaO₂: pressão arterial de oxigênio. PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. TC6' (m): teste de caminhada de seis minutos em metros. Avaliado por teste t pareado.

As variáveis de mensuração de qualidade de vida, no índice de dispneia, no índice BODE, e nas comorbidades houve piora estatisticamente significativa nos pacientes reavaliados após dois anos de seguimento (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 1 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 1 N=118			
	Inicial	Final	Valor de p
História Tabágica, anos.maço	63,0 ± 41,3	63,5 ± 41,2	0,37
MMRC	1,6 ± 1,0	1,9 ± 0,9	<0,001
BDI	6,7 ± 2,5	5,9 ± 2,2	<0,001
CAT	14,8 ± 8,1	17,8 ± 8,6	<0,001
Ansiedade	6,5 ± 4,4	5,5 ± 3,9	0,02
Depressão	5,6 ± 4,7	4,8 ± 3,8	0,05
Índice de <i>Charlson</i>	4,0 ± 1,5	4,8 ± 1,8	<0,001
SGRQ			
Sintomas, %	45,6 ± 18,8	42,2 ± 23,2	0,09
Atividades, %	59,1 ± 22,6	63,1 ± 21,1	0,02
Impactos, %	32,2 ± 22,4	35,0 ± 22,9	0,20
Total, %	43,0 ± 20,2	44,9 ± 20,4	0,27
Índice de BODE	1,9 ± 1,2	2,1 ± 0,9	<0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. MMRC: escala de dispneia modificada do conselho de pesquisa medica; BDI: índice basal de dispneia; CAT: teste de avaliação de DPOC; SGRQ: questionário respiratório do hospital *Saint George*; BODE: índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia e capacidade de exercício. Avaliado por teste t pareado.

Cluster 2: DPOC eosinofílico

A avaliação dos pacientes do cluster 2 após dois anos de seguimento não identificou diferença estatística significativa na composição corporal dos pacientes.

Tabela 8 - Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 2 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 2 N=29			
	Inicial	Final	Valor de p
Peso, kg	64,8 ± 17,4	65,7 ± 16,6	0,46
Med. cir. Abd., cm	94,7 ± 17,6	95,4 ± 16,6	0,87
IMC, kg/m²	24,6 ± 5,9	25,0 ± 5,7	0,42
MME, kg	25,2 ± 5,5	22,9 ± 5,7	0,05
Massa de gordura, kg	28,6 ± 11,8	24,9 ± 11,0	0,05

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. Med. Cir. Abd.: medida circunferência abdominal; kg: quilograma; cm: centímetros; m: metros; IMC: índice de massa do corpo; MME: massa muscular esquelética. Avaliado por teste t pareado.

A análise laboratorial e bioquímica dos pacientes do cluster 2 (tabela 9) identificou que os pacientes apresentaram aumento nos valores de hematócrito, com diferença estatística significativa após dois anos de seguimento ($p=0,02$). Os valores de eosinófilos ($p<0,001$) e linfócitos ($p=0,03$) apresentaram redução estatisticamente significativa após dois anos de seguimento.

Tabela 9- Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 2 no momento basal e após dois anos de seguimento.

CLUSTER 2 N=29			
	Inicial	Final	Valor de p
Hemoglobina, g/dL	13,8 ± 1,5	13,7 ± 1,7	0,87
Hematócrito, %	40,7 ± 4,4	42,4 ± 5,0	0,02
Leucócitos, 10³/mm³	8003,4 ± 1776,7	8203,4 ± 1975,1	0,48
Neutrófilos, 10³/mm³	4431,5 ± 1144,2	5044,4 ± 1807,1	0,05
Eosinófilos, 10³/mm³	950,1 ± 411,3	593,1 ± 390,1	<0,001
Linfócitos, 10³/mm³	2114,2 ± 678,4	1843,6 ± 683,3	0,03
PCR, mg/dL	0,7 ± 0,3	1,1 ± 1,4	0,20
Colesterol Total, mg/dL	179,0 ± 39,7	185,9 ± 51,4	0,35
Triglicérides, mg/dL	130,2 ± 53,4	133,8 ± 81,5	0,75
Glicose	102,3 ± 32,5	116,5 ± 76,5	0,16
HDL, mg/dL	52,2 ± 18,2	68,3 ± 71,5	0,25
LDL, mg/dL	100,7 ± 32,8	114,0 ± 57,6	0,15
VLDL, mg/dL	26,0 ± 10,6	26,7 ± 16,3	0,75

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. PCR: proteína C- reativa; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa. Avaliado por teste t pareado.

A análise da função pulmonar dos pacientes do cluster 2 (tabela 10) identificou redução estatisticamente significativa dos valores espirométricos de CVF (L) e CVF (%) entre os dois momentos de avaliação. O VEF₁ (L) também apresentou redução estatisticamente significativa após dois anos de seguimento. A capacidade física foi menor após dois anos de seguimento, com diferença estatística significativa entre os momentos. Em relação a troca gasosa, identificamos que os valores PaCO₂ aumentaram estatisticamente significativo (p=0,03), mas sem relevância clínica significativa.

Tabela 10 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 2.

Cluster 2 N=29			
	Inicial	Final	Valor de p
CVF, L	2,4 ± 0,8	2,1 ± 0,7	<0,001
CVF, %	67,4 ± 15,7	61,1 ± 17,6	0,01
VEF₁, L	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,03
VEF₁, %	43,8 ± 12,4	40,6 ± 16,4	0,16
VEF₁/CVF, L	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,37
SpO₂ repouso, %	92,7 ± 1,9	92,8 ± 2,1	0,73
SaO₂, mmHg	92,5 ± 2,4	92,5 ± 5,1	0,94
PaO₂, mmHg	68,9 ± 9,9	66,1 ± 9,5	0,28
PaCO₂, mmHg	39,1 ± 4,7	37,6 ± 5,1	0,03
TC6, m	454,8 ± 78,1	400,0 ± 74,8	<0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. CVF L: capacidade vital forçada em litros; CVF%: capacidade vital forçada em porcentagem; VEF₁ L: volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF₁ %: volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. SaO₂: saturação arterial de oxigênio. PaO₂: pressão arterial de oxigênio. PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. TC6' (m): teste de caminhada de seis minutos em metros. Avaliado por teste t pareado.

Em relação aos questionários de qualidade de vida, de dispneia, de comorbidades, do índice BODE e de ansiedade e depressão, identificamos que apenas o índice de *Charlson* apresentou aumento estatisticamente significativo após dois anos de seguimento (p<0,001, Tabela 11).

Tabela 11 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 2 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 2 N=29			
	Inicial	Final	Valor de p
História tabágica, anos.maço	55,6 ± 33,4	55,1 ± 33,5	0,34
MMRC	1,8 ± 1,0	1,8 ± 0,8	1,00
BDI	6,4 ± 2,0	5,7 ± 1,8	0,12
CAT	15,2 ± 7,7	15,8 ± 7,2	0,68
Ansiedade	7,1 ± 5,6	5,7 ± 4,2	0,21
Depressão	5,0 ± 5,4	4,6 ± 4,1	0,64
Índice de <i>Charlson</i>	4,3 ± 1,6	5,1 ± 2,0	<0,001
SGRQ			
Sintomas, %	48,8 ± 17,7	41,0 ± 21,1	0,07
Atividades, %	56,6 ± 21,0	63,0 ± 16,2	0,19
Impactos, %	28,1 ± 18,9	30,2 ± 21,7	0,49
Total, %	40,9 ± 16,9	76,7 ± 190,5	0,51
Índice de BODE	2,3 ± 1,3	2,2 ± 0,9	0,63

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. MMRC: escala de dispneia modificada do conselho de pesquisa medica; BDI: índice basal de dispneia; CAT: teste de avaliação de DPOC; SGRQ: questionário respiratório do hospital *Saint George*; BODE: índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia e capacidade de exercício. Avaliado por teste t pareado.

Cluster 3: DPOC inflamação sistêmica

Este cluster apresentou avaliação apenas de três pacientes que retornaram para reavaliação, o que compromete a sua interpretação estatística e clínica. Estes pacientes apresentaram redução no valor da massa de gordura corporal após dois anos de seguimento (tabela 12), com diferença estatística significativa entre os momentos ($p=0,03$). As demais variáveis analisadas na composição corporal não apresentaram diferença estatística entre os momentos de seguimento.

