



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

Robson Aparecido Prudente

AVALIAÇÃO DOS MARCADORES PROGNÓSTICOS DE
PACIENTES COM DPOC NO PERÍODO DE NOVE ANOS

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

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto.

Botucatu
2016

Robson Aparecido Prudente

AVALIAÇÃO DOS MARCADORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES COM DPOC NO PERÍODO DE NOVE ANOS

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

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

Botucatu
2016

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

Prudente, Robson Aparecido.

Avaliação dos marcadores prognósticos de pacientes com DPOC no período de nove anos / Robson Aparecido Prudente.
- Botucatu, 2016

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

Orientador: Suzana Erico Tanni Minamoto
Capes: 20702035

1. Pneumopatias obstrutivas - Prognóstico. 2. Mortalidade. 3. Qualidade de vida. 4. Fisiopatologia.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Mortalidade; Prognóstico; Qualidade de vida; Índice de Gravidade de Doença.

Robson Aparecido Prudente

Avaliação dos Marcadores Prognósticos de pacientes com DPOC no período de nove anos

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

Orientadora: Prof. Dra. *Suzana Erico Tanni Minamoto*

Comissão examinadora

Prof. Dr. *Oliver Augusto Nascimento*

Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dra. *Orma de Godoy*

Universidade Estadual Paulista

Botucatu, 23 de Fevereiro de 2016.

*“O último esforço da razão é
reconhecer que existe uma
infinitude de coisas que a
ultrapassam.”*

(Blaise Pascal)

Dedicatória

Aos meus sobrinhos LUCAS e LAURA. Presentes de Deus, que cresçam não apenas em estatura, mas também em sabedoria e graça.

A minha FAMÍLIA, em especial minha MÃE, exemplo de força e humildade; que eu sempre mantenha o equilíbrio entre essa qualidade e virtude ao longo da vida profissional...

Agradecimentos

A DEUS.

À orientadora, Prof. Dra. SUZANA. Sou grato pela confiança e direcionamento na elaboração deste estudo e pelos ensinamentos transmitidos durante o curso de mestrado. Minha mais sincera gratidão...

Aos PACIENTES que aceitaram participar da pesquisa.

Aos COLEGAS DO GRUPO DE PESQUISA, em especial à amiga CAROLINA BONFANTI. Sou grato a todos pelo auxílio na coleta dos dados, pelo apoio nos momentos de estudo e pelo companheirismo no dia-a-dia da pós-graduação.

Aos COLABORADORES DA FUNÇÃO PULMONAR. Profissionais autênticos e sempre dispostos a ajudar.

À Enf. ESTEFÂNIA. Obrigado pela ajuda no trabalho, partilha de experiências e presença amiga durante as atividades na Função Pulmonar.

A Prof. Dra. LETÍCIA, pelo incentivo, confiança e auxílio no desenvolvimento das atividades relacionadas a este trabalho.

Ao Prof. Dr. SÉRGIO DE PAIVA e Dra. RENATA FERRARI, pelas correções e respeitáveis sugestões no exame geral de qualificação.

Aos COLEGAS DO SETOR DE REABILITAÇÃO E DO SETI/HC-FMB.

Aos AMIGOS alheios ao trabalho e ao grupo de pesquisa. Vocês são alicerces da minha vida.

Sumário

Resumo.....	13
Abstract	15
Introdução	17
Objetivos	25
Pacientes e Métodos	27
Resultados	36
Discussão.....	50
Conclusões.....	57
Referências	59
Anexos e apêndices	70

Lista de Abreviaturas

ATS: *American Thoracic Society*
AVDs: Atividades de Vida Diária
BDI: *Baseline Dyspnea Index*
BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*
CVF: Capacidade Vital Forçada
DATASUS: Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DP6: Distância percorrida em seis minutos
DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FR: Frequência Respiratória
FC: Frequência Cardíaca
GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*
IL-6: Interleucina 6
IMC: Índice de Massa Corporal
IMMC: Índice de Massa Magra Corporal
kg: Quilograma
L: Litros
m²: Metros quadrados
MMC: Massa Magra Corporal
MMII: Membros Inferiores
MMRC: *Modified Medical Research Council*
MRC: *Medical Research Council*
MMSS: Membros Superiores
NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*
ODP: Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada
PAS: Pressão Arterial Sistêmica
PCR: Proteína C-reativa
PFSDQ: *Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire*
SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*
SaO₂: Saturação Arterial da Oxihemoglobina
SpO₂: Oximetria de pulso
TDI: *Transition Dyspnea Index*
TNF-α: Fator de necrose tumoral alpha
VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Resumo

PRUDENTE, R. A. **Avaliação dos marcadores prognósticos de pacientes com DPOC no período de nove anos.** 2016. 81f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

As manifestações locais e sistêmicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) são bem relatadas na literatura, entretanto, há poucos estudos que avaliaram a evolução de seus marcadores prognósticos por períodos acima de cinco anos. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar os marcadores prognósticos de pacientes com DPOC durante o período de nove anos e identificar os preditores de mortalidade. Os pacientes foram avaliados no momento basal e após nove anos por meio de avaliação clínica, espirometria, composição corporal, distância percorrida em seis minutos (DP6), qualidade de vida, intensidade de dispneia, Índice BODE e comorbidades pelo Índice Charlson. Dos 133 pacientes incluídos no início do estudo não foi possível identificar a causa do óbito e o tempo de vida de 23 indivíduos, portanto, 110 foram incluídos na análise dos preditores de mortalidade e, para avaliação dos marcadores prognósticos, foram incluídos 33 indivíduos, uma vez que 64 morreram, 23 perderam seguimento, 12 recusaram participar e um paciente foi excluído em decorrência de exacerbações recorrentes. Após nove anos foi identificada piora da espirometria, da oximetria de pulso, da DP6, da qualidade de vida e da intensidade da dispneia ($p < 0,001$). Além disso, houve aumento no Índice Charlson [3 (2-4) *vs* 4 (3-5); $p < 0,001$] e na massa magra corporal [(41,1 $\pm$ 6,4 *vs* 47,7 $\pm$ 7,9; $p < 0,001$)). Os modelos de regressão de Cox foram ajustados para o gênero masculino, idade e SpO₂. Foram avaliadas a associação do Índice BODE e as variáveis que o constitui, Índice GOLD, Índice de Charlson e número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento com o risco de mortalidade. Identificou-se que o Índice de Massa Corporal $\leq 21\text{kg/m}^2$, a maior gravidade do Índice BODE, o maior número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento e no Índice Charlson estiveram associados com maior risco de mortalidade.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Índice de Gravidade de Doença. Mortalidade. Prognóstico. Qualidade de vida.

Abstract

PRUDENTE, R. A. **Assessment of prognostic markers after nine years in COPD patients.** 2016. 81l. Thesis (Master) - Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Local and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are well reported in the literature; however, there are few studies that evaluated the evolution of their prognostic markers above five years. Thus, the aim of this study was to evaluate the prognostic markers in COPD patients over nine years and identify predictors of mortality. Patients were evaluated at baseline and after nine years by clinical evaluation, spirometry, evaluation of body composition, six-minute walk distance (6MWD), quality of life, dyspnea intensity, BODE index and Charlson comorbidity index. Of the 133 patients included in the baseline was not possible to identify the cause of death and the lifetime of 23 individuals, therefore, 110 were included in the analysis of predictors of mortality and to evaluate the prognostic markers were included 33 individuals, as it 64 died, 23 lost follow-up, 12 refused to participate and one patient was excluded because of recurrent exacerbations. After nine years we identified significant worsening in spirometry, pulse oximetry, 6MWD, quality of life and dyspnea intensity ($p < 0.001$). Furthermore, there were an increase in Charlson Index [3 (2-4) vs 4 (3-5); $p < 0.001$] and in the fat-free body mass [(41.1 $\pm$ 6.4 vs. 47.7 $\pm$ 7.9; $p < 0.001$)]. The Cox regression models was adjusted by male gender, age and SpO₂. We assessed the association of BODE index and variables that constitute, GOLD index, Charlson index and number of exacerbations in the first three years of follow-up and the risk of mortality. We identified the body mass index $\leq 21\text{kg} / \text{m}^2$, higher values of the BODE index, highest number of exacerbations in the first three years of follow-up and the higher Charlson index were associated with increased risk of mortality.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Severity of Illness Index. Mortality. Prognosis. Quality of life.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pela obstrução progressiva não totalmente reversível do fluxo aéreo. Sua etiologia é multifatorial e envolve aspectos genéticos, exposição aos fatores de risco e resposta inflamatória anormal dos pulmões (GOLD, 2015).

A prevalência global é de aproximadamente 10% em adultos com mais de 40 anos (Vijayan, 2013) e, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que cerca de 65 milhões de pessoas possuem DPOC moderada a grave. Na América Latina sua prevalência foi superior a 10% nos indivíduos acima de 40 anos (Menezes et al., 2005) e, no Brasil, ainda não é totalmente conhecida (Moreira, et al., 2014). Entretanto, estudo realizado na região metropolitana de São Paulo mostrou que aproximadamente 16% da população tinha o diagnóstico de DPOC, sendo 18% dos indivíduos do sexo masculino e 14% do feminino. Destes, 10% estavam no estadio 1 da doença (leve); 4,6% no estadio 2 (moderada); 0,9% no estadio 3 (grave) e 0,2% no estadio 4 (muito grave) (Menezes et al., 2005).

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, foi a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA) no ano de 2011 e, até o ano de 2030, estima-se que a DPOC será a terceira causa de morte em âmbito mundial (GOLD, 2015). O número de óbitos pela DPOC no Brasil passou de aproximadamente 8 para cada 100 mil habitantes na década de 1980 para 19:100.000 habitantes na década de 1990. (Jardim, Oliveira e Nascimento, 2004). Dados do Ministério da Saúde apontam que entre os anos de 2012 e 2013 o número de óbitos decorrentes da DPOC foi em média de 17.000 (DATASUS, 2015).

A DPOC é causada primariamente pelo tabagismo, estando associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos; entretanto, outros fatores como exposições ocupacionais também podem contribuir para o desenvolvimento da doença (Jardim, Oliveira e Nascimento, 2004; NICE, 2010; GOLD, 2015).

As manifestações locais podem ser caracterizadas com a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), a hiperinsuflação pulmonar e a diminuição da força e resistência da musculatura respiratória que, juntos, limitam a ventilação e pioram a dispneia. Estas alterações estão associadas

à restrição das atividades de vida diária (AVDs) e, conseqüentemente, diminuição da qualidade de vida (McArdle, Katch e Katch, 2001; Wouters, 2005; Dourado et al., 2006; GOLD, 2015).

A qualidade de vida também está associada à dispneia e à sua gravidade (Wang e Bourbeau, 2005). Mahler et al. (1992), ao avaliarem 110 pacientes com DPOC, identificaram que quanto maior a gravidade do *Baseline Dyspnea Index* (BDI) maior era o impacto na qualidade de vida. No mesmo sentido, estudos de Hajiro et al. (1999) e Ekici et al. (2015) mostraram que o impacto da dispneia foi determinante na qualidade de vida, mais do que a gravidade da doença avaliada pelo VEF₁.

Entretanto, estudos mostram que a afecção não acomete apenas os pulmões e a musculatura respiratória, há também comprometimento sistêmico significativo como desnutrição proteico-energética, redução da força e resistência muscular periférica e diminuição da tolerância ao exercício, que também têm grande impacto na gravidade da doença e na qualidade de vida (Dourado et al., 2006; Fabbri et al., 2007; GOLD, 2015).

Sabe-se que as manifestações sistêmicas estão relacionadas ao aumento do processo inflamatório sistêmico, entretanto, não está totalmente esclarecido o quanto elas se relacionam nesse processo (MacNee, 2005). Ainda segundo MacNee (2005), uma das teorias se refere ao extravasamento do processo inflamatório pulmonar para o componente sistêmico e assim geraria cascata cíclica com ativação de células e citocinas inflamatórias. Por outro lado, várias repercussões sistêmicas também podem aumentar e perpetuar a inflamação, entre elas, o tabagismo, a hipoxemia crônica e a desnutrição proteico-energética (Landbo et al., 1999; Ferreira et al., 2001; Dourado et al., 2006; Tanni et al., 2010). Estudo de Takabatake et al. (2000) mostrou que os pacientes com hipoxemia arterial apresentavam valores maiores de receptores solúveis de citocinas pró-inflamatórias quando comparados a pacientes controle, o que sugere que a hipoxemia ativaria o sistema inflamatório. No mesmo sentido, análise transversal que comparou 53 pacientes com DPOC ex-fumantes, 24 pacientes com DPOC fumantes ativos, 24 controles fumantes e 34 controles não fumantes, foi demonstrado que os valores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

foram maiores nos indivíduos que eram fumantes, independente da presença da DPOC. Igualmente, os valores de interleucina (IL-6) foram maiores nos pacientes com DPOC em comparação aos grupos sem a doença (Tanni et al., 2010).