Tabela 12 - Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 3 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 3 N=3			
	Inicial	Final	Valor de p
Peso, kg	65,0 ± 7,0	69,0 ± 10,1	0,19
Med. cir. abd., cm	96,6 ± 5,5	88,0 ± 12,4	0,46
IMC, kg/m²	26,1 ± 2,9	27,6 ± 4,3	0,19
MME, kg	22,0 ± 6,7	22,0 ± 5,1	0,98
Massa de gordura, kg	35,5 (31,1 - 46,8)	25,3 (13,8 – 37,0)	0,03

Valores expressos como média ± desvio padrão, porcentagem e mediana (quartil 1 – quartil 3). kg: quilograma; Med. Cir. Abd.: Medida da circunferência abdominal; cm: centímetros; m: metros; IMC: índice de massa do corpo; MME: massa muscular esquelética. Avaliado por teste t pareado.

Em relação a avaliação bioquímica e hematológica, observamos que o valor médio de PCR reduziu estatisticamente significativa após dois anos de seguimento (p=0,02, Tabela 13).

Tabela 13 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 3 no momento basal e após dois anos de seguimento.

CLUSTER 3 N=3			
	Inicial	Final	Valor de p
Hemoglobina, g/dL	12,0 ± 0,8	11,8 ± 0,5	0,67
Hematócrito, %	36,4 ± 2,7	35,6 ± 0,9	0,60
Leucócitos, 10³/mm³	7266,6 ± 4600,3	6266,6 ± 2872,8	0,42
Neutrófilos, 10³/mm³	5029,3 ± 3082,9	4011,6 ± 1786,1	0,06
Eosinófilos, 10³/mm³	248,4 ± 171,6	225,3 ± 88,6	0,67
Linfócitos, 10³/mm³	1522,6 ± 1083,3	1545,0 ± 1178,6	0,13
PCR, mg/dL	6,0 ± 2,0	1,0 ± 0,9	0,02
Colesterol Total, mg/dL	190,3 ± 26,6	133,3 ± 46,6	0,19
Triglicérides, mg/dL	151,3 ± 109,2	114,3 ± 48,6	0,65
Glicose	101,4 ± 19,7	102,6 ± 21,0	0,13
HDL, mg/dL	46,6 ± 12,3	46,3 ± 13,8	0,94
LDL, mg/dL	113,4 ± 34,1	64,1 ± 26,8	0,06
VLDL, mg/dL	30,2 ± 21,8	22,8 ± 9,7	0,06

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. PCR: proteína C- reativa; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa. Avaliado por teste t pareado.

A tabela 14 apresenta a análise da função pulmonar e capacidade física nos pacientes do cluster 3 após dois anos de seguimento, não detectamos diferença estatística significativa após o período de seguimento.

Tabela 14 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 3.

Cluster 3 N=3			
	Inicial	Final	Valor de p
CVF, L	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,65
CVF, %	58,3 ± 13,6	57,0 ± 12,1	0,81
VEF₁, L	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,0	0,30
VEF₁, %	43,0 ± 12,1	41,0 ± 11,0	0,22
VEF₁/CVF, L	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,58
SpO₂ repouso, %	91,0 ± 2,6	93,3 ± 2,5	0,31
SaO₂, mmHg	91,5 ± 4,2	93,6 ± 1,6	0,36
PaO₂, mmHg	64,2 ± 13,5	68,5 ± 7,6	0,44
PaCO₂, mmHg	39,7 ± 7,1	38,8 ± 6,8	0,59
TC6, m	417,6 ± 82,1	299,1 ± 210,8	0,65

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. CVF L: capacidade vital forçada em litros; CVF%: capacidade vital forçada em porcentagem; VEF₁ L: volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF₁ %: volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. SaO₂: saturação arterial de oxigênio. PaO₂: pressão arterial de oxigênio. PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. TC6' (m): teste de caminhada de seis minutos em metros. Avaliado por teste t pareado.

Em relação aos questionários de avaliação global do paciente, identificamos que apenas a qualidade de vida no domínio Atividade, os pacientes deste grupo apresentaram piora estatisticamente significativo (p<0,001, Tabela 15).

Tabela 15 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 3 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 3 N=3			
	Inicial	Final	Valor de p
História tabágica, anos.maço	35,2 ± 18,2	37,0 ± 20,0	0,39
MMRC	2,0 ± 1,0	2,3 ± 0,5	0,74
BDI	6,0 ± 1,7	3,6 ± 0,5	0,19
CAT	21,0 ± 3,6	23,0 ± 6,0	0,73
Ansiedade	5,6 ± 3,0	9,0 ± 7,8	0,37
Depressão	6,3 ± 5,1	6,6 ± 1,1	0,89
Índice de <i>Charlson</i>	5,3 ± 1,5	6,6 ± 1,1	0,05
SGRQ			
Sintomas, %	53,2 ± 16,4	60,6 ± 24,8	0,78
Atividades, %	52,1 ± 4,1	79,9 ± 0,4	<0,001
Impactos, %	41,3 ± 25,9	46,1 ± 2,9	0,75
Total, %	43,9 ± 14,7	58,7 ± 2,9	0,26
Índice de BODE	2,3 ± 1,5	2,6 ± 1,5	0,74

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. MMRC: escala de dispneia modificada do conselho de pesquisa medica; BDI: índice basal de dispneia; CAT: teste de avaliação de DPOC; SGRQ: questionário respiratório do hospital *Saint George*; BODE: índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia e capacidade de exercício. Avaliado por teste t pareado.

Cluster 4: DPOC obstrução grave

A avaliação corporal dos pacientes do cluster 4 após dois anos de seguimento (Tabela 16) não identificou redução estatisticamente significativo nos valores de massa de gordura corporal quando comparado ao momento basal (p=0,05).

Tabela 16 – Avaliação e comparação da composição de corpo dos pacientes do cluster 4 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 4 N=12			
	Inicial	Final	Valor de p
Peso, kg	74,2 ± 23,2	72,0 ± 21,5	0,15
Med cir abd., cm	102,9 ± 15,6	99,9 ± 19,0	0,43
IMC, kg/m²	30,1 ± 7,6	29,1 ± 7,34	0,09
MME, kg	21,8 ± 7,8	22,0 ± 8,0	0,93
Massa de gordura, kg	42,1 ± 13,3	38,8 ± 12,2	0,05

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. Med. Cir. Abd.: Medida da circunferência abdominal.; kg: quilograma; cm: centímetros; m: metros; IMC: índice de massa do corpo; MME: massa muscular esquelética. Avaliado por teste t pareado.

Em relação a comparação dos valores laboratoriais e hematológicos após dois anos dos pacientes do cluster 4, não foi detectada diferença estatisticamente significativo (Tabela 17).

Tabela 17 - Valores hematológicos e laboratoriais dos pacientes do cluster 4 no momento basal e após dois anos de seguimento.

CLUSTER 4 N=12			
	Inicial	Final	Valor de p
Hemoglobina, g/dL	14,0 ± 1,4	13,6 ± 1,5	0,53
Hematócrito, %	42,8 ± 3,9	42,4 ± 5,3	0,79
Leucócitos, 10³/mm³	7941,6 ± 2346,5	7241,6 ± 2540,7	0,45
Neutrófilos, 10³/mm³	5579,4 ± 2096,9	4841,2 ± 2162,9	0,39
Eosinófilos, 10³/mm³	241,4 ± 144,6	288,6 ± 198,5	0,17
Linfócitos, 10³/mm³	1669,3 ± 511,0	1583,9 ± 567,4	0,48
PCR, mg/dL	1,6 ± 1,1	1,6 ± 1,5	0,93
Colesterol Total, mg/dL	167,0 ± 35,4	166,4 ± 54,9	0,95
Triglicérides, mg/dL	120,5 ± 77,6	117,3 ± 54,0	0,86
Glicose	112,0 ± 73,3	106,1 ± 53,5	0,47
HDL, mg/dL	55,6 ± 14,1	50,5 ± 19,7	0,25
LDL, mg/dL	87,2 ± 33,5	92,4 ± 38,7	0,49
VLDL, mg/dL	24,1 ± 15,5	23,4 ± 10,8	0,86

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. PCR: proteína C- reativa; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa. Avaliado por teste t pareado.

A espirometria dos pacientes do cluster 4 (Tabela 18) não apresentou diferença estatística significativa entre o momento basal e após dois anos de seguimento. A avaliação da capacidade física apresentou piora estatisticamente significativo na distância percorrida no TC6 após dois anos ($p < 0,001$). A avaliação da gasometria arterial identificou melhora da troca gasosa nos pacientes que foram avaliados após dois anos de seguimento. Os valores de SpO₂, SaO₂, PaO₂ foram maiores após dois anos e o valor de PaCO₂ mmHg foi menor após dois anos de seguimento.

Tabela 18 - Avaliação e comparação da espirometria, dos gases arteriais e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no momento basal e após dois anos de seguimento no cluster 4.

Cluster 4 N=12			
	Inicial	Final	Valor de p
CVF, L	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,4	0,21
CVF, %	57,9 ± 20,8	53,7 ± 12,6	0,26
VEF₁, L	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,23
VEF₁, %	39,4 ± 18,4	36,5 ± 11,7	0,30
VEF₁/CVF, L	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,92
SpO₂ repouso, %	80,5 ± 6,4	90,5 ± 0,7	<0,001
SaO₂, mmHg	79,3 ± 11,3	86,6 ± 6,2	0,03
PaO₂, mmHg	47,5 ± 9,5	53,3 ± 7,8	0,01
PaCO₂, mmHg	46,0 ± 9,0	42,7 ± 5,7	0,04
TC6, m	360,0 ± 100,0	254,8 ± 104,7	<0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. CVF L: capacidade vital forçada em litros; CVF%: capacidade vital forçada em porcentagem; VEF₁ L: volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF₁ %: volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem; VEF₁/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. SaO₂: saturação arterial de oxigênio. PaO₂: pressão arterial de oxigênio. PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. TC6' (m): teste de caminhada de seis minutos em metros. Avaliado por teste t pareado.

A avaliação dos questionários, o índice de *Charlson* (Tabela 19) identificou aumento estatisticamente significativo entre os momentos (p=0,02). O domínio sintomas do questionário SGRQ de qualidade de vida apresentou redução em seus valores com diferença estatisticamente significativo entre os períodos de avaliação (p=0,04).

Tabela 19 - Avaliação e comparação da qualidade de vida, da dispneia, do índice BODE e do índice de comorbidades nos pacientes pertencentes ao cluster 4 no momento basal e após dois anos de seguimento.

Cluster 4 N=12			
	Inicial	Final	Valor de p
Carga tabágica, Anos.maço	46,2 ± 34,9	46,7 ± 34,8	0,33
MMRC	2,5 ± 1,0	2,9 ± 0,7	0,13
BDI	5,0 ± 1,5	4,1 ± 2,4	0,10
CAT	18,7 ± 8,5	20,1 ± 4,9	0,51
Ansiedade	5,6 ± 2,7	6,7 ± 5,7	0,39
Depressão	3,0 ± 3,1	5,7 ± 6,0	0,17
Índice de <i>Charlson</i>	4,5 ± 1,3	5,2 ± 1,5	0,02
SGRQ			
Sintomas, %	58,0 ± 22,8	43,6 ± 16,7	0,04
Atividades, %	72,3 ± 15,2	75,6 ± 14,2	0,54
Impactos, %	34,0 ± 18,0	45,3 ± 24,7	0,20
Total, %	47,9 ± 16,7	54,8 ± 17,8	0,34
Índice de BODE	3,33 ± 1,9	3,1 ± 0,8	0,68

Valores expressos como média ± desvio padrão ou porcentagem. MMRC: escala de dispneia modificada do conselho de pesquisa medica; BDI: índice basal de dispneia; CAT: teste de avaliação de DPOC; SGRQ: questionário respiratório do hospital Saint George; BODE: índice de massa corporal, obstrução das vias aéreas, dispneia e capacidade de exercício. Avaliado por teste t pareado.

8 Discussão

Em nosso estudo, demonstramos que as taxas de exacerbações, hospitalizações e mortalidade foram diferentes em comparação aos agrupamentos de pacientes com DPOC, o que é considerado um possível fenótipo da doença. Portanto, é importante modificar a abordagem de tratamento em grupos específicos de pacientes com DPOC, considerando-a como um traço tratável. Para considerar traços tratáveis, eles devem atender a três características: precisam ser clinicamente relevantes e associados a desfechos específicos (sintomas, estado de saúde ou risco de eventos futuros), ser facilmente identificáveis, mensuráveis e tratáveis (Zatloukal et al. 2020; Cardoso et al. 2021)

Este presente estudo identificou um maior número de pacientes com DPOC no cluster 1, no entanto, a taxa de mortalidade foi menor do que nos clusters 3 e 4. A característica tratável nesse grupo demonstra que o tratamento farmacológico para controle dos sintomas respiratórios avaliado no momento inicial do nosso estudo é essencial para prevenir desfechos negativos da doença, como por exemplo as taxas de exacerbação e hospitalização, as quais foram menores em nosso cluster 1 em comparação aos demais clusters durante o período de seguimento.

A baixa taxa de morte por eventos pulmonares no cluster 1 quando comparados aos demais clusters é reflexo da menor gravidade da função pulmonar, o que é evidenciado pelo maior valor de VEF₁, que é considerado pela literatura como um fator de proteção independente associado à mortalidade (Zahraei et al. 2020; Brat et al. 2021).

Um dado confundidor em nossos pacientes do cluster 1 é que a sobrevida dos pacientes com DPOC muitas vezes pode depender da associação com outras doenças existentes. Observamos que esse grupo apresentou, no momento basal, alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus, comorbidades comuns em pacientes com DPOC, os quais podem estar relacionadas à prevalência de morte por causas cardiovasculares nesse grupo. Isto reforça, que os danos sistêmicos causados pela DPOC não são detectáveis com exames de função respiratória, e, classificar adequadamente os riscos de mortalidade em pacientes portadores de DPOC com menor comprometimento da função pulmonar. Nesse contexto, não podemos perder

o objetivo de melhorar o controle de outras doenças crônicas existentes nesses pacientes (Nikolau et al. 2021; Brat et al. 2021).

Nos últimos anos, o fenótipo eosinofílico da DPOC tem sido aceito como um preditor independente de novas exacerbações. Em nosso estudo o cluster 2, com maior contagem de eosinófilos periféricos, apresentou causa de óbito por eventos cardiovasculares em 70% dos casos. Este fato pode estar relacionado à maior prevalência de comorbidades cardiometabólicas detectadas quando comparado aos demais clusters, com maior risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares. Estudos demonstram que nesses pacientes, a doença coronariana aumentou em 40% a chance de internação, o que identifica-se que a coexistência da doença cardíaca possa influenciar a gravidade da exacerbação, com maior risco de mortalidade em pacientes com DPOC e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), a coexistência de insuficiência cardíaca e DPOC aumenta em sete vezes a chance de morrer quando comparados com pacientes com DPOC isoladamente, isso é em decorrência do risco comum para inflamação sistêmica, estresse oxidativo e mecanismos de disfunção vascular presentes nesses pacientes. (Kaszuba et al. 2018; Plachi et al. 2018). No entanto, este cluster 2 apresentou menor risco de mortalidade respiratória, sem diferença no número de exacerbações entre os demais grupos. A progressão da perda funcional destes pacientes pode estar protegida pelo número de eosinófilos. Ainda, não podendo afirmar se esta associação está correta ou não, o que demonstra interação complexa entre o número de eosinófilos e risco de mortalidade por doença respiratória.

Além disso, os dados de estudos epidemiológicos e análises *post hoc* de ensaios clínicos demonstram que os níveis de eosinófilos no sangue são considerados um traço tratável devido a sua importância clínica e estão associados, não apenas a resposta do corticosteroide inalatório, mas também aos corticosteroides sistêmicos e ao aumento da ocorrência de exacerbações, tempo maior de hospitalização e mortalidade (MacDonald et al. 2019). Sendo assim, a incerteza na utilização dos valores de eosinófilos como um biomarcador clínico relevante da DPOC deve estar envolvida aos diferentes mecanismos patológicos da DPOC, uma vez que a inflamação eosinofílica pode estar presente na fase estável da DPOC, ou até mesmo durante as exacerbações (Barnes et al. 2019).

Em nosso agrupamento cluster 3 (maior estado inflamatório sistêmico) e do cluster 4 (maior gravidade da DPOC) apresentaram maior risco de mortalidade quando foram comparados com o grupo cluster 1 (DPOC leve) ao longo de dois anos de seguimento. Neste contexto, podemos denominar a utilização da terminologia fenótipos, pois caracterizam avaliação das heterogeneidades incluídas na doença, mas que possam representar desfechos distintos.

A infamação sistêmica na DPOC é complexa e envolve a relação entre várias citocinas e suas vias de atuação, pois, um fenótipo de infamação sistêmica correlaciona-se com maior probabilidade de mortalidade. Em nosso cluster 3, os pacientes eram caracterizados por maior infamação sistêmica, com elevados valores de PCR e neutrófilos. A inflamação sistêmica encontrada em nossos pacientes do cluster 3, corrobora com o que é descrito na literatura de um pior prognóstico nos desfechos de exacerbação, hospitalização e mortalidade, sendo que, essa característica de presença de inflamação sistêmica é descrita pela maioria dos estudos como sendo um traço tratável de pacientes portadores de DPOC (van Dijk et al. 2020). A literatura fornece valores de PCR para detecção de inflamação sistêmica nos pacientes com DPOC, sendo o valor de 3 mg/L o ponto de corte proposto (McDonald et al. 2019). Isto foi observado no momento basal dos pacientes do cluster 3, os quais apresentaram valores de PCR de 6 mg/L. Uma possível abordagem para determinar um traço tratável nesses pacientes seria o uso das estatinas, o qual já foi descrito como benéfico em resultados clínicos em pacientes com DPOC, como, por exemplo, melhora da qualidade de vida, direcionar a inflamação sistêmicas com estatinas (Lu et al. 2019; Lin et al. 2020). Por outro lado, ensaios clínicos com uso de estatinas apontam resultados discrepantes para sua indicação generalizada (Huang et al. 2021). A personalização do uso de intervenção de forma direcionada para este grupo poderá fornecer informações importantes na lacuna destes ensaios clínicos (Sun et al. 2021; Schenk et al. 2021).