Além disso, estudos recentes mostram que a inflamação sistêmica está associada a marcadores prognósticos de exacerbação e mortalidade (Agusti et al. 2012; Ferrari et al. 2013). Estudo prospectivo com 53 pacientes mostrou que no período de três anos houve aumento significativo da IL-6 em comparação com os valores basais, associado com maior risco de mortalidade e piora da capacidade física (Ferrari et al., 2013).

Outra manifestação sistêmica é a alteração da composição corporal, que é relacionada com a gravidade da doença, ou seja, os pacientes com desnutrição proteico-energética apresentam menor sobrevida em comparação aos eutróficos (Landbo et al., 1999; Schols, 2000). Em estudo prospectivo com 1.218 homens e 914 mulheres com DPOC foi demonstrado que o índice de massa corporal (IMC) baixo foi preditivo de maior mortalidade (Landbo et al., 1999). Semelhantemente, Maters et al. (2014), ao acompanharem 224 pacientes com DPOC durante o tempo médio de 4,2 anos, constataram que aqueles com idade avançada, redução da massa magra corporal e da capacidade física, apresentavam maior risco de morte. Além disso, estudos mostram que existe associação da depleção nutricional com maior valores de marcadores inflamatórios em comparação a pacientes sem depleção (Godoy et al., 1996; Godoy et al., 2000; Hugli e Fitting, 2003). Godoy et al. (1996) demonstraram que os pacientes com DPOC e perda ponderal maior que 5% no último ano apresentavam produção maior de TNF- α em comparação a pacientes com DPOC sem perda ponderal e controles sadios. No mesmo sentido, estudo realizado por Eagan et al. (2012) com mais de 400 pacientes com DPOC acompanhados durante três anos mostrou que os pacientes que apresentavam elevação sustentada dos níveis de TNF- α apresentaram maior perda de massa magra corporal. Associado a estas características, estudo mostrou que os pacientes com DPOC e depleção nutricional apresentam concentrações séricas mais baixas dos aminoácidos glutamato, glutamina e alanina, quando comparados ao grupo controle e, que são vitais para a gliconeogênese, para o fornecimento de energia para os leucócitos e

fibroblastos e para a participação nas reações de transaminação nos músculos esqueléticos (Jagoe e Engelen, 2003).

Os mecanismos que levam à diminuição do peso ainda não estão totalmente esclarecidos, contudo, sabe-se que além da inflamação sistêmica, a redução da ingestão e o aumento do gasto energético são os fatores que estão relacionados com maior parte dos casos (Schols, 2000; Ferreira et al., 2001; Dourado et al., 2006). Estudo de Broekhuizen et al. (2006) mostrou que pacientes com DPOC e Proteína C-reativa (PCR) elevada apresentavam maiores valores de IL-6 e gasto energético basal. Outro estudo, realizado por Hallin et al. (2006), com 41 pacientes com DPOC mostrou que é comum a ingestão insuficiente, com consumo de energia menor do que a demanda em todos os casos.

Assim, as manifestações sistêmicas da doença se relacionam entre si, ou seja, a depleção nutricional está associada à disfunção muscular periférica, a inflamação sistêmica, à capacidade funcional de exercício e a qualidade de vida. Em relação à disfunção muscular, acreditava-se que a dispneia era o limitante do exercício (Miranda, Malaguti e Corso, 2011), com grande impacto nas atividades de vida diária (AVD) (Roca e Rabinovich, 2003). Entretanto, dados da literatura mostram que a fadiga de membros inferiores (MMII) de forma isolada supera a sensação de dispneia em 43% dos pacientes com DPOC durante o teste de exercício máximo. Tal acontecimento pode ter relação com as alterações de composições de fibras musculares; de fato, estudo de metanálise mostrou que os pacientes com DPOC grave ou muito grave apresentam maior redução de fibras musculares do tipo I, que são responsáveis pela contração lenta e resistência à fadiga do músculo vasto-lateral, evento que pode estar relacionado à baixa capacidade de exercício destes pacientes (Gosker, 2007). Contudo, mesmo os MMII sendo os principais responsáveis pela limitação das AVDs, sabe-se que as atividades realizadas com os membros superiores (MMSS) também são pouco toleradas pelos portadores, em especial aquelas que envolvem a não sustentação dos membros acima da linha dos ombros (Hamilton et al., 1996; Miranda, Malaguti e Corso, 2011).

Nesse sentido, há alguns possíveis mecanismos que se relacionam com a redução da força e resistência muscular periférica. Em relação aos MMII há uma associação entre a redução de força e resistência com a diminuição da massa muscular e capacidade aeróbia, com predomínio do metabolismo glicolítico e acelerado acúmulo de lactato durante o exercício, fatores que podem ser responsáveis pela rápida fadiga muscular. Em relação aos MMSS, constatou-se que tanto a presença de dissincronia toracoabdominal da musculatura respiratória quanto às alterações dos volumes pulmonares durante a atividade realizada com os membros podem estar associadas com a redução da força e resistência (Tangri e Woolf, 1973; Breslin, 1992; Miranda, Malaguti e Corso, 2011).

A associação da tolerância ao exercício e a inflamação sistêmica já foi demonstrada em vários estudos. Pinto-Plata et al. (2006) e Broekhuizen et al. (2006) demonstraram que pacientes com maior valor de inflamação sistêmica apresentam menor valor na distância percorrida em seis minutos (DP6). A DP6 é marcadora prognóstica em pacientes com DPOC e é indicador de mortalidade melhor do que outros marcadores tradicionais (Celli et al., 2004; Pinto-Plata et al., 2004). Pinto-Plata et al. (2004) demonstraram que pacientes que tiveram aumento na DP6 em 50 metros apresentaram melhor sobrevida no período de dois anos. Spruit et al. (2012) mostraram que o limite inferior de 334m esteve relacionado com o aumento do risco de morte no intervalo de três anos em 2110 pacientes com DPOC moderada a muito grave. Estes dados são similares com o estudo de Celli et al. (2004) que mostra o ponto de corte em 350m para a DP6. Estudo mais recente de Polkey et al. (2013), ao mensurar as variações da DP6 em 2.112 pacientes com DPOC no intervalo de um ano, constatou que a redução de 30m ou mais na DP6 esteve associada com o aumento do risco de morte, o que representa também diferença clinicamente significativa para os mesmos.

Além disso, de acordo com Zanchet et al. (2005), a piora da qualidade de vida também se relaciona com as limitações físicas (alterações no peso e composição corporal) e limitações psicossociais (depressão, ansiedade e isolamento social) que esses pacientes apresentam, associando-se, igualmente, com a mortalidade na DPOC. Em resumo, a piora da qualidade de vida nos

indivíduos com DPOC é multifatorial e também pode ser considerada preditora de mortalidade naqueles com DPOC grave (Martinez et al., 2006; Oga et al., 2007).

A DPOC apresenta episódios de exacerbação que ocorrem durante sua evolução e são associadas com a mortalidade. Ela se caracteriza pelo rápido e sustentado agravamento dos sintomas, principalmente da dispneia com variações nos outros sintomas como febre, tosse produtiva e expectoração purulenta (Rodriguez-Roisin, 2000; GOLD, 2015). As exacerbações podem ainda ser classificadas em leve, quando há necessidade de aumentar a dose do fármaco habitual sem necessidade de assistência médica adicional; em moderada, quando há necessidade de introdução de outros fármacos como corticoides sistêmicos e/ou antibióticos, mas sem necessidade de hospitalização; e em grave, quando o paciente necessita de hospitalização por apresentar deterioração de sua condição clínica (Rodriguez-Roisin, 2000). A literatura mostra que os pacientes que apresentam exacerbação frequente, tem maior risco de mortalidade. Ainda, aqueles que necessitam de internação apresentam taxa de mortalidade hospitalar de 20 a 82% (Jezler et al., 2007; Steer, Gibson e Bourke, 2010) e taxa de mortalidade no primeiro ano após alta da unidade de terapia intensiva de 11 a 55% dependendo da população em estudo (Connors et al., 1996-1997; Groenewegen et al., 2003; Raurich et al., 2004; Ai-Ping et al., 2005).

Como a DPOC apresenta vários marcadores prognósticos sistêmicos além da obstrução das vias aéreas, foi desenvolvido o Índice BODE, que engloba características diversas e que são relacionadas com desfechos negativos da DPOC, com a avaliação da influência da combinação de diversos parâmetros tanto na ocorrência de exacerbações quanto na mortalidade desses pacientes (Celli et al., 2004). O Índice BODE engloba o estado nutricional (B - *Body mass index*), o grau de obstrução das vias aéreas (O - *airflow Obstruction*), a percepção individual da dispneia (D - *Dyspnea*) e a capacidade de exercício (E - *Exercise capacity*), sendo que, quanto maior a pontuação neste índice, maior será o risco de morte do paciente.

Além da mortalidade e risco de exacerbação, o índice BODE pode ser relacionado com a qualidade de vida (Ong et al., 2006; Medinas-Amorós et al., 2009). Araújo e Holanda (2010) mostraram a existência de correlação entre o

escore do Índice BODE e todos os domínios do questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em 42 pacientes com DPOC com o $VEF_1 < 50\%$. Já Marin et al. (2009) mostraram que o Índice BODE foi melhor preditor tanto na frequência, quanto na gravidade das exacerbações em 275 pacientes com DPOC quando comparado com os valores de VEF_1 .

Dados de estudos brasileiros com seguimento longitudinal de pacientes com DPOC ainda são escassos (Menezes et al., 2005). Em estudo prévio realizado em nosso serviço por Faganello et al. (2010), foram avaliados os marcadores associados com a presença de exacerbação em 120 pacientes com DPOC no período de um ano. Dos participantes da pesquisa, 60 apresentaram, ao menos, um episódio de exacerbação da DPOC e, em 25 pacientes, as exacerbações foram classificadas como graves. No risco de exacerbações, tiveram influência similar o Índice BODE e a classificação da gravidade da doença conforme os valores de VEF_1 .

No acompanhamento desses pacientes com DPOC durante três anos, foi identificado que houve piora significativa da qualidade de vida relacionada à saúde. A piora no Índice BODE identificada no estudo foi preditora na mudança da qualidade de vida, o que corrobora com a importância das características dos pacientes e das manifestações sistêmicas da doença para o prognóstico (Ferrari et al, 2011). Ainda, quando foi avaliada a taxa de mortalidade em cinco anos nesta população, verificou-se que o incremento de 100mg/dL de triglicérides no momento basal foi associado ao risco de mortalidade em 45% (Tanni et al., 2015).

Embora coorte de base populacional durante cinco, seis e nove anos, realizado em três cidades da América Latina com 3.021 pacientes, tenha mostrado que a presença de DPOC e valores baixos de VEF_1 no momento basal foram importantes preditores para mortalidade geral e cardiovascular (Menezes et al., 2014), ainda são escassos dados na literatura sobre a evolução dos marcadores prognósticos da DPOC em períodos acima de cinco anos e, nesse sentido, não identificamos estudos nacionais prévios que avaliassem a variação dos marcadores prognósticos nos pacientes com DPOC no período de nove anos.

Objetivos

2.1 Objetivo principal

- Avaliar os marcadores prognósticos de pacientes com DPOC no período de nove anos.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar os preditores de mortalidade no período de nove anos.

Pacientes e Métodos

3.1 Pacientes

Foram convidados a participar do estudo os pacientes incluídos nos estudos “*BODE index and GOLD staging as predictors of one-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease*” (Faganello et al., 2010); “*Serum Vitamin A and Inflammatory Markers in Individuals with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease*” (Caram et al., 2015); “*Three-year follow-up study of respiratory and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease.*” (Ferrari et al., 2011a) e “*Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients?*” (Tanni et al., 2015).

3.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram idênticos aos estudos prévios, isto é:

- Pacientes com diagnóstico de DPOC - realizado por meio da história clínica (incluindo a exposição aos fatores de risco), mais confirmação dada pela presença de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria pós-broncodilatador (em pacientes com $VEF_1/CVF < 0,70$ - $VEF_1 \geq 80\%$ do predito: leve; $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do predito: moderada; $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do predito: grave; $VEF_1 < 30\%$ do predito: muito grave);
- Indivíduos com estabilidade clínica - considerada como a ausência de exacerbação três meses antes da avaliação dos marcadores;
- Pacientes que estejam em terapia medicamentosa otimizada, o que inclui a oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP).