Outra possível característica tratável neste grupo é modificar a composição corporal e melhorar a capacidade de exercício, com o objetivo de reduzir os prejuízos causados pelo mecanismo oxidativo e desarranjos musculares observados em pacientes com DPOC. Com base em evidências científicas sobre o modo de ação dos nutrientes específicos para manutenção das propriedades do músculo esquelético e

melhora da composição corporal, estudos referem a utilização de abordagem multiprofissional, composta por reabilitação pulmonar associada a ingestão de proteína de alta qualidade enriquecida com leucina, vitamina D e ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 e ômega 6. Estes pacientes se beneficiaram do aumento da força muscular e estado nutricional após um programa de reabilitação, que incluiu suporte nutricional direcionado (van de Bool et al. 2017; Gouzi et al. 2019; Aldhahir et al. 2020).

Estes pacientes do grupo 3 e 4 apresentaram após o seguimento de dois anos maiores taxas de exacerbações e hospitalizações, quando comparado aos demais clusters. A análise separada para causas de morte durante o seguimento, identificou no cluster 3 maior ocorrência de eventos pulmonares (66,7%) em comparação aos eventos cardiovasculares (33,3%). Esta frequência de eventos negativos de exacerbações agudas da DPOC é considerada como preditora para identificação do fenótipo clínico chamado de exacerbadores frequentes (Kinney et al. 2018). Ainda, este grupo apresenta maior gravidade do VEF₁ e pior pontuação no score de dispneia. Entretanto, um dado importante a se referir é que o cluster 3 foi constituído pelo menor número de pacientes dos diferentes clusters, o que pode resultar no menor poder de afirmação da evolução em dois anos desses pacientes.

É de conhecimento que os pacientes com DPOC grave apresentam maior risco de mortalidade, principalmente os pacientes que apresentam hipoxemia arterial. Este é um dos fatores identificados nestes pacientes do cluster 4, juntamente com a maior prevalência de síndrome de apneia obstrutiva do sono, o que pode influenciar maior impacto na troca gasosa e aumentar o risco de mortalidade neste grupo (Brat et al. 2021).

Devido ao pior prognóstico apresentado no índice de *Charlson* e gravidade da DPOC após dois anos de seguimento, os pacientes do cluster 4 apresentaram maior taxa de mortalidade igualmente ao cluster 3 (46,1%) quando comparado aos demais clusters. Quando analisada a causa do óbito, observamos uma maior ocorrência por eventos pulmonares (75%), pois os pacientes do cluster 4 apresentavam pior troca gasosa, além da avaliação inicial já apresentar um maior valor de no questionário de BODE, maior IMC, maior prevalência de apneia obstrutiva do sono e maior necessidade de oxigenoterapia de longa duração.

A hipoxemia pode ser considerada como um traço tratável para este grupo, ou seja, além de serem considerados de maior gravidade, eles podem receber melhores intervenções relacionadas ao controle da hipoxemia pela utilização de suplementação prolongada de oxigenoterapia, e também o uso de ventilação não invasiva para o tratamento de apneia do sono. De fato, este grupo de pacientes apresentaram maior mortalidade por doenças de causas respiratórias. A presença de hipoxemia crônica intermitente estimula o aumento das citocinas inflamatórias, o que pode causar, ou piorar, o envolvimento pulmonar desses pacientes (Koehorst-ter Huurne et al. 2018). Além disso, os pacientes do cluster 4 merecem atenção especial no que se diz respeito sobre a baixa capacidade de exercício. De fato, a maioria dos estudos recentes sobre traços tratáveis na DPOC não cita o desempenho no teste físico como um traço tratável da DPOC (Cardoso et al. 2021; Duszyk et al. 2021; Agustí et al. 2022). Consideramos que uma melhor abordagem de um tratamento de reabilitação pulmonar pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes, além de diminuir as pontuações dos questionários de sobrevida e prognóstico da DPOC.

Assim, somando os clusters 3 e 4 para tratamento na vida real, um programa multimodal com profissionais multidisciplinares a longo prazo pode diferenciar o prognóstico de sobrevida e menor risco para exacerbações desses pacientes com DPOC.

Limitações do estudo

O presente estudo avaliou os diferentes fenótipos da DPOC durante o seguimento de 2 anos, os quais foram identificados quatro diferentes clusters com diferentes desfechos clínicos e prognósticos durante o período de seguimento, sendo assim, não podemos afirmar que os resultados de cada cluster podem ser diferentes se o tratamento do paciente for modificado durante o seguimento. Em segundo lugar, não pudemos confirmar a reprodutibilidade dos resultados em outras amostras de pacientes com DPOC. Em terceiro lugar nosso cluster 3 apresentou um número baixo de pacientes durante o seguimento de dois anos, com isso, não podemos afirmar a evolução e desfechos clínicos durante o seguimento. Mais estudos são necessários para confirmar esses resultados.

9 Conclusão

A DPOC é uma doença heterogênea que se desenvolve em diferentes fenótipos e características clínicas. Notamos que pacientes com níveis de inflamação sistêmica e pior obstrução pulmonar apresentaram maior taxa de exacerbação e mortalidade durante o seguimento, portanto, identificamos os diferentes componentes que podem ser adicionados como meta do tratamento da DPOC em cada cluster, o que pode modificar o risco de exacerbações e mortalidade.

10 Referências

Agustí A, Rapsomaniki E, Beasley R, Hughes R, Müllerová H, Papi A, Pavord ID, van den Berge M, Faner R; NOVELTY Study Investigators. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology*. 2022 Jul 21. doi: 10.1111/resp.14325. Epub ahead of print. PMID: 35861464.

Aldhahir AM, Rajeh AMA, Aldabayan YS, Drammeh S, Subbu V, Alqahtani JS, Hurst JR, Mandal S. Nutritional supplementation during pulmonary rehabilitation in COPD: A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;17:1479973120904953. doi: 10.1177/1479973120904953. PMID: 32054293; PMCID: PMC7019390.

Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Nov;136(5):1285-98. doi: 10.1164/ajrccm/136.5.1285. PMID: 3674589.

Antonelli Incalzi R, Canonica GW, Scichilone N, Rizzoli S, Simoni L, Blasi F; STORICO study group. The COPD multi-dimensional phenotype: A new classification from the STORICO Italian observational study. *PLoS One*. 2019 Sep 13;14(9):e0221889. doi: 10.1371/journal.pone.0221889. PMID: 31518364; PMCID: PMC6743765.

Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019 Jul;74(7):1249-1256. doi: 10.1111/all.13760. Epub 2019 Mar 31. PMID: 30834543.

Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, Plutinsky M, Volakova E, Popelkova P, Novotna B, Dvorak T, Koblizek V. The Relation Between Clinical Phenotypes, GOLD Groups/Stages and Mortality in COPD Patients - A Prospective Multicenter Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Apr 28;16:1171-1182. doi: 10.2147/COPD.S297087. PMID: 33953554; PMCID: PMC8089082.

Burgel PR, Paillasseur JL, Janssens W, Piquet J, Ter Riet G, Garcia-Aymerich J, Cosio B, Bakke P, Puhan MA, Langhammer A, Alfageme I, Almagro P, Ancochea J, Celli BR, Casanova C, de-Torres JP, Decramer M, Echazarreta A, Esteban C, Gomez Punter RM, Han MK, Johannessen A, Kaiser B, Lamprecht B, Lange P, Leivseth L, Marin JM, Martin F, Martinez-Camblor P, Miravittles M, Oga T, Sofia Ramírez A, Sin DD, Sobradillo P, Soler-Cataluña JJ, Turner AM, Verdu Rivera FJ, Soriano JB, Roche N; Initiatives BPCO, EABPCO, Leuven and 3CIA study groups. A simple algorithm for the identification of clinical COPD phenotypes. *Eur Respir J*. 2017 Nov 2;50(5):1701034. doi: 10.1183/13993003.01034-2017. PMID: 29097431.

Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, Troosters T, Decramer M, Janssens W. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One*. 2012;7(12):e51048. doi: 10.1371/journal.pone.0051048. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23236428; PMCID: PMC3517611.

Camelier A, Rosa FW, Salmi C, Nascimento AO, Cardoso F, Jardim JR. Avaliação da qualidade de vida pelo Questionário do Hospital *Saint George* na Doença Respiratória

em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica: validação de uma nova versão para o Brasil. *J. Bras Pneumol.* vol.32 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2006.

Cardoso J, Ferreira AJ, Guimarães M, Oliveira AS, Simão P, Sucena M. Treatable Traits in COPD - A Proposed Approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021 Nov 18;16:3167-3182. doi: 10.2147/COPD.S330817. PMID: 34824530; PMCID: PMC8609199.

Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, Chaudhuri N, Schelbert EB, Potluri R, Miller CA. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 7;73(17):2166-2177. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.063. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846341.

Castaldi PJ, Boueiz A, Yun J, Estepar RSJ, Ross JC, Washko G, Cho MH, Hersh CP, Kinney GL, Young KA, Regan EA, Lynch DA, Criner GJ, Dy JG, Rennard SI, Casaburi R, Make BJ, Crapo J, Silverman EK, Hokanson JE; COPDGene Investigators. Machine Learning Characterization of COPD Subtypes: Insights From the COPDGene Study. *Chest.* 2020 May;157(5):1147-1157. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.039. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31887283; PMCID: PMC7242638.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322. PMID: 14999112.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245-51. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5. PMID: 7722560.

Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019 Dec;156(6):1092-1110. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.036. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31352034.

Chubachi S, Sato M, Kameyama N, Tsutsumi A, Sasaki M, Tateno H, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Identification of five clusters of comorbidities in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Respir Med.* 2016 Aug;117:272-9. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.002. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27492541.

Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, Espinoza-Jiménez A, de-Torres JP, Pajares MJ, Aguirre-Jaime A, Celli B, Casanova C. Telomere shortening and accelerated aging in COPD: findings from the BODE cohort. *Respir Res.* 2017 Apr 13;18(1):59. doi: 10.1186/s12931-017-0547-4. Erratum in: *Respir Res.* 2017 Jun 2;18(1):113. PMID: 28407775; PMCID: PMC5390353.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185. PMID: 12091180.

David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021 Feb;76(2):188-195. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122447; PMCID: PMC7815887.

Duszyk K, McLoughlin RF, Gibson PG, McDonald VM. The use of treatable traits to address COPD complexity and heterogeneity and to inform the care. *Breathe (Sheff)*. 2021 Dec;17(4):210118. doi: 10.1183/20734735.0118-2021. PMID: 35035572; PMCID: PMC8753613.

Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011 May;66(5):430-7. doi: 10.1136/thx.2010.154484. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21177668.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.

Gouzi F, Maury J, Héraud N, Molinari N, Bertet H, Ayoub B, Blaquièrre M, Bughin F, De Rigal P, Poulain M, Pincemail J, Cristol JP, Laoudj-Chenivresse D, Mercier J, Préfaut C, Pomiès P, Hayot M. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Apr 17;2019:5496346. doi: 10.1155/2019/5496346. PMID: 31178967; PMCID: PMC6501222.

Hansen NS, Ängquist L, Lange P, Jacobsen R. Comorbidity Clusters and Healthcare Use in Individuals With COPD. *Respir Care*. 2020 Aug;65(8):1120-1127. doi: 10.4187/respcare.07136. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127412.

Huang YJ, Kao S, Kao LT, Chian CF, Chung CH, Chien WC, Wang KY. Association Between Statin Use and Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Patients Receiving Corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Mar 5;16:591-602. doi: 10.2147/COPD.S292026. PMID: 33716501; PMCID: PMC7944644.

Jardim J, Oliveira J, Nascimento O. Il Consenso Brasileiro sobre Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônica. *J Pneumol*. 2004; 30:S1-S42.

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 Sep;34(3):648-54. doi: 10.1183/09031936.00102509. PMID: 19720809.

Kanezaki M, Terada K, Tanabe N, Shima H, Hamakawa Y, Sato S. Effects of Sarcopenia on Ventilatory Behavior and the Multidimensional Nature of Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Apr;22(4):827-833. doi: 10.1016/j.jamda.2021.01.081. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667425.

Kaszuba E, Odeberg H, Råstam L, Halling A. Impact of heart failure and other comorbidities on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a register-based, prospective cohort study. *BMC Fam Pract*. 2018 Nov 24;19(1):178. doi: 10.1186/s12875-018-0865-8. PMID: 30474547; PMCID: PMC6260666.

Kinney GL, Santorico SA, Young KA, Cho MH, Castaldi PJ, San José Estépar R, Ross JC, Dy JG, Make BJ, Regan EA, Lynch DA, Everett DC, Lutz SM, Silverman EK, Washko GR, Crapo JD, Hokanson JE; COPDGene Investigators. Identification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Axes That Predict All-Cause Mortality: The COPDGene Study. *Am J Epidemiol*. 2018 Oct 1;187(10):2109-2116. doi: 10.1093/aje/kwy087. PMID: 29771274; PMCID: PMC6166205.

Koehorst-Ter Huurne K, Groothuis-Oudshoorn CG, vanderValk PD, Movig KL, van der Palen J, Brusse-Keizer M. Association between poor therapy adherence to inhaled corticosteroids and tiotropium and morbidity and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 May 24;13:1683-1690. doi: 10.2147/COPD.S161374. PMID: 29872286; PMCID: PMC5973470.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430-53. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012. PMID: 15556267.

Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition*. 2001 Mar;17(3):248-53. doi: 10.1016/s0899-9007(00)00553-0. PMID: 11312069.

Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, Tillie-Leblond I, Masure F, Perez T, Boucot I, Hamouti L, Ostinelli J, Pribil C, Poutchnine C, Schück S, Pouriel M, Housset B. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest*. 2018 May;153(5):1106-1115. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.009. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054347.

Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, Tillie-Leblond I, Masure F, Perez T, Boucot I, Hamouti L, Ostinelli J, Pribil C, Poutchnine C, Schück S, Pouriel M, Housset B. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest*. 2018 May;153(5):1106-1115. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.009. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054347.

Lin CM, Yang TM, Yang YH, Tsai YH, Lee CP, Chen PC, Chen WC, Hsieh MJ. Statin Use and the Risk of Subsequent Hospitalized Exacerbations in COPD Patients with Frequent Exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Feb 10;15:289-299. doi: 10.2147/COPD.S229047. PMID: 32103928; PMCID: PMC7020922.

Lopes AC, Xavier RF, Ac Pereira AC, Stelmach R, Fernandes F, Harrison SL, Carvalho CR. Identifying COPD patients at risk for worse symptoms, HRQoL, and self-efficacy: A cluster analysis. *Chronic Illn.* 2019 Jun;15(2):138-148. doi: 10.1177/1742395317753883. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29343090.

Lu Y, Chang R, Yao J, Xu X, Teng Y, Cheng N. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. *Respir Res.* 2019 Jan 23;20(1):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3. PMID: 30674312; PMCID: PMC6343315.

MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, Hamza K, Leong P, Wong A, King PT, Bardin PG. Low and High Blood Eosinophil Counts as Biomarkers in Hospitalized Acute Exacerbations of COPD. *Chest.* 2019 Jul;156(1):92-100. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.406. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30978330.

Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984 Jun;85(6):751-8. doi: 10.1378/chest.85.6.751. PMID: 6723384.

Marcolino JAM, Suzuki FM, Alli LAC, Gozzani JL, Mathias LAST. Medida da Ansiedade e da Depressão em Pacientes no Pré-Operatório. Estudo Comparativo. *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57: 2: 157-166.

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

Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, Dransfield MT, Fawzy A, Foreman MG, Hanania NA, Hersh CP, Kim V, Kinney GL, Putcha N, Wan ES, Wells JM, Westney GE, Young KA, Silverman EK, Han MK, Make BJ. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPDGene Study. *Chest.* 2019 Aug;156(2):228-238. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.135. Epub 2019 May 30. PMID: 31154041; PMCID: PMC7198872.]

Mølmen KS, Hammarström D, Falch GS, Grundtvig M, Koll L, Hanestadhaugen M, Khan Y, Ahmad R, Malerbakken B, Røddølen TJ, Lien R, Rønnestad BR, Raastad T, Ellefsen S. Chronic obstructive pulmonary disease does not impair responses to resistance training. *J Transl Med.* 2021 Jul 6;19(1):292. doi: 10.1186/s12967-021-02969-1. PMID: 34229714; PMCID: PMC8261934.

Nikolaou V, Massaro S, Fakhimi M, Stergioulas L, Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: A systematic review and future research agenda. *Respir Med.* 2020 Sep;171:106093. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106093. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32745966.

Nikolaou V, Massaro S, Garn W, Fakhimi M, Stergioulas L, Price D. The cardiovascular phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Applying machine learning to the prediction of cardiovascular comorbidities. *Respir Med.* 2021 Sep;186:106528. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106528. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34260974.