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com asma - definida como o aumento maior que 15% ou 200ml no VEF_1 após administração de broncodilatador;
- Pacientes com diagnósticos de outras doenças respiratórias;

- Pacientes com infarto do miocárdio dentro de quatro meses antes do início do estudo, angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe III e IV.

3.4 Delineamento

Foi realizado contato telefônico com os pacientes ou seus familiares (em caso de óbito) para convidar a participar do estudo com elucidação dos objetivos, riscos e benefícios da pesquisa (Apêndice A).

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B), foi avaliada a condição clínica, frequência das exacerbações, hospitalizações, uso de fármacos e estado tabágico. Também foram utilizadas anotações realizadas em prontuários para avaliação das exacerbações e hospitalizações e constatação de óbito.

Os pacientes que não apresentaram exacerbações nos últimos três meses foram avaliados semelhantemente aos estudos anteriores. Foi realizada a avaliação clínica, coleta dos gases arteriais (em pacientes com diagnóstico de DPOC grave e muito grave) e espirometria (pré e pós-broncodilatador). Secundariamente, em dia adicional, foi realizada coleta de sangue venoso periférico, avaliação da composição corporal (antropometria e impedância bioelétrica), DP6 e aplicação dos questionários de qualidade de vida, de intensidade de dispneia e de comorbidades (Figura 1).

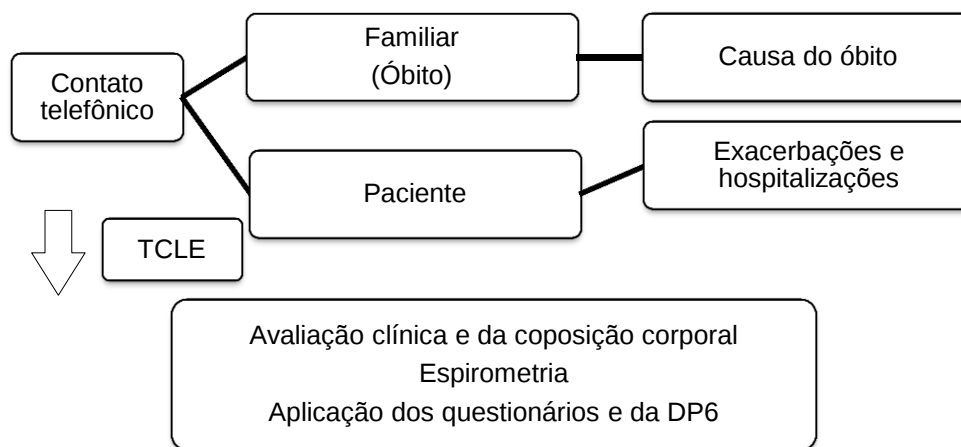


Figura 1 - Delineamento da pesquisa

3.5 Métodos

Todos os métodos seguiram as mesmas normatizações e técnicas realizadas nos estudos prévios “BODE index and GOLD staging as predictors of one-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease” (Faganello et al., 2010); “Serum Vitamin A and Inflammatory Markers in Individuals with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease” (Caram et al., 2015); “Three-year follow-up study of respiratory and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease.” (Ferrari et al., 2011a) e “Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients?” (Tanni et al., 2015).

3.5.1 Avaliação clínica

Todos os participantes da pesquisa foram avaliados através da história clínica e exame físico completo.

3.5.2 Espirometria pré e pós broncodilatador

Foi realizado o teste espirométrico em sistema computadorizado da função pulmonar (*Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA*) conforme critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS) (1987). Foi determinado o VEF₁ e a CVF em litros (L) mais a relação VEF₁/CVF antes e após a administração de 400mcg de Salbutamol por via inalatória. Os valores de VEF₁ e CVF foram expressos também em porcentagem dos valores de referência (Knudson et al., 1983).

Foi considerada a classificação da GOLD 2004, isto é, VEF₁/CVF <0,70 - VEF₁ ≥80% do predito: leve; 50% ≤ VEF₁ <80% do predito: moderada; 30% ≤ VEF₁ <50% do predito: grave; VEF₁ <30% do predito: muito grave.

3.5.3 Oximetria de pulso

A oximetria de pulso foi monitorada em todos os participantes do estudo por meio de oxímetro portátil Onyx (*Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc.; Minneapolis, MN, USA*).

3.5.4 Composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada através da antropometria e impedância bioelétrica. A estatura e peso dos participantes foram determinados por estadiômetro e balança eletrônica Filizola® respectivamente, com os pacientes em posição ereta, sem calçados e utilizando roupas leves. O IMC foi calculado através da relação entre o peso em quilogramas (kg) e a estatura em metros quadrados (m²) ($IMC = peso/estatura^2$).

Em relação à impedância bioelétrica, a resistência foi medida do lado direito do corpo através da colocação de quatro eletrodos de superfície no punho e região dorsal do pé (*BIA 101, RJL Systems, Detroit, MI, USA*) (Kyle et al., 2004). Antes das medidas os participantes foram orientados a esvaziar a bexiga, permanecer em repouso durante trinta minutos e retirar todos os objetos metálicos do corpo. A massa magra corporal (MMC) foi estimada através da equação desenvolvida para indivíduos com insuficiência respiratória, dada por: $MMC = -6,06 + (estatura + 0,283) + (peso \times 0,207) - (resistência \times 0,024) + [sexo (masculino = 1, feminino = 0)]$ (Kyle et al., 1998). O índice de massa magra corporal (IMMC) foi calculado por meio da razão entre o MMC em kg e a estatura em m² ($IMMC = MMC/estatura^2$). A depleção nutricional foi definida pelos valores de IMMC <15 kg/m² para indivíduos do gênero feminino e <16 kg/m² para o gênero masculino (Schols et al., 2005).

3.5.5 Distância percorrida em seis minutos

A DP6 foi avaliada também segundo critérios estabelecidos pela ATS (Crapo et al., 2002). Os participantes foram instruídos a caminhar o máximo

possível durante o tempo de seis minutos em um corredor de 30 metros, com chão devidamente demarcado. Após seis minutos os pacientes foram instruídos a interromper a caminhada e pararem no ponto onde estivessem para mensuração da distância percorrida. Durante a caminhada foi dado encorajamento verbal padronizado no momento adequado de acordo com o protocolo de aplicação do teste e os participantes puderam interromper a avaliação a qualquer momento, contudo, foram orientados a retomar a caminhada assim que fossem capazes. Antes e após o teste foram mensurados os valores da pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), SpO₂ e percepção da dispneia e fadiga nos MMII segundo escala de Borg (Anexo A). Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentaram SpO₂ < 85% durante o teste foram suplementados com oxigênio através de cateter nasal. Foi considerada como diferença clinicamente significativa a redução de 54 metros no percurso quando comparados os momentos basal e final (Redelmeier et al., 1997).

3.5.6 Qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do SGRQ na versão validada para a Língua Portuguesa e cultura brasileira (Anexo B) (Sousa et al., 2000). Os domínios abrangidos pelo questionário são: sintomas, impacto, atividades e escore total - que considera a somatória dos três domínios anteriores. O primeiro domínio diz respeito ao desconforto causado pelos sintomas respiratórios, o segundo avalia o impacto global causado nas atividades de vida e bem estar do paciente e, por fim, o terceiro domínio considera as alterações da atividade física do indivíduo. Tanto o escore total quanto o escore de cada domínio possuem pontuação que vai de zero (ausência de disfunção) a 100 pontos (disfunção máxima). Os resultados foram expressos em porcentagem e, sabe-se que modificações acima de 4% para cada domínio já refletem diferença clinicamente significativa para o paciente (Schunemaan et al., 2003).

3.5.7 Avaliação da dispneia

Um dos meios de avaliação da dispneia foi a utilização da versão traduzida para a Língua Portuguesa do BDI (Anexo C) (Mahler et al., 1984). No primeiro dos três componentes - que avaliam aspectos relacionados à dispneia - é avaliada a intensidade da tarefa responsável por seu desencadeamento; no segundo a intensidade do esforço capaz de levar à dispneia; e no terceiro é considerado o grau de prejuízo funcional causado pela mesma. Cada domínio possui pontuação que varia de zero a quatro, sendo que um escore elevado representa melhor desempenho em relação ao sintoma. Somando-se os pontos alcançados em cada domínio é obtido o escore total (zero a 12), ou então este pode ser obtido através da média aritmética dos escores de cada domínio (0 a 4). Em nosso estudo foi utilizado o primeiro método para obtenção do escore total.

Outro instrumento para avaliação da dispneia foi o desenvolvido pela *Medical Research Council* Modificado (MMRC) e validado para o idioma português (Anexo D) (Kovelis et al., 2008). Com escala de cinco pontos, este instrumento é baseado nas atividades que desencadeiam a dispneia e, quanto mais elevada a pontuação, maior a sensação de dispneia.

3.5.8 Índice BODE

As variáveis e pontos de corte estão representados na tabela abaixo (Quadro 1), conforme estudo de Celli et al. (2004). Este índice é dividido nas seguintes 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).

Quadro1. Classificação do Índice BODE

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

3.5.9 Comorbidades

Foi avaliada a presença de comorbidades associadas à DPOC por meio do Índice Charlson (Charlson et al., 1994). Desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, o Índice Charlson combina a idade do indivíduo com as doenças associadas, sendo que cada doença possui uma pontuação específica e proporcional à gravidade, recebendo um peso que varia de um a seis. Além disso, para cada década de vida acima dos 40 anos, adiciona-se um ponto ao risco de morte do indivíduo (Anexo E).

3.5.10 Exacerbações

Foi aplicado questionário utilizado em estudo prévio para verificar a frequência de exacerbações (Apêndice A) (Ferrari et al., 2011). Considerando apenas as exacerbações moderadas ou graves (Rodriguez-Roisin, 2000) nos três primeiros anos de seguimento, em decorrência do controle documentado das exacerbações realizado durante esse período.

3.5.11 Análise estatística

Estatística descritiva foi utilizada para descrever as características de todos os participantes. Os dados estudados foram apresentados em gráficos, figuras e tabelas, sendo as variáveis contínuas com distribuição normal expressas em valores médios e desvio padrão. A avaliação da evolução dos marcadores foi realizada por meio do Teste t de Student para medidas repetidas para variáveis contínuas e o Teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas. Para a comparação de dois grupos (pacientes avaliados após nove anos e pacientes que morreram ou foram excluídos) foi utilizado o Teste t de Student para variáveis com distribuição normal e Teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. O Teste de Qui-quadrado foi utilizado para avaliação de duas variáveis qualitativas binárias com frequência maior que cinco e McNemar

para comparações de proporções do mesmo grupo. A análise de regressão de Cox foi utilizada para identificar os preditores de mortalidade.

O nível de significância utilizado foi de 5% para todos os testes e foram utilizados os seguintes pacotes estatísticos: SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA) e STATA 13.0 (STATA corp., Tx, USA).

Resultados

Dos 133 pacientes participantes do estudo basal 110 foram incluídos na análise dos preditores de mortalidade e 33 na avaliação da evolução dos marcadores prognósticos (Figura 2).