Pereira CAC. Consenso de Espirometria. J Pneumol 28(3), 2002.

Pikoula M, Quint JK, Nissen F, Hemingway H, Smeeth L, Denaxas S. Identifying clinically important COPD sub-types using data-driven approaches in primary care population based electronic health records. BMC Med Inform Decis Mak. 2019 Apr 18;19(1):86. doi: 10.1186/s12911-019-0805-0. PMID: 30999919; PMCID: PMC6472089.

Plachi F, Balzan FM, Sanseverino RA, Palombini DV, Marques RD, Clausell NO, Knorst MM, Neder JA, Berton DC. Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-heart failure coexistence. Prim Health Care Res Dev. 2018 Nov;19(6):570-574. doi: 10.1017/S1463423618000117. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29463343; PMCID: PMC6692830.

Rennard SI, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J, Miller BE, Bakke P, Celli B, Calverley PM, Coxson H, Crim C, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Wouters EF, Yates JC, Coca I, Agustí A; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. Ann Am Thorac Soc. 2015 Mar;12(3):303-12. doi: 10.1513/AnnalsATS.201403-125OC. PMID: 25642832.

Schenk P, Spiel AO, Hüttinger F, Gmeiner M, Fugger J, Pichler M, Pichler G, Schmeikal S, Janistyn W, Schügerl S, Sajdik C, Herkner H. Can simvastatin reduce COPD exacerbations? A randomised double-blind controlled study. Eur Respir J. 2021 Jul 29;58(1):2001798. doi: 10.1183/13993003.01798-2020. PMID: 33574076.

Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005 Jul;82(1):53-9. doi: 10.1093/ajcn.82.1.53. PMID: 16002800.

Schünemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, Goldstein R, Stubbings D, Guyatt GH. Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer and the St. George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic airflow obstruction. J Clin Epidemiol. 2003 Dec;56(12):1170-6. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00115-x. PMID: 14680667.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. J Pneumol 2004; 30 (5):S1- S42.

Sun SH, Chang CH, Zhan ZW, Chang WH, Chen YA, Dong YH. Risk of COPD Exacerbations Associated with Statins versus Fibrates: A New User, Active Comparison, and High-Dimensional Propensity Score Matched Cohort Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Oct 1;16:2721-2733. doi: 10.2147/COPD.S323391. PMID: 34621122; PMCID: PMC8491865.

Uzan GC, Borekci S, Doventas YE, Koldas M, Gemicioglu B. The relationship between inflammatory markers and spirometric parameters in ACOS, Asthma, and COPD. J Asthma. 2020 Dec;57(12):1273-1279. doi: 10.1080/02770903.2019.1652644. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31403365.

Van de Bool C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Oct;8(5):748-758. doi: 10.1002/jcsm.12219. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28608438; PMCID: PMC5659064.

Van Dijk M, Gan CT, Koster TD, Wijkstra PJ, Slebos DJ, Kerstjens HAM, van der Vaart H, Duiverman ML. Treatment of severe stable COPD: the multidimensional approach of treatable traits. *ERJ Open Res*. 2020 Sep 21;6(3):00322-2019. doi: 10.1183/23120541.00322-2019. PMID: 32984420; PMCID: PMC7502698.

Vazquez Guillaumet R, Ursu O, Iwamoto G, Moseley PL, Oprea T. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records. *Health Informatics J*. 2018 Dec;24(4):394-409. doi: 10.1177/1460458216675661. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27856785.

World Health Organization on chronic respiratory diseases and COPD. <https://www.who.int/respiratory/copd/en/>. (Accessed 30 November 2021).

Xavier RF, Pereira ACAC, Lopes AC, Cavalheri V, Pinto RMC, Cukier A, Ramos EMC, Carvalho CRF. Identification of Phenotypes in People with COPD: Influence of Physical Activity, Sedentary Behaviour, Body Composition and Skeletal Muscle Strength. *Lung*. 2019 Feb;197(1):37-45. doi: 10.1007/s00408-018-0177-8. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30430249.

Yoon HY, Park SY, Lee CH, Byun MK, Na JO, Lee JS, Lee WY, Yoo KH, Jung KS, Lee JH. Prediction of first acute exacerbation using COPD subtypes identified by cluster analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jun 28;14:1389-1397. doi: 10.2147/COPD.S205517. PMID: 31388298; PMCID: PMC6607981.

Zahraei HN, Guissard F, Paulus V, Henket M, Donneau AF, Louis R. Comprehensive Cluster Analysis for COPD Including Systemic and Airway Inflammatory Markers. *COPD*. 2020 Dec;17(6):672-683. doi: 10.1080/15412555.2020.1833853. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33092418.

Zatloukal J, Brat K, Neumannova K, Volakova E, Hejduk K, Kocova E, Kudela O, Kopecky M, Plutinsky M, Koblizek V. Chronic obstructive pulmonary disease - diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthysiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020 Dec;164(4):325-356. doi: 10.5507/bp.2020.056. PMID: 33325455.

Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatry DB, Martin U, Kawatkar AA, Chen W. Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May-Jun;6(3):944-954.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.004. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29153881.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.

Zucchi JW, Franco EAT, Schreck T, Castro E Silva MH, Migliorini SRDS, Garcia T, Mota GAF, de Moraes BEB, Machado LHS, Batista ANR, de Paiva SAR, de Godoy I, Tanni SE. Different Clusters in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Two-Center Study in Brazil. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Nov 6;15:2847-2856. doi: 10.2147/COPD.S268332. PMID: 33192058; PMCID: PMC7654519.

11 Apêndices

Apêndice 1 – Tabela de características descritivas clínicas, de acordo com cada Cluster, coletadas no estudo inicial (mestrado).

	CLUSTER				Valor de p
	1 n= 203	2 n= 49	3 n= 13	4 n= 26	
Idade, anos	67,3 ± 9,4	68,0 ± 10,5	67,5 ± 9,7	68,1 ± 10,0	0,95
Sexo Masculino, %	52,7	59,1	69,2	42,3	0,34
IMC, kg/m ²	25,9 ± 5,6 ^{ab}	24,2 ± 5,5 ^b	22,6 ± 6,1 ^b	28,9 ± 6,4 ^a	0,002
IMC < 21 kg/m ² , %	17,2	26,5	46,1	3,8	0,006
SpO ₂ repouso, %	93,0 ± 2,6 ^b	92,0 ± 3,2 ^b	92,8 ± 2,82 ^b	80,6 ± 5,0 ^a	<0,0001
CO, ppm	3,6 ± 5,6	2,8 ± 5,3	1,0 ± 1,2	3,1 ± 4,4	0,43
Carga tabágica, anos.maço	61,5 ± 40,8	50,4 ± 27,8	66,0 ± 35,7	62,5 ± 38,9	0,29
Hemoglobina, g/dL	14,0 ± 2,7	13,9 ± 1,4	13,5 ± 1,5	14,3 ± 2,0	0,79
Hematócrito, %	41,9 ± 4,8	41,1 ± 4,1	40,6 ± 3,9	43,6 ± 6,5	0,13
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	7548 ± 5062	8666 ± 1983	9184 ± 3056	7435 ± 2534	0,26
Neutrófilos, 10 ³ /mm ³	4649 ± 1658 ^a	5116 ± 1712 ^{ab}	6535 ± 2587 ^b	5215 ± 2194 ^{ab}	0,002
Eosinófilos, 10 ³ /mm ³	218 ± 103 ^b	959 ± 389 ^a	221 ± 159 ^b	236 ± 140 ^b	<0,0001
Linfócitos, 10 ³ /mm ³	1858 ± 638 ^{ab}	2084 ± 737 ^a	1707 ± 577 ^{ab}	1561 ± 547 ^b	0,008
PCR mL	0,7 (0,5-1,2) ^{ac}	0,6 (0,5-1,2) ^{ac}	6,1 (4,1-7,7) ^b	1,4 (0,7-2,0) ^{ac}	<0,0001
Colesterol Total, mg/dL	180,4 ± 41,3	174,3 ± 41,9	183,2 ± 30,4	174,8 ± 42,7	0,73
Triglicérides, mg/dL	131,3 ± 70,4	136,7 ± 59,6	119,0 ± 73,7	110,7 ± 72,4	0,40
Glicose	101,5 ± 30,9	99,4 ± 27,8	93,9 ± 12,7	103,0 ± 56,1	0,83
HDL, mg/dL	51,6 ± 16,2	51,1 ± 16,9	55,6 ± 19,1	56,8 ± 18,6	0,40
LDL, mg/dL	101,3 ± 36,0	94,0 ± 31,7	100,4 ± 31,3	95,9 ± 38,5	0,58
VLDL, mg/dL	31,3 ± 28,3	28,9 ± 22,0	37,6 ± 31,5	22,1 ± 14,4	0,28
CVF, L	2,36 ± 0,86	2,29 ± 0,87	2,29 ± 0,41	1,89 ± 0,71	0,07
CVF, %	69,7±20,6	66,3±15,5	68,0±15,1	60,2 ± 15,1	0,14
VEF ₁ , L	1,25 ± 0,6	1,17 ± 0,5	1,07 ± 0,3	0,98 ± 0,4	0,09
VEF ₁ , %	46,9 ± 18,4	43,1 ± 12,9	42,2 ± 16,6	40,0 ± 21,5	0,18
VEF ₁ /CVF, L	0,52 ± 0,09	0,51 ± 0,08	0,48 ± 0,13	0,51 ± 0,08	0,43
TC6, m	412,4 ± 118,0 ^{bc}	433,3 ± 88,9 ^b	320,6 ± 104,3 ^a	350,1 ± 119,4 ^{ac}	0,002
MMRC	1,1 ± 1,1 ^a	1,9 ± 1,1 ^{ab}	2,3 ± 0,9 ^{ab}	2,4 ± 1,1 ^b	0,033
BDI	6,5 ± 2,6	6,2 ± 2,3	6,2 ± 2,4	5,3 ± 2,2	0,18
CAT	15,5 ± 8,1	16,0 ± 8,5	18,1 ± 4,0	17,2 ± 8,8	0,60