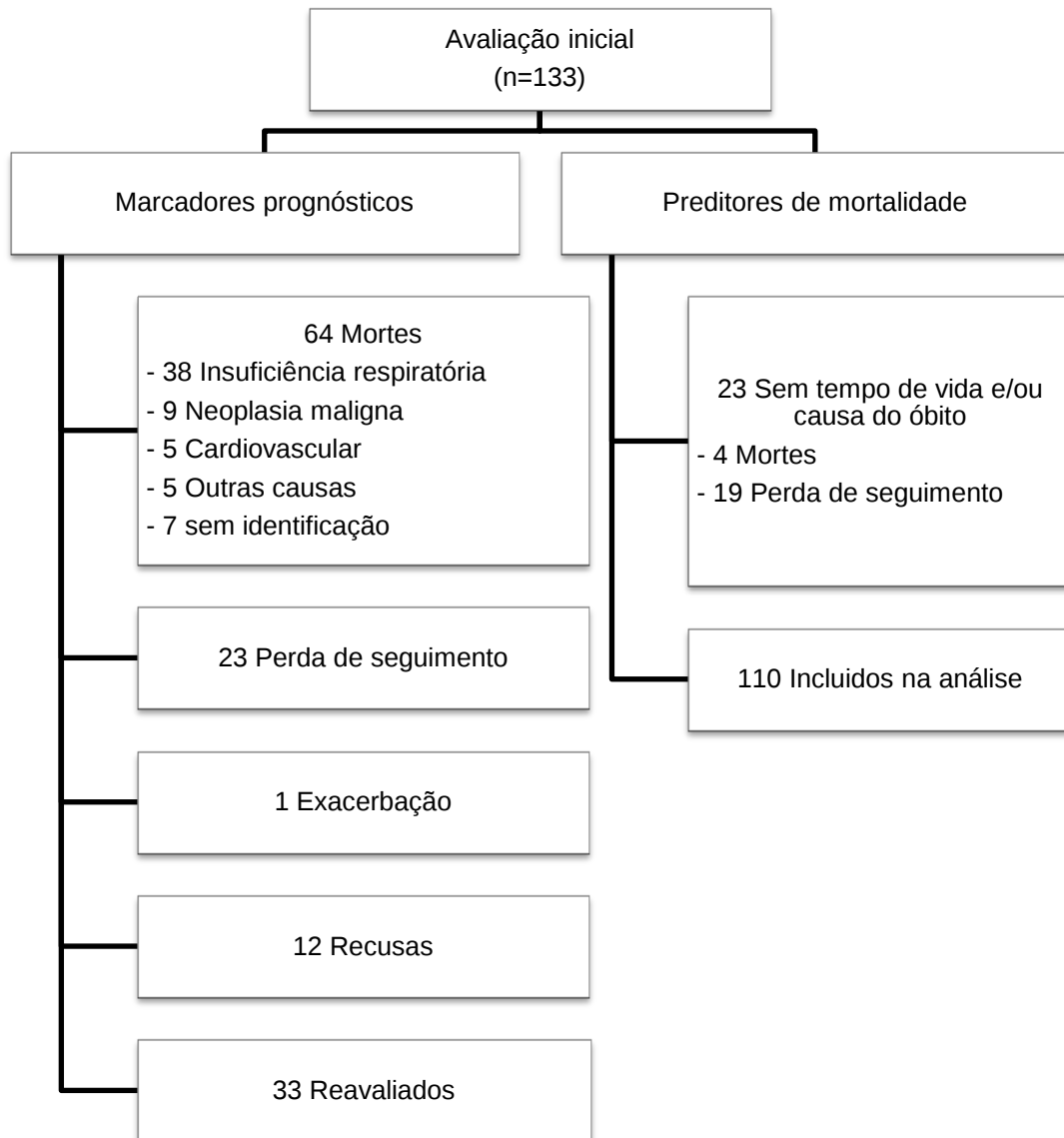


Figura 2. Diagrama de acompanhamento dos pacientes no período de nove anos

4.2 Avaliação da evolução dos marcadores prognósticos no período de nove anos

A Tabela 1 apresenta a caracterização geral dos pacientes incluídos no seguimento do estudo:

Tabela 1. Caracterização geral dos pacientes incluídos no seguimento de nove anos

Variáveis (n=33)	Valores
Gênero M	18 (55%)
Idade (anos)	69,8±8,7
Tabagismo ativo	14 (42%)
VEF ₁ (%)	54,2±22,5
CVF (%)	74,1±21,2
VEF ₁ /CVF	56(44-63)
IMC (kg/m ²)	26,6±5,3
MMC (kg)	47,7±7,9
IMMC (kg/m ²)	18,5±2,4
DP6 (m)	409,3±128
BDI	5,9±2,8
MMRC (escore)	2(1-3)
SGRQ (total)	42(28-59)
SpO ₂ (%)	93(90-95)
Índice BODE (Classes)	1(1-2,5)
Índice Charlson	4(3-5)

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). M: masculino; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal; MMC: massa magra corporal; IMMC: índice de massa magra corporal; DP6: distância percorrida em 6 minutos; BDI: *baseline dyspnea index*; MMRC: *medical research council modificado*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; SpO₂: oximetria de pulso; Índice BODE: 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).

A comparação entre as características iniciais dos pacientes reavaliados e dos não reavaliados mostrou que os pacientes que não foram reavaliados tinham a idade mais avançada (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação das características iniciais dos pacientes reavaliados após nove anos e dos não reavaliados

Variáveis	Não reavaliados (n=100)	Reavaliados (n=33)	Valor p
Gênero F/M (n)	26/74	15/18	0,06
Idade (anos)	66±2	60±7	0,004
Tabagismo S/ N/ Sem dado	59/20/21	14/19	0,20
VEF ₁ (%)	53(40-73)	58(44-78)	0,24
CVF (%)	88(73-107)	88(74-105)	0,99
VEF ₁ /CVF	51(40-62)	56(44-63)	0,11
IMC (kg/m ²)	24(21-28)	25(22-27)	0,31
MMC	42±7,5	41±6,4	0,36
IMMC	15,8±2	16±1,6	0,64
DP6 (m)	426±86	457±98	0,08
MMRC (escore)	1(1-2)	1(1-2)	0,65
SpO ₂ (%)	94(92-96)	94(93-96)	0,42
Índice BODE (Classes)	1(1-2)	1(1-1,2)	0,05
Índice Charlson	3,5(3-4)	3(2-4)	0,05

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal; DP6: distância percorrida em 6 minutos; MMRC: *Modified Medical Research Council*; SpO₂: oximetria de pulso; Índice BODE: 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). Teste "T", Mann-Whitney ou χ^2 . p<0,05.

Dos pacientes reavaliados, no momento basal, oito apresentaram DPOC leve, 16 DPOC moderada, quatro DPOC grave e cinco apresentaram DPOC muito grave. Após nove anos quatro apresentaram DPOC leve, 17 DPOC moderada, cinco DPOC grave e sete DPOC muito grave. Detalhadamente, dos pacientes com DPOC leve no momento inicial, quatro permaneceram com DPOC leve e quatro passaram a ser classificados com DPOC moderada após nove anos; daqueles com DPOC moderada, 13 permaneceram com DPOC moderada, um passou a ser classificado com DPOC grave e dois com DPOC muito grave; dos classificados com DPOC grave no momento basal, dois permaneceram com DPOC grave após nove anos e dois passaram a ser classificados com DPOC muito grave. Quando comparado as proporções dos pacientes em relação a gravidade da doença, foi identificada diferença estatística após nove anos [2 (1,75-3) vs 2 (2-3); p=0,04] (Figura 3).

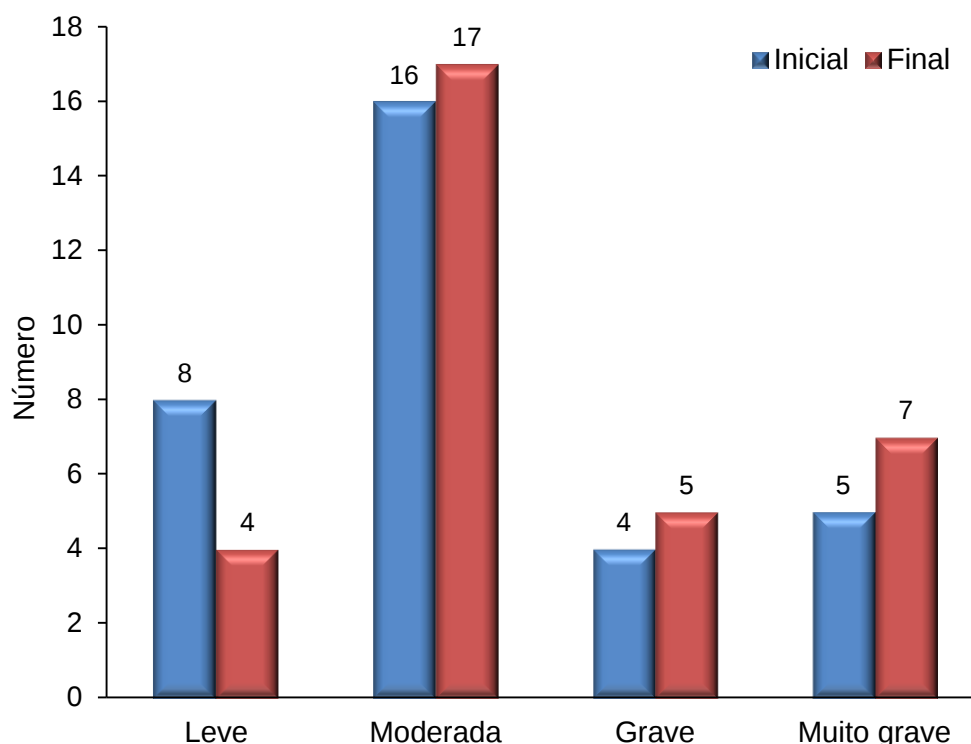


Figura 3. Proporção de pacientes conforme a gravidade da DPOC no momento basal e após nove anos ($p=0,04$).

Dentre os pacientes reavaliados, no momento basal, 25 pertenciam à classe 1 do Índice BODE, quatro à classe 2, quatro à classe 3 e nenhum à classe 4. Após nove anos 16 pertenciam à classe 1 do Índice BODE e cinco, quatro e três às classes 2, 3 e 4 respectivamente. Não foi possível classificar nesse índice cinco pacientes no momento da reavaliação, devido a não condição para a realização do teste de caminhada. Detalhadamente, dos pacientes com BODE classe 1 no momento inicial, 15 permaneceram classificados com BODE 1 após nove anos, cinco passaram a ser classificados com BODE 2, um passou a ser BODE 3 e quatro não puderam ser classificados por conta da não realização do teste de caminhada. Dos quatro classificados com BODE 2 no momento inicial, um apresentou melhora dos sintomas e passou a ser classificado com BODE 1, um passou a ser BODE classe 3, um BODE 4 e um não pode ser classificado por conta da não realização do teste de caminhada. Daqueles com BODE classe 3 no momento basal, dois permaneceram com essa classificação após nove anos e dois passaram a ser classificados com BODE 4. Ao ser avaliada a proporção de pacientes entre as

classes do Índice BODE após nove anos, foi identificada diferença significativa [1 (1-1,2) vs 1 (1-2,5); $p=0,01$] (Figura 4).

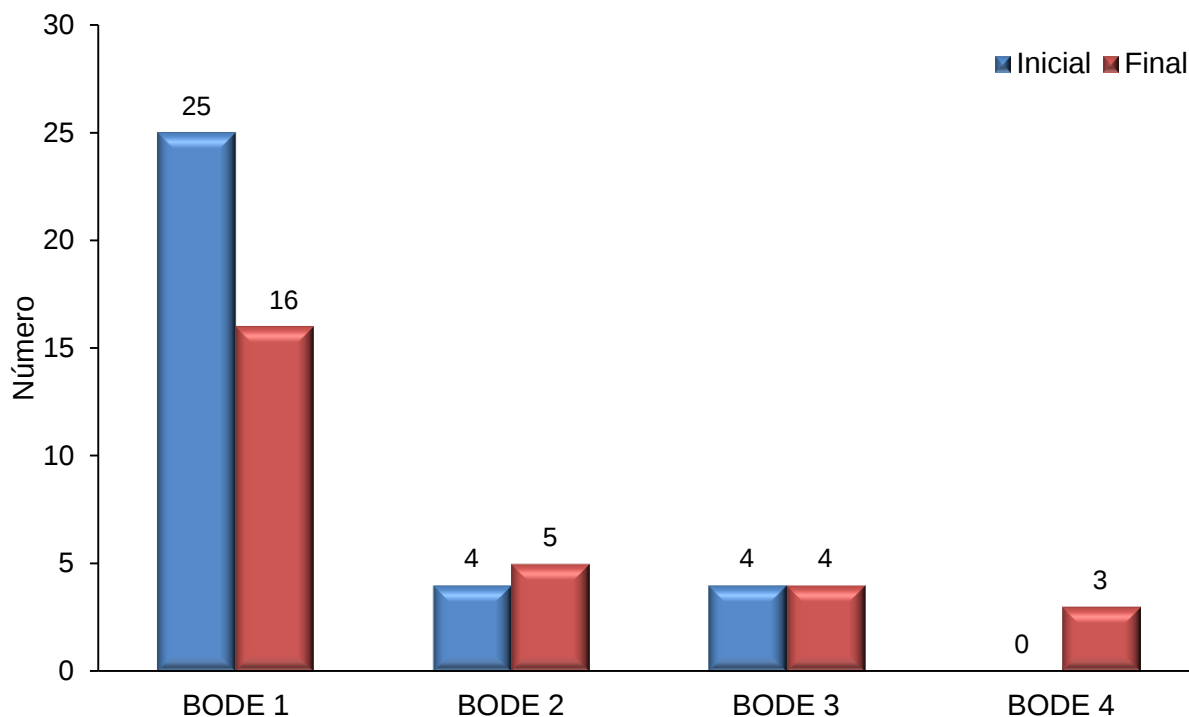


Figura 4. Proporção de pacientes de acordo com as classes do Índice BODE no momento basal e após nove anos ($p=0,01$).

Sobre a terapia farmacológica, dos pacientes classificados com DPOC leve, nenhum fazia uso de fármaco rotineiro tanto no momento basal quanto no momento final. Nos pacientes com DPOC moderada, grave e muito grave, observou-se aumento na utilização de corticosteroides e de broncodilatadores de ação longa. No grupo de pacientes com DPOC muito grave todos utilizavam terapia farmacológica no momento basal e após nove anos e com aumento na utilização de ODP (Figura 5).

A evolução das características dos pacientes após nove anos pode ser observada na Tabela 3. Identificamos que todas as variáveis clínicas apresentaram piora estatisticamente significativa, exceto na variação do IMC (kg/m^2), que se manteve estável, e na MMC e IMMC, que apresentaram aumento significativo ($p<0,001$).

Tabela 3. Evolução das características de pacientes com DPOC após nove anos.

Variáveis	Avaliação inicial (n=33)	Avaliação final (n=33)	Valor p
VEF ₁ (%)	64,2±26,6	54,2±22,5	<0,001
VEF ₁ (l)	1,5±0,7	1,3±0,6	<0,001
CVF (%)	92,4±24,6	74,1±21,2	<0,001
CVF (l)	2,7±0,9	2,3±0,8	<0,001
VEF ₁ /CVF	56(44,7-63,2)	72(60-80)	<0,001
IMC (kg/m ²)	26,3±5,1	26,6±5,3	0,65
IMMC (Kg/m ²)	16(15-18)	18(17-21)	<0,001
MMC (kg)	41,1±6,4	47,7±7,9	<0,001
Depleção/ não depleção (n)	14/18	5/28	0,02
SpO ₂ (%)	94(93-96)	93(90-95)	<0,001
Índice BODE	1(0-2)	2(0,5-4)	0,002

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal; DP6: distância percorrida em 6 minutos; MMC: massa magra corporal; SpO₂: oximetria de pulso; Índice BODE: 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). Teste “t pareado”, Wilcoxon ou Mc Nemar; p<0,05.

Quanto ao Índice Charlson, foi possível observar aumento significativo no intervalo de tempo [3 (2-4) no momento inicial e 4 (3-5) após nove anos; p<0,001], aumento decorrente tanto do surgimento de comorbidades quanto da mudança na década de vida.

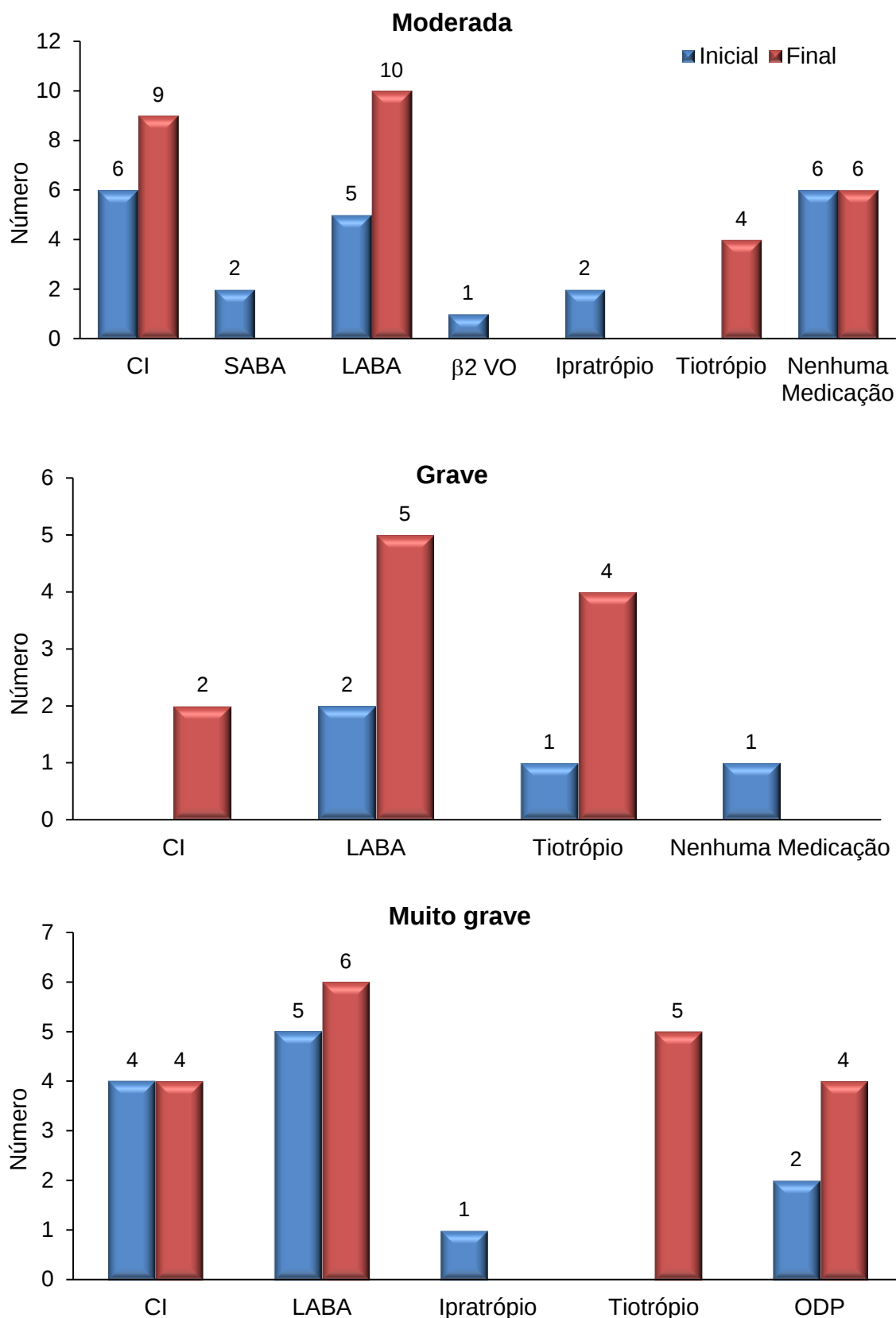


Figura 5. Classe de medicamentos em uso contínuo no momento basal e após nove anos conforme gravidade da doença (CI: Corticosteroide inalado; LABA: β2 agonista de longa duração inalado; SABA: β2 agonista de curta duração inalado; ODP: Oxigenoterapia domiciliar prolongada).

Em relação à DP6, notou-se redução estatisticamente significativa na distância percorrida após nove anos ($457 \pm 98,7$ vs 409 ± 128 ; $p=0,009$), entretanto, ao ser analisado de forma isolada conforme a classificação da DPOC, notamos um aumento na média da DP6 dos pacientes com DPOC leve de 2% e redução de 19%, 7% e 27% daqueles classificados com DPOC moderada, grave, e muito grave respectivamente (Figura 6).



Figura 6. Porcentagem de alteração da média da DP6 após nove anos.

Destaca-se ainda que, dos pacientes que apresentaram redução clinicamente significativa ($\geq 54m$) na DP6, nenhum pertencia à classe 1, nove à classe 2, dois à classe 3 e quatro à classe 4 da GOLD.

Sobre a percepção da intensidade da dispneia foi visto que, quando avaliada pelo BDI, o aumento da dispneia basal teve significância estatística [8 ($5-10$) vs 6 ($3-8$); $p=0,01$], no entanto, quando considerada pelo instrumento da MMRC, não foi observado aumento significativo [1 ($1-2$) vs 2 ($1-3$); $p=0,22$].

A qualidade de vida, analisada pelo SGRQ, teve redução significativa após nove anos somente no domínio atividade ($46,9 \pm 21,4$ vs $61,48 \pm 24$; $p<0,001$) e no escore total [35 ($19-51$) vs 42 ($28-59$); $p=0,01$] (Figura 7).

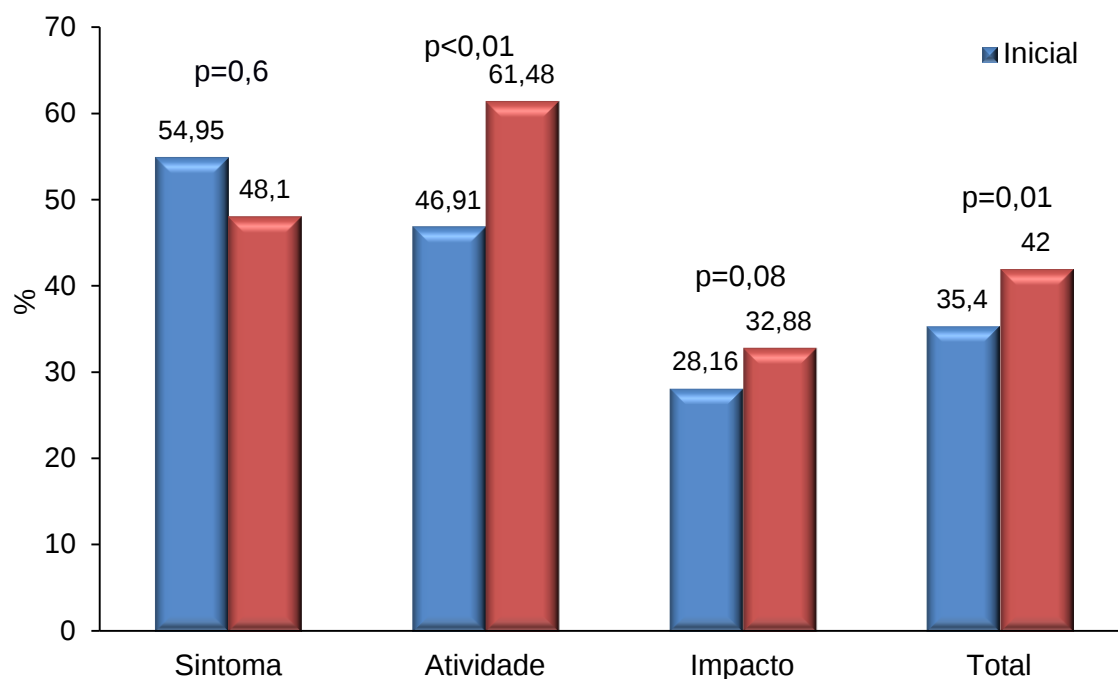


Figura 7. Qualidade de vida avaliada pelo SGRQ no momento basal e final.

Quando foi avaliada a porcentagem dos pacientes que tiveram melhora ou piora clínica significativa na qualidade de vida, isto é, diferença de 4% ou mais em seus domínios (Schunemaan et al., 2003), identificamos que, no escore total, 25% melhoraram, 9,4% mantiveram a condição clínica e 65,6% pioraram (Quadro 2).

Quadro 2. Porcentagem dos pacientes que apresentaram a clínica inalterada, melhora ou piora significativa ($\geq 4\%$) do SGRQ após nove anos (%).

	Sintoma	Atividade	Impacto	Total
Melhora clínica	50	18,7	31,25	25
Clínica inalterada	9,4	9,4	12,5	9,4
Piora clínica	40,6	71,9	56,25	65,6

Ao relacionar a alteração da qualidade de vida com a classificação da GOLD no momento final, observou-se que, no escore total, daqueles classificados com DPOC leve todos apresentaram piora clínica após nove anos, ao passo que, dos pacientes classificados com DPOC moderada, seis melhoraram e 10 pioraram. Dos pacientes com DPOC grave, três melhoraram, um permaneceu com a

qualidade de vida inalterada e um piorou. Por último, dos pacientes com DPOC muito grave, apenas um permaneceu com a qualidade de vida inalterada, nenhum melhorou e seis pioraram clinicamente (Figura 8).



Figura 8. Mudanças na qualidade de vida após nove anos conforme a classificação da GOLD no momento basal (%)

Ao relacionar a alteração clínica da qualidade de vida com as classes do índice BODE no momento final, observou-se que, no escore total, daqueles pertencentes ao BODE classe 1, cinco apresentaram melhora, um manteve a clínica inalterada e nove apresentaram piora da qualidade de vida; dos pacientes pertencentes ao BODE classe 2, três apresentaram melhora, nenhum permaneceu sem alteração e dois pioraram; daqueles com BODE classe 3, três apresentaram piora e um se manteve com a clínica inalterada. Dos classificados como BODE classe 4, dois pioraram e apenas um apresentou melhora. Não foi possível classificar nesse índice cinco pacientes no momento da reavaliação devido a não condição para a realização do teste de caminhada, o que impedia a classificação do índice BODE (Figura 9).