Ansiedade	6,4 ± 4,3	6,8 ± 5,2	6,8 ± 6,7	5,2 ± 2,8	0,47
Depressão	5,4 ± 4,6	5,2 ± 5,0	5,2 ± 4,2	2,9 ± 3,0	0,80
Índice de Charlson	4,3 ± 1,6	4,6 ± 1,7	4,5 ± 1,4	4,5 ± 1,4	0,58
Exacerbações último ano	0,6 ± 0,9	0,5 ± 0,7	0,8 ± 1,2	0,7 ± 1,1	0,70
Hospitalizações	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,8	0,41
SGRQ					
Sintomas, %	48,4 ± 19,8	48,9 ± 18,3	57,9 ± 25,5	49,8 ± 21,0	0,42
Atividades, %	61,4 ± 21,6	60,1 ± 21,7	64,0 ± 22,4	69,7 ± 18,2	0,26
Impactos, %	34,2 ± 22,2	30,6 ± 20,1	42,2 ± 23,6	33,1 ± 20,3	0,38
Total, %	45,3 ± 19,8	42,9 ± 17,7	50,9 ± 21,4	46,2 ± 18,2	0,60
Índice de BODE	2,4 ± 1,7 ^a	2,5 ± 1,4 ^{ab}	3,5 ± 1,8 ^{ab}	3,4 ± 1,8 ^b	0,010
SaO₂, mmHg	90,3 ± 7,6	90,4 ± 9,5	86,3 ± 10,8	89,2 ± 5,7	0,38
PaO₂, mmHg	64,9 ± 22,9	66,6 ± 11,4	57,9 ± 15,3	61,3 ± 12,8	0,06
PaCO₂, mmHg	41,2 ± 6,9	40,2 ± 7,1	43,7 ± 8,2	42,0 ± 7,1	0,52

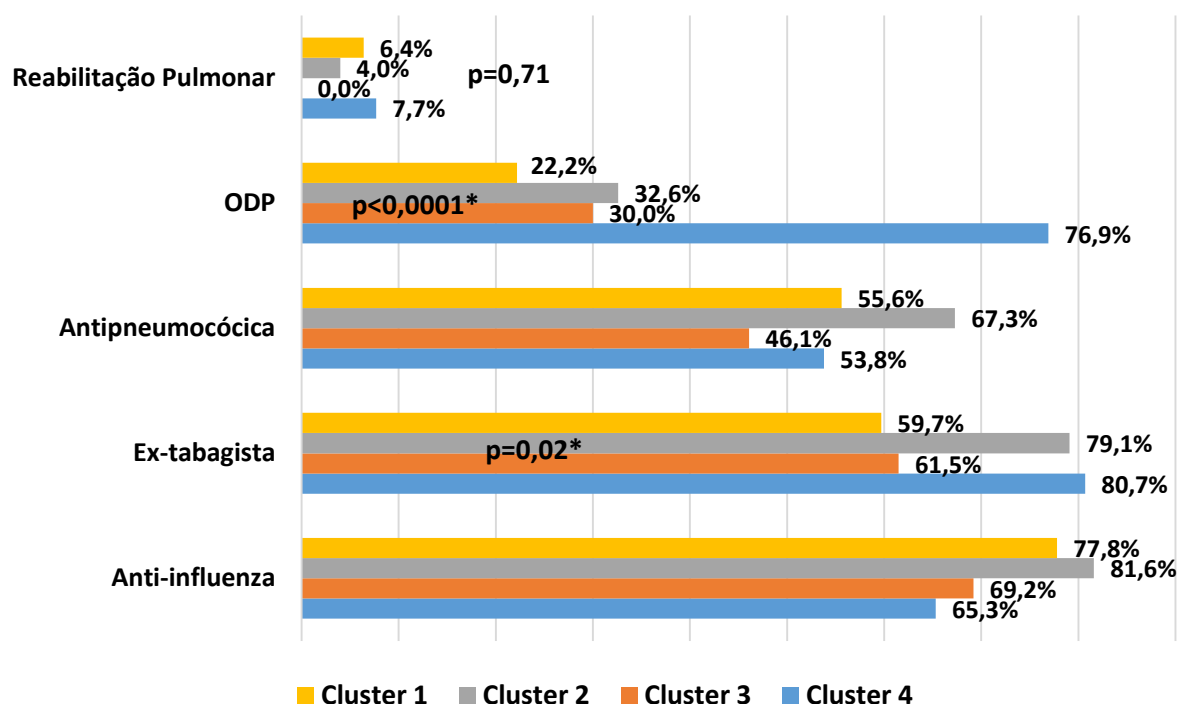
Valores expressos como média ± desvio padrão e porcentagem. IMC: índice de massa do corpo; CO: monóxido de carbono; ppm: partículas por milhão. Avaliado por χ^2 , ANOVA seguido de teste de Tukey. Letras diferentes indicam diferença estatística com $p < 0,05$. PO₂: pressão arterial de oxigênio. PCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono. SpO₂: saturação de oxigênio. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa. CVF L: capacidade vital forçada em litros; CVF%: capacidade vital forçada em porcentagem; VEF1 L: volume expiratório forçado no primeiro segundo em litros; VEF1 %: volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem; VEF1/CVF: relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. TC6' (m): teste de caminhada de seis minutos em metros. MMRC: *modified medical research council*; CAT: *COPD assessment test*; BDI: índice basal de dispneia.

Apêndice 2. Comorbidades associadas em cada cluster no momento inicial do estudo (mestrado).

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

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

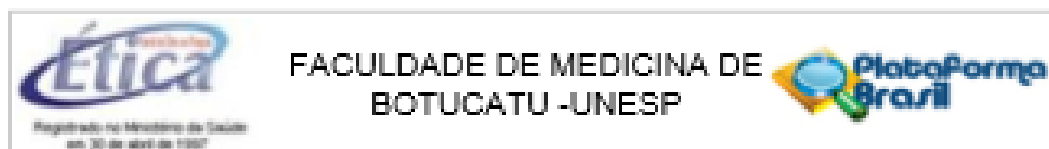
Apêndice 3 - Avaliação da reabilitação pulmonar, oxigenoterapia domiciliar prolongada, vacinação e ex-tabagismo de acordo com cada Cluster no momento inicial do estudo (mestrado).