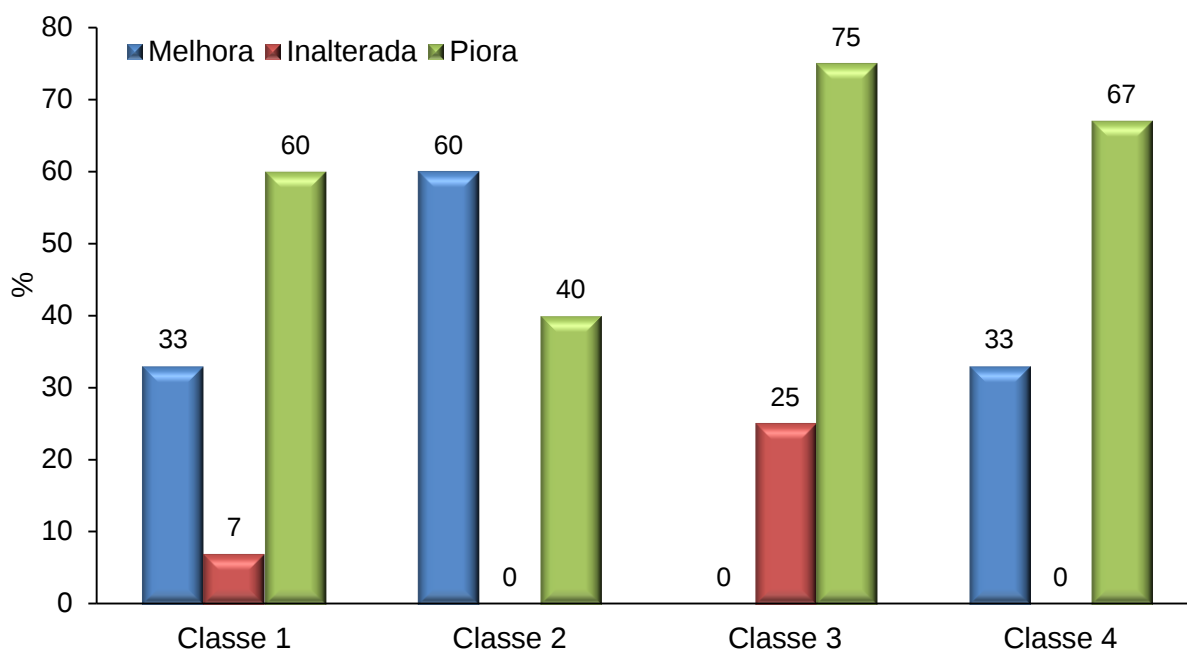


Figura 9. Mudanças na qualidade de vida após nove anos conforme as classes do BODE no momento basal (%)

4.2 Análise dos preditores de mortalidade

Dos 133 pacientes da avaliação inicial não foi possível identificar o tempo de vida de quatro pacientes que morreram e de 19 que perderam seguimento, dessa forma, 110 foram incluídos para análise dos preditores de mortalidade.

Após nove anos 64 pacientes morreram e, destes, 38 em consequência de insuficiência respiratória, cinco por complicações cardiovasculares, nove por neoplasia maligna e cinco por outras causas. Não foi possível identificar a causa da morte em sete indivíduos. Destes pacientes, no momento basal, sete foram classificados com DPOC leve, 14 com DPOC moderada, 12 com DPOC grave e 31 com DPOC muito grave. A relação das causas da morte de acordo com a classificação da DPOC no momento basal pode ser observada no Quadro 3.

Quadro 3. Causas de morte conforme a classificação da DPOC no momento basal

	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Insuficiência respiratória	3	6	7	22
Complicações cardiovasculares	2	1	0	2
Neoplasia maligna	0	2	3	4
Outras causas	0	3	0	2
Causa não identificada	2	2	2	1

No modelo da análise de regressão de Cox, para avaliar os fatores associados com a mortalidade, foram considerados o gênero masculino, idade (anos), SpO₂ (%) e número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento. Quando incluído o Índice BODE no modelo, a análise mostrou que os pacientes classificados na avaliação inicial com BODE classes 2 e 3 apresentam duas vezes mais chance de morrer em nove anos quando comparados ao grupo de pacientes BODE classe 1. Quando os pacientes com BODE classe 4 foram comparados aos BODE classe 1, apresentaram 15 vezes mais chance de risco de morte. Além disso, o Índice Charlson e o número de exacerbações também foram associados com maior risco de mortalidade (Tabela 4).

Tabela 4. Análise de regressão de Cox para identificar os preditores de mortalidade no período de nove anos (n=110).

Variáveis	Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p
Gênero masculino	1,34(0,68-2,63)	0,39
Idade (anos)	0,98(0,93-1,03)	0,61
SpO ₂ (%)	0,94(0,85-1,04)	0,25
Índice BODE classe 2	2,62(1,36-5,04)	0,004
Índice BODE classe 3	2,54(1,15-5,61)	0,02
Índice BODE classe 4	15,35(3,11-75,75)	0,001
Índice Charlson	1,29(1,00-1,68)	0,04
Exacerbação (n)	1,32(1,00-1,76)	0,04

SpO₂: oximetria de pulso; Índice BODE: 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); exacerbação: número de exacerbações no período de três anos de seguimento; p<0,05.

Ao substituir o Índice BODE pelas variáveis que o constitui, observou-se que o IMC $\leq$ 21kg/m² apresentou aumento de 2,7 vezes maior risco de morte em comparação àqueles com IMC > 21 kg/m². O número de

exacerbações continuou estatisticamente significativa no modelo de preditores de mortalidade com mesmo valor de HR [1,38(1,03-1,85)] (Tabela 5):

Tabela 5. Análise de regressão de Cox para identificar os preditores de mortalidade no período de nove anos com substituição do Índice BODE pelas variáveis que o constitui (n=110).

Variáveis	Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p
Gênero masculino	1,36(0,66-2,76)	0,39
Idade (anos)	0,97(0,93-1,03)	0,43
SpO ₂ (%)	0,93(0,84-1,03)	0,17
DP6 (m)	0,99(0,99-1,00)	0,30
VEF ₁ (%)	0,99(0,97-1,00)	0,41
IMC (≤ 21 kg/m ²)	2,70(1,38-5,25)	0,003
MMRC (escore)	1,06(0,75-1,50)	0,73
Índice Charlson	1,29(0,99-1,68)	0,05
Exacerbação (n)	1,38(1,03-1,85)	0,02

SpO₂: oximetria de pulso; DP6: distância percorrida em 6 minutos; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; IMC: índice de massa corporal; MMRC: *Modified Medical Research Council*; exacerbação: número de exacerbações por paciente no período de três anos; p<0,05.

Quando substituído o VEF₁ pela gravidade da doença, classificada pela GOLD 2004, não foram observadas alterações estatisticamente significativas (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de regressão de Cox para identificar os preditores de mortalidade no período de nove anos com substituição do VEF₁ pela classificação da GOLD 2004 (n=110).

Variáveis	Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p
Gênero masculino	1,25(0,61-2,55)	0,53
Idade (anos)	0,98(0,92-1,03)	0,46
SpO ₂ (%)	0,96(0,85-1,08)	0,52
DP6 (m)	0,99(0,99-1,00)	0,62
GOLD 2004 2	1,16(0,37-3,61)	0,79
GOLD 2004 3	1,63(0,53-4,99)	0,39
GOLD 2004 4	2,18(0,63-7,60)	0,21
IMC (≤ 21 kg/m ²)	0,96(0,91-1,02)	0,30
MMRC (escore)	1,13(0,80-1,59)	0,48
Índice Charlson	1,32(0,99-1,76)	0,06
Exacerbação (n)	1,24(0,92-1,69)	0,15

SpO₂: oximetria de pulso; DP6: distância percorrida em 6 minutos; classes da GOLD: 1 (DPOC leve), 2 (DPOC moderada), 3 (DPOC grave), 4 (DPOC muito grave). IMC: índice de massa corporal; MMRC: *Modified Medical Research Council*.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar os marcadores prognósticos de pacientes com DPOC no período de nove anos. Na amostra de 33 pacientes avaliados no momento basal e ao final de nove anos mostramos evolução progressiva da doença na função pulmonar e oximetria de pulso, na capacidade funcional, qualidade de vida, dispneia, índice de comorbidades e no Índice BODE. Por outro lado, um achado importante do estudo foi identificar aumento significativo da MMC com redução da proporção de pacientes com depleção nutricional após nove anos.

Até o momento, estudos observacionais longitudinais não demonstraram diferença significativa entre o declínio de massa magra corporal em pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis (van den Borst et al., 2011; Rutten et al., 2013). Estudo recente de Rutten et al. (2015) mostrou que apenas uma pequena proporção de pacientes com DPOC sofrem declínio contínuo de massa magra corporal e que outras causas como, por exemplo, osteoporose ou insuficiência renal, são provavelmente responsáveis pela alta prevalência de baixa massa muscular nessa população.

Além disso, a prevalência de desnutrição no momento final (15%) foi semelhante à descrita em estudos prévios em nosso serviço (Dourado et al., 2006) e na literatura internacional de cerca de 20% (Schols et al., 1993; Engelen et al., 1994; Menezes et al., 2014). Estudos mostram que valores baixos do IMC, do IMMC e a redução da MMC são preditores de mortalidade e de piora da qualidade de vida (Hopkinson et al., 2007; Rutten et al., 2013), o que pode justificar a sobrevida após nove anos dos pacientes que aumentaram a MMC. Podemos especular que o ganho da MMC pode ter tido relação com o seguimento clínico e multiprofissional que os pacientes aderentes ao tratamento apresentaram durante o seguimento, como no estudo realizado com 199 pacientes com DPOC submetidos a um programa interdisciplinar mostrou que 39 pacientes que tinham perda de massa muscular, apresentaram resultados positivos após dois anos de intervenção nutricional em combinação com o treinamento físico (van Wetering et al., 2010). No entanto, não identificamos mudança significativa nos valores de IMC, o que mostra não ser medida sensível para identificar mudanças de composição de corpo significativas. Além disso,

neste estudo, a maioria dos indivíduos reavaliados apresentava doença leve e moderada (64%), o que pode justificar a não redução expressiva do IMC, pois estudo de Prescott et al. (2002) que avaliou 1.612 indivíduos com DPOC durante cinco anos, constatou que a perda de peso média foi maior em pacientes com DPOC grave e muito grave em comparação aos com DPOC leve e moderada.

Durante o intervalo de tempo do estudo houve aumento estatisticamente significativo do Índice BODE, o que reafirma a necessidade da avaliação multidimensional no acompanhamento de pacientes com DPOC (Celli et al., 2004; Ferrari et al., 2011a; GOLD, 2015). As principais variáveis que determinaram o aumento do índice BODE foram a redução do VEF_1 e da DP6.

Quando avaliamos nossos resultados de espirometria após nove anos, observamos que houve redução dos valores de VEF_1 e CVF tanto em porcentagem quanto em litros. O VEF_1 ainda corresponde à principal variável que determina a gravidade da DPOC e é utilizada para indicar e avaliar a eficácia de diferentes modalidades de tratamento (Fabbri et al., 2006; GOLD, 2015). Além disso, os valores de CVF apresentaram redução mais acentuada do que a redução do VEF_1 , o que pode se relacionar com o aumento significativo da relação $VEF_1/CVF(\%)$. Diferente do estudo de Moreira et al. (2014) que, durante seguimento de nove anos com indivíduos com DPOC demonstrou que a relação $VEF_1/CVF(\%)$ pós broncodilatador se manteve em torno de $0,64 \pm 0,05$ para os indivíduos com subdiagnóstico ($n=33$) e $0,58 \pm 0,10$ para aqueles com diagnóstico prévio ($n=20$), ou seja, valores menores do que o encontrado em nosso estudo.

Dos 33 pacientes reavaliados, a DP6 apresentou queda clinicamente significativa ($>54m$) nos grupos mais leves (DPOC moderada). Ao contrário de nossos resultados, os achados do estudo de Casanova et al. (2007) com 394 pacientes com DPOC mostrou que aqueles que tiveram maior redução da DP6 foi nos pacientes com $VEF_1 < 50\%$. Semelhantemente, Frisk et al. (2014), ao acompanharem durante três anos 389 pacientes com DPOC estável, com idade entre 44 e 75 anos, constataram que aqueles com GOLD classe 2 mantiveram a capacidade funcional avaliada pela DP6, ao passo que aqueles nos estádios 3 e 4 da GOLD tiveram redução significativa no período, sendo o VEF_1 e o nível de atividade física os preditores para a mudança. Por outro lado, o ponto de corte

para caracterização da diferença clínica mínima significativa foi maior em relação a outros estudos, na tentativa de sermos mais rigorosos por considerar a realidade da população estudada, que tende a ser mais ativa, o que pode ter contribuído na distribuição entre as gravidades dos grupos. Estudo realizado por Puhan et al. (2008) com 460 pacientes com DPOC considerou que mudanças de 35m (cerca de 10%) para pacientes com DPOC moderada a grave representaram diferença clínica. Outro estudo de Polkey et al. (2013) demonstrou que redução na DP6 de 30m ou mais se associou com aumento do risco de morte, mas não de hospitalização por exacerbação da DPOC. Já Holland et al. (2010), em estudo realizado com 75 pacientes com DPOC estável (VEF_1 : $52\% \pm 21\%$), concluiu que, nessa população, a diferença minimamente expressiva foi de 25m, sendo a mudança absoluta um indicador mais sensível quando comparada à variação percentual do momento basal. Em conjunto, esses dados reforçam a importância da padronização científica para melhor caracterizar a diferença mínima clinicamente significativa (Ries et al., 2007; Gologanu et al., 2014; GOLD, 2015).

Outra variável que apresentou redução após nove anos foi a oximetria de pulso. Na DPOC a hipoxemia é resultante de vários mecanismos relacionados à anormalidades na troca gasosa e tendem a se agravar a medida que a doença progride (GOLD, 2015). Assim, estudos já demonstraram que pacientes hipoxêmicos apresentam maior risco de exacerbação (Faganello et al., 2010; Ferrari et al., 2011a) e, quando não corrigida, está associado com maior risco de hospitalização por exacerbação da DPOC (Kessler et al., 1999, Garcia-Aymerich et al., 2001).

Além disso, constatamos aumento significativo do Índice Charlson quando comparados os momentos de avaliação, com pontuação média final de quatro. Isto está semelhante com os resultados do estudo realizado no período de 2012 a 2015 com 1.216 pacientes com DPOC; neste estudo o Índice Charlson foi de $3,5 \pm 1,9$ para os indivíduos do gênero masculino e $3,4 \pm 2,2$ para aquelas do gênero feminino (Dal Negro, Bonadiman e Turco, 2015). Por outro lado, estudo de Golpe et al. (2015) realizado com 612 indivíduos com DPOC, a pontuação foi menor com média entre $1,9 \pm 1,2$ na população geral, $1,7 \pm 1$ nos fumantes passivos e $1,9 \pm 1,3$ nos tabagistas ativos.

Quanto à percepção da intensidade da dispneia foi visto que, ao ser avaliado pelo BDI, esta apresentou aumento significativo, porém, quando quantificada pelo instrumento da MMRC, não foi possível observar aumento estatisticamente expressivo após nove anos. Em estudo realizado com 76 pacientes durante dois anos, observou-se que, embora a função pulmonar tenha melhorado no período, a sensação de dispneia - avaliada pelo *Transition Dyspnea Index* (TDI) - aumentou de modo significativo (Mahler et al., 1995). Ao contrário destes resultados, Lareau et al. (1999) observaram que a evolução progressiva do padrão obstrutivo foi associada com a alteração expressiva nos escores de dispneia - avaliada pelo *Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire* (PFSDQ) - após cinco anos de acompanhamento de 34 pacientes com DPOC. Semelhantemente, Oga et al. (2007) verificaram que, ao acompanhar 137 pacientes com DPOC durante o intervalo de cinco anos, constataram piora significativa da sensação de dispneia quando avaliada pelo MRC.

Assim, medidas que possam minimizar a piora dos sintomas são necessárias, ou seja, adequar tratamento farmacológico, reabilitação pulmonar e controle das manifestações sistêmicas como a depleção nutricional. O presente estudo ainda identificou que os pacientes após nove anos apresentaram maior uso de fármacos do que no momento inicial, provavelmente para melhor controle dos sintomas da doença (Ries et al., 2007; Campos et al., 2015; GOLD, 2015).

Sobre a qualidade de vida, viu-se que após nove anos houve redução expressiva no domínio atividade e no escore total do SGRQ. Estudo prévio realizado com esse mesmo grupo no seguimento de três anos já demonstrou redução significativa no domínio atividade e no escore total do SGRQ (Ferrari et al., 2011a) e, quando verificados os preditores e qualidade de vida no momento basal e após três anos, constatou-se que houve deterioração da qualidade de vida no período, sendo preditores dessa piora o índice BODE, o número de exacerbações e a sensação de dispneia (Ferrari et al., 2011b). No estudo de Oga et al. (2007) também foi apresentado declínio da qualidade de vida, com aumento do escore total do SGRQ e de seus domínios atividade e impacto após cinco anos de acompanhamento em 137 pacientes com DPOC. Assim, a deterioração da qualidade de vida parece ser evolutiva como a própria doença.

Sobre a avaliação dos preditores de mortalidade no período de nove anos, foi possível reforçar achados prévios sobre a importância do Índice BODE. Observamos que quanto maior a classificação no índice, maior o risco de morte, sendo que os pacientes BODE classe 4 apresentaram 15 vezes mais chance de morrer em comparação aos da classe 1. Análogo aos nossos achados, estudo de Martinez et al. (2008) com 610 pacientes com DPOC grave que utilizavam terapia farmacológica e 608 tratados cirurgicamente, demonstrou que o aumento no índice BODE maior que um ponto em relação ao momento basal após dois anos de seguimento foi associado com maior risco de morte em ambos os grupos. Semelhantemente, Moberg et al. (2014) realizaram acompanhamento de 674 dinamarqueses com DPOC, num período médio de 66 meses (intervalo de 11-118 meses). Os autores substituíram a DP6 pelo *Shuttle Walking Test* (i-BODE) e observaram que o índice i-BODE esteve significativamente associado com todas as causas de mortalidade, de exacerbações e internações hospitalares.

Diferente do índice BODE, a classificação da GOLD não foi preditora de mortalidade no seguimento. Análogo a nossos resultados, estudo com 707 pacientes com DPOC, acompanhados por aproximadamente 50 ± 30 meses, mostrou que o índice BODE foi melhor preditor da sobrevida desses indivíduos do que as categorias ABCD da GOLD (de Torres et al., 2014). Semelhantemente, Sarkar et al. (2015), ao realizar estudo observacional longitudinal com 114 pacientes com DPOC estáveis recrutados durante 10 meses, concluíram que o índice BODE foi melhor correlacionado com a qualidades de vida do que a classificação da GOLD de acordo com a limitação do fluxo aéreo.

Além disso, constatou-se que o Índice Charlson e o número de exacerbações foram igualmente associados com maior risco de mortalidade. De modo semelhante, estudo retrospectivo realizado entre o período de 2009 a 2014 com 612 pacientes com DPOC mostrou que o Índice Charlson foi preditor de mortalidade quando realizada análise multivariada (Golpe et al., 2015). Quanto à exacerbação, neste estudo, os pacientes que mais exacerbaram nos primeiros três anos de seguimento, apresentaram 1,3 vezes mais chances de morte em relação aos que não exacerbaram. No mesmo sentido, estudo de Soler-Cataluña et al. (2005) com 304 indivíduos com DPOC recrutados no ano de 1998

e acompanhados por cinco anos, mostrou que os pacientes com três ou mais exacerbações agudas da DPOC apresentaram 4,1 vezes maior risco de morte em relação aos que não tiveram.

Ainda em relação à mortalidade foi possível observar que os pacientes com $IMC \leq 21 \text{ kg/m}^2$ apresentaram 2,7 vezes maior risco de morte em comparação àqueles com $IMC > 21 \text{ kg/m}^2$. Semelhante aos nossos resultados, metanálise realizada por Cao et al. (2012) que incluiu 22 estudos com amostra total de 21.150 indivíduos, demonstrou que sujeitos com baixo peso ($IMC < 20$ ou 21 kg/m^2) foram associados com maior mortalidade (risco relativo de 1,34). Yang et al. (2010) mostraram em estudo realizado com 221.194 chineses com idade entre 40 e 79 anos, acompanhados durante 15 anos ou até a idade de 80 anos, que das 8.769 mortes relacionadas à DPOC, os indivíduos que apresentaram IMC baixo ($< 20 \text{ kg/m}^2$) tiveram correlação com maior risco de mortalidade.

O presente estudo apresenta limitações que precisam ser esclarecidas. O estudo apresentou cerca de 17% de perda de seguimento, o que pode interferir nos resultados do estudo. Entretanto, estudos longitudinais populacionais mostram que a perda de seguimento é maior em períodos mais longos de estudos e a porcentagem identificada é similar a estes estudos (Moreira, 2014). Também não foi possível identificar todas as causas de morte dos pacientes, estes dados podem comprometer as interpretações das causas relacionadas à gravidade da doença. O presente estudo não visa identificar causa e efeito, assim, podemos afirmar apenas as possíveis associações das características com a mortalidade.

Em resumo, confirmamos que a DPOC é uma doença progressiva e que são válidos o uso dos marcadores prognósticos no seguimento dessa população. Além disso, identificamos que o controle da perda ponderal pode ter efeito benéfico na evolução da doença. No entanto, outros estudos com tamanho amostrais maiores são necessários para afirmar se o ganho de massa magra ao longo do tempo pode reduzir desfechos negativos.

Conclusões

Ao ser delineado o acompanhamento de pacientes com DPOC durante o período de nove anos, foi identificado piora progressiva da espirometria, da qualidade de vida, da capacidade funcional de exercício e dos índices de gravidade da doença. Além disso, foi identificado ganho da massa magra corporal e que a presença de depleção nutricional, a frequência de exacerbações nos primeiros três anos, e os índices de BODE e de Charlson foram preditores de mortalidade.

Referências

Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*. 2005; 128:518-24.

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

Araújo ZTS, Holanda G. O Índice BODE correlaciona-se com a qualidade de vida em pacientes com DPOC? *J Bras Pneumol*. 2010; 36:447-52.

Breslin EH. Dyspnea-limited response in chronic obstructive pulmonary disease: reduced unsupported arm activities. *Rehabil Nurs*. 1992; 17:12-20.

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

Campos AA, Cabrera R, Osvaldo CR, et al. Rehabilitación respiratoria en pacientes EPOC: experiencia en Atención Primaria de Salud. *Rev Chil Enferm Respir*. 2015; 31:77-85.

Cao C, Wang R, Wang J, et al. Body Mass Index and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012; 7:e43892.

Caram LMO, Amaral RAF, Ferrari R, et al. Serum Vitamin A and Inflammatory Markers in Individuals with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediat of Inflammation*. 2015; 2015:1-6.

Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29:535-40.

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

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a Combined Comorbidity Index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47:1245-51.

Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:959-67. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:386.

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

Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10:24.

DATASUS. [acesso em nov. 2015]. Informações de Saúde. Informações morbidade e mortalidade. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>.

Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2006; 32:161-71.

Eagan TM, Gabazza EC, D'Alessandro-Gabazza C, et al. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res*. 2012; 18:13-48.

Ekici A, Bulcun E, Karakoc T, et al. Factors Associated With Quality of Life in Subjects With Stable COPD. *Respir Care*. 2015; 60:1585-91.

Fabbri LM, Rabe KF, Beghé B, et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:1222-32.

Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, et al. BODE index and gold staging as predictors of one-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2010; 339:10-4.

Ferrari R, Tanni SE, Faganello MM, et al. Three-year follow-up study of respiratory and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44: 46-52.

Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, et al. Predictors of health status do not change over three-year periods and exacerbation makes difference in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011; 9:1-10.

Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Research*. 2013; 14:1-7.

Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutrition intervention in COPD; a systematic overview. *Chest*. 2001; 119:353-63.

Frisk B, Espehaug B, Hardie JA, et al. Physical activity and longitudinal change in 6-min walk distance in COPD patients. *Respir Med*. 2014; 108:86-94.

Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996; 153:633-37.

Godoy I, Togashi RH, Geraldo RR, et al. Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency? A study of the fat-free mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4:102-8.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guideline: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2010). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; website. <http://www.goldcopd.com/>. Acesso em 10 Novembro 2015.

Gologanu D, Ionita D, Gartonea T, et al. Body Composition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Maedica (Buchar)*. 2014; 9:25-32.

Golpe R, Mengual-Macenlle N, Sanjuán-López P et al. Prognostic Indices and Mortality Prediction in COPD Caused by Biomass Smoke Exposure. *Lung*. 2015; 193:497-503.

Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, et al. Muscle fibre type shifting in the vastuslateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2007; 62:944-49.

Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124:459-67.

Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, et al. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2006; 100:561-7.

Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. 1999; 116:1632-7.

Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest*. 1996; 110:1255-63.

Helayel PE, Oliveira Filho GR, Marcon L et al. Gradiente SpO2 - SaO2 Durante Ventilação Mecânica em Anestesia e Terapia Intensiva. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001; 51: 305-10.

Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, et al. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; 91: 221-5.

Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007; 8:25.

Hugli O, Fitting JW. Alterations in metabolism and body composition in chronic respiratory disease. *Eur Respir J Monograph*. 2003; 8:11-22.

Jagoe RT, Engelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2003; 46:52s-63s.

Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento, O. II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004; 30:S1-S42.

Jezler S, Holanda MA, José A, et al. Mechanical ventilation in decompensated chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Bras Pneumol. 2007; 33:S111-8.

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. Am Rev Respir Dis. 1983; 127:725-34.

Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, et al. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. J Bras Pneumol. 2008; 34:1008-18.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis principles and methods. Clin Nutr. 2004; 23:1226-43.

Kyle UG, Pichard C, Rochat T, et al. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy Xray absorptiometry. Eur Respir J. 1998; 12:960-6.

Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:1856-61.

Lareau SC, Meek PM, Press D, et al. Dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does dyspnea worsen longitudinally in the presence of declining lung function? Heart Lung. 1999; 28:65-73.

MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2:50-60.

Mahler DA, Tomlinson D, Olmstead EM, et al. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:61-5.

Mahler DA, Faryniarz K, Tomlinson D, et al. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1992; 102:395-401.

Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, inter-observer agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984; 85:751-8.

Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. 2009; 103:373-8.

Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. for the NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1326-34.

Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:491-9.

Maters GA, de Voogd JN, Sanderman R, et al. Predictors of all-cause mortality in patients with stable COPD: medical co-morbid conditions or high depressive symptoms. *COPD*. 2014; 11: 468-74.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2001). *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

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

Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21:1565-73.

Menezes AM, Pérez-Padilla R, Wehrmeister FC, et al PLATINO team. FEV₁ is a better predictor of mortality than FVC: the PLATINO cohort study. *PloS One*. 2014; 9: e109732.

Miranda EF, Malaguti C, Corso SD. Disfunção muscular periférica em DPOC: membros inferiores versus membros superiores. *J Bras Pneumol*. 2011; 37:380-8.

Moberg M, Vestbo J, Martinez G, et al. Validation of the i-BODE index as a predictor of hospitalization and mortality in patients with COPD participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2014; 11(4):381-7.

Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol*. 2014; 40:37-37.

Morrison WL, Gibson JN, Scrimgeour C, et al. Muscle wasting in emphysema. *Clin Sci (Lond)*. 1988; 75:415-20.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and second care (partial update). NICE Clinical Guideline 101. London: NICE, 2010.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2007; 101:146-53.

Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005; 128:3810-6.

Organização Mundial de Saúde. [acesso em nov. 2015]. Chronic respiratory diseases: Burden of COPD. Disponível em: <<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>>.

Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004; 23:28-33.

Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF., et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61:23:28-28.

Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002; 20:539-44.

Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-

minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 382-6.

Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32:637-43.

Raurich JM, Pérez J, Ibáñez J, et al. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 295-300.

Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1278-82.

Roca J, Rabinovich RA. Respiratory function during exercise. In: Saunders GJG, editor. *Respir Med*. 2003; 158-69.

Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117:398S-401S.

Rutten EPA, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient related outcomes? *Ann Nutr Metab*. 2013; 63:239-47.

Rutten EPA, Spruit MA, McDonald MN, et al. Continuous fat-free mass decline in COPD: fact or fiction? *Eur Respir J*. 2015; 44:1496-98.

Sarkar SK, Basuthakur S, Das SK, et al. Evaluation of correlation of BODE index with health-related quality of life among patients with stable COPD attending a tertiary care hospital. *Lung India*. 2015; 32:24-28.

Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6:110-5.

Schols A, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:53-9.

Schunemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, et al. Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer and the St' George's Respiratory Questionnaire in patients with airflow obstruction. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 1170-6.

Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanches P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.

Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with chronic obstructive disease in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2000; 26:119-25.

Spruit MA, Plkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:291-97.

Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010; 103:817-29.

Tangri S, Woolf CR. The breathing pattern in chronic obstructive lung disease during the performance of some common daily activities. *Chest*. 1973; 63:126-7.

Tanni SE, Pelegriño NRG, Angeleli AYO, et al. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *Journal of Inflammation*. 2010; 7:29.

Tanni SE, Zamuner AT, Coelho LS, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13:52-4.

Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt1):1179-84.

de Torres JP, Casanova C, Marín JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014; 69: 799-804.

van den Borst B, Koster A, Yu B, et al. Is age-related decline in lean mass and physical function accelerated by obstructive lung disease or smoking? *Thorax*. 2011; 66: 961-69.

van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2010; 11: 179-87.

Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res*. 2013; 137:251-69.

Wang Q, Bourbeau J. Outcomes and health-related quality of life following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2005; 10:334-40.

Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:26-33.

Yang L, Zhou M, Smith M et al. Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China. *Int J Epidemiol*. 2010; 39:1027-36.

Zanchet RC, Viegas CAA, Lima T. A eficácia da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício, força da musculatura inspiratória e qualidade de vida de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bra Pneum*. 2005; 31:118-24.

Anexos e Apêndices

Anexo A. Escala de Dispneia de Borg

Escala de Borg

- 0 – Nenhum (a).
- 0,5 – Muito, muito leve.
- 1 – Muito leve.
- 2 – Leve.
- 3 – Moderada.
- 4 – Pouco intensa.
- 5 – Intensa.
- 6
- 7 – Muito intensa.
- 8
- 9 – Muito, muito intensa.
- 10 – Exhaustivo (máximo).

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

The St. George's Respiratory Questionnaire – Paul Jones

Parte 1

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

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

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

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

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
☐	☐	☐	☐	☐

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

1 semana ou mais	3 ou mais dias	2	1	Nenhuma
☐	☐	☐	☐	☐

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

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias
☐	☐	☐	☐	☐

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

Não	Sim
-----	-----

Parte 2

Seção 1

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

É meu maior problema	Causa-me muitos problemas	Causa-me alguns problemas	Não me causa nenhum problema
☐	☐	☐	☐

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

Minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	☐
Minha doença respiratória interfere com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	☐
Minha doença respiratória não afeta o meu trabalho	☐

• **Seção 2**

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

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

	Sim	Não
Sentado ou deitado	☐	☐
Tomando banho ou se vestindo	☐	☐
Caminhando dentro de casa	☐	☐
Caminhando em terreno plano	☐	☐
Subindo um lance de escada	☐	☐
Subindo ladeiras	☐	☐
Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	☐	☐

• **Seção 3**

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

	Sim	Não
Minha tosse me causa dor	☐	☐
Minha tosse me deixa cansado	☐	☐
Falta-me o ar quando falo	☐	☐
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	☐	☐
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	☐	☐
Fico exausto com facilidade	☐	☐

• **Seção 4**

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

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

• **Seção 5**

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

	Sim	Não
Minha medicação não está me ajudando muito	☐	☐
Fico envergonhado ao tomar medicamento em público	☐	☐
Minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	☐	☐
Minha medicação interfere muito com meu dia-a-dia	☐	☐

• **Seção 6**

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

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

• **Seção 7**

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

	Sim	Não
Praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	☐	☐
Sair de casa para me divertir	☐	☐
Sair de casa para fazer compras	☐	☐
Fazer o trabalho de casa	☐	☐
Sair da cama ou da cadeira	☐	☐

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

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

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

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

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	☐
Impede-me de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	☐
Impede-me de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	☐
Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	☐

Anexo C. Índice de Dispneia Basal (BDI)

Índice de Dispneia Basal

1 Incapacidade Funcional

() Grau 4	<i>Nenhuma incapacidade:</i> Capaz de realizar atividades (do cotidiano) e ocupações sem falta de ar.
() Grau 3	<i>Incapacidade discreta:</i> 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	<i>Incapacidade moderada:</i> O paciente trocou de atividade no trabalho e/ou pelo menos uma atividade do cotidiano pela falta de ar.
() Grau 1	<i>Incapacidade acentuada:</i> Paciente incapaz de trabalhar e ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar.
() Grau 0	<i>Incapacidade muito acentuada:</i> Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar.
() W	<i>Quantidade incerta:</i> 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	<i>Desconhecido:</i> Informação não disponível sobre dispneia e incapacidade.
() Y	<i>Incapacidade por outras causas que não adispneia:</i> Por exemplo: problemas neuromusculares ou dor torácica.

2 Magnitude da tarefa

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

3 Magnitude do esforço

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

Anexo D. Escala de Dispneia *Medical Research Council Modificado* (MMRC)

Grau 0	Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
Grau 1	Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
Grau 2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
Grau 3	Para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
Grau 4	Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo.

Anexo E. Lista de comorbidades

Lista de comorbidades de acordo com o Índice Charlson

Peso	Condição clínica
Peso (1)	Infarto do miocárdio; Insuficiência cardíaca congestiva; Doença Vascular periférica; Demência; Doença cerebrovascular; Doença pulmonar crônica; Doença tecido conjuntivo; Diabetes leve, sem complicação; Úlcera.
Peso (2)	Hemiplegia; Doença renal severa ou moderada; Diabetes com complicação; Tumor; Leucemia; Linfoma.
Peso (3)	Doença do fígado severa ou moderada.
Peso (6)	Tumor maligno, metástase; AIDS

Grupo etário	Pontos
0 – 49 anos	0
50 – 59 anos	1
60 – 69 anos	2
70 – 79 anos	3
80 – 89 anos	4
90 – 99 anos	5

Apêndice A. Avaliação das exacerbações

Avaliação das exacerbações

Exacerbação da doença: presença de dois ou mais sintomas e pelo menos uma mudança no tratamento de manutenção.

- Sintomas (presentes durante três ou mais dias):
 - Dispneia;
 - Aumento do volume do escarro;
 - Mudança da coloração do catarro;
 - Tosse;
 - Chiado;
 - Dor torácica.
- Tratamento
 - Uso de antibiótico e/ou corticosteroide sistêmico;
 - Uma mudança significativa na prescrição da medicação respiratória.

Exacerbação: () Sim () Não

- Sintomas: _____
- Tratamento: _____
- Total de exacerbações: _____

Hospitalização: () Sim () Não

- Causa: _____

Óbito: () Sim () Não

- Causa: _____

Apêndice B. Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa

“Avaliação dos marcadores prognósticos de pacientes com DPOC no período de nove anos”

O objetivo deste estudo será avaliar a sobrevida de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), conhecida como Bronquite Crônica e Enfisema Pulmonar, durante o período de nove anos. O(a) Senhor(a) é portador(a) desta doença e foi avaliado e acompanhado por estudos prévios que avaliaram a influência do índice que inclui o peso, a obstrução das vias aéreas, a capacidade para caminhar e a intensidade da falta de ar na ocorrência de exacerbação. No estudo atual, está sendo convidado a realizar outra avaliação que incluirá o estudo de seu pulmão, da intensidade da falta de ar, da qualidade de vida, do estado nutricional e da capacidade para caminhar.

Você terá seu peso e estatura medidos e deverá caminhar, sob supervisão, durante 6 minutos. Será submetido à coleta de sangue arterial para verificar seus gases sanguíneos (a quantidade de oxigênio no sangue). Esses exames são regularmente utilizados em pacientes com DPOC e o(a) Senhor(a) já realizou todos eles nos estudos anteriores. Em caso de alguma complicação nos exames, o(a) Senhor(a) será encaminhado para tratamento adequado. Os riscos associados aos procedimentos utilizados na realização do estudo são mínimos.

O estudo não envolve qualquer alteração nos tratamentos que esteja recebendo e as suas informações e dados pessoais serão utilizados apenas em reuniões de caráter científico e serão mantidos em sigilo profissional.

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

Ao entrar nesse estudo, sua identidade não será revelada.

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

Assinatura do participante

Eu declaro que expliquei ao participante acima a natureza e os objetivos da pesquisa, os prováveis benefícios e possíveis riscos com a participação neste estudo. Este documento será elaborado em 02 vias, sendo uma entregue ao participante e outra será mantida em arquivo.

Assinatura do pesquisador

Pesquisador: Robson Aparecido Prudente
Rua: Gino Cariola, 45. Apto: 8
Botucatu / SP – 18609-060
Tel: (14) 3354-1316
E-mail: robsonapp@fmb.unesp.br

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico TanniMinamoto
Disciplina de Pneumologia
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu
Distrito de Rubião Junior s/n - Botucatu
São Paulo- Brasil – 18618-970
Tel: (14) 3811-6213