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

12 Anexos

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADO: DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: José William Zucchi

Área Temática:

Versão: 1

CAA/E: 52515215.2.1001.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADO: DO PARECER

Número do Parecer: 1.399.689

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Endereço: Chácara Bulgroli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CCP: 18.818-870

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1800

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 1.305-608

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

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

Endereço: Chácara Bulhões, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1808

Município: BOTUCATU

CEP: 13.518-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.358-008

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_584857.pdf	17/01/2016 14:01:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Zucchi.docx	17/01/2016 13:59:10	José William Zucchi	Aceito
TGLL / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escelhecido.docx	17/01/2016 13:45:35	José William Zucchi	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	17/01/2016 13:16:51	José William Zucchi	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	18/11/2015 16:04:24	José William Zucchi	Aceito
Outros	Jose_William_unipex.jpg	18/11/2015 15:59:11	José William Zucchi	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	3778JoseWilliamZucchi.pdf	18/11/2015 15:11:31	José William Zucchi	Aceito
Folha de Rosto	PiBras13778JoseWilliamZucchi.pdf	18/11/2015 15:11:15	José William Zucchi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n

Cidade: Rubião Junior

CEP: 13.018-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (13)3880-1808

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 1.358.658

BOTUCATU, 01 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n

Bairro: Rabilho Junior

CEP: 18.518-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1508

E-mail: capellups@fmb.unesp.br

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

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

Este estudo faz parte da continuação do estudo denominado “**Avaliação dos Diferentes Clusters nos Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**” realizado desde 2016, que o sr(a) aceitou participar anteriormente e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido. Essa nova pesquisa consta de uma reavaliação clínica, composta por alguns questionários e medidas corporais não invasivas como: peso e altura e medida da circunferência abdominal. Consta de uma coleta de pequena quantidade de sangue (é um procedimento de baixo risco que pode causar efeitos colaterais como dor, sangramento, hematoma e, em casos mais raros, infecção), medida da quantidade de monóxido de carbono no seu ar exalado pelo aparelho Monoxímetro (indolor e sem riscos: assoprar aparelho com bocal descartável), oximetria de pulso e também será realizado um teste de caminhada com duração de 6 minutos, todos realizados no mesmo dia.

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

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

Anexo 3 – Índice de *Charlson*

Índice de *Charlson*:

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

Pontuação:

Anexo 4 - COPD Assessment Test - CAT

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

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

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

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

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

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

Anexo 5 – Intensidade de Dispneia - BDI

Baseline Dyspnea Index - BDI
1. Incapacidade Funcional () Grau 4 Nenhuma incapacidade: Capaz de realizar atividades usuais do (cotidiano) e ocupações sem falta de ar. () Grau 3 Incapacidade discreta: Prejuízo em pelo menos uma atividade, mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais (do cotidiano) que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar. () Grau 2 Incapacidade moderada: O paciente trocou de atividade no trabalho e/ou pelo menos uma atividade do cotidiando pela falta de ar. () Grau 1 Incapacidade acentuada: Paciente incapaz de trabalhar e ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar. () Grau 0 Incapacidade muito acentuada: Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar. () W Quantidade incerta: O paciente tem incapacidade devido à dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes disponíveis não são suficientes para que a incapacidade seja categorizada. () X Desconhecido: Informação não disponível sobre dispneia e incapacidade () Y Incapacidade por outras causas que não a dispneia: Por exemplo, problemas neuromusculares ou dor torácica.
2. Magnitude de Tarefa () Grau 4 Extraordinária: Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras ou escadas, ou correndo. Nenhuma falta de ar com atividades ordinárias () Grau 3 Maior: Tem falta de ar com atividades maiores como subindo ladeira forte, mais de três lances de escadas, ou carregando carga moderada no plano. () Grau 2 Moderada: Tem falta de ar com atividades moderada tais como subir uma ladeira suave, menos de três lances de escadas ou carregando uma carga leve no plano. () Grau 1 Leve: Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras. () Grau 0 Nenhuma tarefa: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado. () W Quantidade incerta: A capacidade do paciente realizar tarefas está prejudicada devido à dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade de ser categorizada. () X Desconhecido: Ausência da informação disponível relacionada à intensidade da tarefa () Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo, doenças neuromusculares ou dor torácica.
3. Magnitude do Esforço () Grau 4 Extraordinário: Tem falta de ar com o maior esforço imaginável. Sem falta de ar com esforços ordinários () Grau 3 Maior: Tem falta de ar com esforço distintamente submáximo, mas de proporção maior. Tarefas realizadas sem pausa, a menos que requeiram esforço extraordinário. () Grau 2 Moderado: Falta de ar com esforço moderado. Tarefas realizadas com pausas ocasionais e precisando de mais tempo do que as pessoas normais

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

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

☐ W Quantidade incerta: A capacidade de se exercitar do paciente está prejudicada devido à dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada

☐ X Desconhecido: Ausência da informação disponível relacionada à intensidade do esforço

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

Pontuação Final: ☐

Anexo 6 - Medical Research Council Modified (MMRC)

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

Anexo 7 - Escala de BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Anexo 8 – Índice de Massa Corporal (IMC)

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

Classificação segundo a OMS a partir do IMC

Anexo 9 – QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL SAINT GEORGE NA DOENÇA RESPIRATÓRIA (SGRQ)

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)

Parte 1

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

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

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias da semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1. Durante o último ano tive tosse	() 80,6	() 63,2	() 29,3	() 28,1	() 0
1. Durante o último ano tive catarro	() 76,8	() 60,0	() 34,0	() 30,2	() 0
2. Durante o último ano tive falta de ar	() 87,2	() 71,4	() 43,7	() 35,7	() 0
3. Durante o último ano tive “chiado no peito”	() 86,2	() 71,0	() 45,6	() 36,4	() 0

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

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

5. Quanto tempo durou a pior dessas crises?

(passe para pergunta 7 se não teve crises graves)

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

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

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

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

Não	Sim
() 0	() 62,0

Parte 2

Seção 1

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

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

B) Em relação ao seu trabalho, assinale um dos quadrados:
(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

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

Seção 2

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

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

	Sim	Não
Sentado ou deitado	() 90,6	() 0
Tomando banho ou vestindo-se	() 82,8	() 0
Caminhando dentro de casa	() 80,2	() 0
Caminhando em terreno plano	() 81,4	() 0
Subindo um lance de escada	() 76,1	() 0
Subindo ladeiras	() 75,1	() 0
Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	() 72,1	() 0

Seção 3

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para definir o estado de sua tosse e falta de ar atualmente:

	Sim	Não
Minha tosse causa-me dor	() 81,1	() 0
Minha tosse deixa-me cansado	() 79,1	() 0
Falta-me o ar quando falo	() 84,5	() 0
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	() 76,8	() 0
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	() 87,9	() 0
Fico exausto com facilidade	() 84,0	() 0

Seção 4

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para definir o efeito que a doença respiratória tem sobre você:

	Sim	Não
--	-----	-----

Minha tosse ou falta de ar deixam-me envergonhado em publico	() 74,1	() 0
Minha doença respiratória é inconveniente para minha família, amigos ou vizinhos	() 79,1	() 0
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	() 87,7	() 0
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	() 90,1	() 0
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	() 82,3	() 0
Minha doença debilitou-me física e mentalmente, o que faz com que eu precise de ajuda de alguém	() 89,9	() 0
Parece-me perigoso fazer exercício	() 75,7	() 0
Tudo o que faço parece ser demais para minha capacidade	() 84,5	() 0

Seção 5

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para definir os efeitos da medicação na sua doença respiratória: (passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

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

Seção 6

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não para indicar as atividades que podem ser afetadas pela sua respiração:

	Sim	Não
Levo muito tempo para lavar-me ou vestir-me	() 74,2	() 0
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	() 81,0	() 0
Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar descansar	() 71,7	() 0
Demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar	() 70,6	() 0
Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar.	() 71,6	() 0
Se estou apressado ou caminho mais depressa, tenho que parar descansar ou ir mais devagar	() 72,3	() 0

Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve	() 74,5	() 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper” ou nadar	() 71,4	() 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes de competição.	() 63,5	() 0

Seção 7

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória:

	Sim	Não
Praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	() 64,8	() 0
Sair de casa para me divertir	() 79,8	() 0
Sair de casa para fazer compras	() 81,0	() 0
Fazer o trabalho da casa	() 79,1	() 0
Sair da cama ou da cadeira	() 94,0	() 0

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

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

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

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

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

Anexo 10 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)	
Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão – Escala HAD (Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 19983; 67, 361-370)	
1)	Eu me sinto tensa (o) ou contrainda (o): 3- A maior parte do tempo 2- Boa parte do tempo 1- De vez em quando 1- Nunca
2)	Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas que antes: 1- Sim, do mesmo jeito que antes 2- Não tanto quanto antes 3- Só um pouco 4- Já não consigo ter prazer em nada
3)	Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer. 3- Sim, e de jeito muito forte 2- Sim, mas não tão forte 1- Um pouco, mas isso não me preocupa 1- Não sinto nada disso
4)	Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: 1- Do mesmo jeito que antes 2- Atualmente um pouco menos 3- Atualmente bem menos 4- Não consigo mais
5)	Estou com a cabeça cheia de preocupações: 3- A maior parte do tempo 2- Boa parte do tempo 2- De vez em quando 1- Raramente
6)	Eu me sinto alegre: 3- Nunca 2- Poucas vezes 2- Muitas vezes 1- A maior parte do tempo
7)	Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: 1- Sim, quase sempre 2- Muitas vezes 3- Poucas vezes 4- Nunca
8)	Eu estou lenta(o) para pensar e fazer alguma coisa: 3- Quase sempre 2- Muitas vezes 2- De vez em quando 1- Nunca

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

Pontuação Ansiedade: () Pontuação Depressão: ()