

Liana Sousa Coelho

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E DAS
REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA ASSOCIAÇÃO
ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA E DOENÇA CORONARIANA CRÔNICA**

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

Orientadora: Profa. Titular *Irma de Godoy*

Co-orientador: Prof. Dr. *Marcos Ferreira Minicucci*

Co-orientadora: Dra. *Suzana Erico Tanni Minamoto*

Botucatu - São Paulo
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

Coelho, Liana Sousa.

Avaliação da prevalência e das repercussões clínicas da associação entre doença pulmonar obstrutiva crônica e doença coronariana crônica / Liana Sousa Coelho. - Botucatu, 2016

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

Orientador: Irma de Godoy

Coorientador: Suzana Erico Tanni Minamoto

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 40101126

1. Pneumopatias obstrutivas. 2. Pulmões - Doenças.
3. Coronariopatias. 4. Exercícios físicos. 5. Artérias coronárias - Estenose. 6. Qualidade de vida.

Palavras-chave: Capacidade de exercício; DPOC; Doença arterial coronariana; Inflamação sistêmica; Qualidade de vida.

Dedicatória

Dedico esta tese a minha FAMÍLIA
e AMIGOS, pelo apoio incondicional
de toda a vida.

Agradecimentos

Aos PACIENTES que, gentilmente, aceitaram participar desta pesquisa.

À CRISTIANE e à LAURA, por participarem desde o começo: na idealização da pesquisa e na tabulação de dados. À Laura, ainda, por solucionar todas as minhas dúvidas neste longo período.

Às FUNCIONÁRIAS DO SETOR DE FUNÇÃO PULMONAR, por tornarem a convivência quase diária em momentos sempre agradáveis.

Aos FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA pelo auxílio sempre imediato e, principalmente, ao MÁRIO, sem o qual a formatação desta tese não seria a mesma!

A minha FAMÍLIA pelo apoio, amor e companheirismo. Ao meu sobrinho LÉO, que mesmo ainda muito pequeno, ilumina meus dias.

Aos meus sobrinhos do coração, sem os quais não sei mais viver: JÚLIA, TIAGO, OLÍVIA e JOÃO e a minha afilhada, LAURA.

Aos amigos de toda uma vida, alguns desde a escola, outros desde a faculdade: VANESSA, LARISSA, MARCOS SEKI, JORGE, SILVIA, JULIANO.

As minhas queridas amigas #pneumetes, àquelas que ainda estão perto e que tornam o trabalho leve: SIMONE, TALITA, SUZANA, KELLY, ESTEFÂNIA e THAÍS e também aquelas com as quais não tenho mais o convívio diário, mas ainda sinto presentes: KARIME, CAROLINE e STEPHÂNIA.

A amiga #pneumete agregada, MARIANA DORNA, por compartilhar as angústias da reta final da pós-graduação e pela amizade.

Aos meus CO-ORIENTADORES e AMIGOS, pelo auxílio nas questões que me são mais difíceis. Ao MARCOS, pelo o entendimento do funcionamento do coração e a comadre SUZANA, pelos ensinamentos estatísticos e pela realização das análises.

Aos meus mestres: Dra. THAÍS, Dra. IRMA e Dr. HUGO, sem os quais não poderia me denominar pneumologista.

Finalmente, à Dra. IRMA, minha orientadora, pelos ensinamentos e pela paciência, por aguardar a finalização desta tese durante todo esse tempo.

Sumário

Resumo.....	1
Abstract	3
Introdução	5
Objetivos	10
Indivíduos e Métodos.....	12
Resultados	26
Discussão.....	41
Conclusões.....	52
Referências	54
Anexos.....	65

Resumo

A associação entre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Doença Arterial Coronariana (DAC) é importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC. Dados da literatura mostram que essa associação ocorre independente de fatores de risco comuns - tabagismo, idade e gênero e que o processo inflamatório pode ser o elo entre essas doenças. Além disso, a presença de comorbidades pode alterar de forma significativa a gravidade da DPOC e/ou DAC. O presente estudo tem como objetivos avaliar a prevalência da associação entre DPOC e DAC em pacientes com diagnóstico primário de uma das doenças e avaliar as características gerais dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças. Além disso, avaliar intensidade da dispneia, tolerância ao exercício, qualidade de vida, estado inflamatório e achados ecocardiográficos em cada grupo de pacientes. Foram avaliados 95 pacientes, de ambos os gêneros e idade ≥ 40 anos. Destes, 43 foram diagnosticados com DPOC, 47 com DAC e 5 com ambas as doenças. Todos foram submetidos a avaliação clínica, eletrocardiograma, ecocardiograma, radiograma de tórax, avaliação da composição corporal, teste de caminhada de 6 minutos (DP6), exames laboratoriais, espirometria e responderam aos questionários de qualidade de vida. A prevalência de DAC em DPOC foi de 10,4%, enquanto que no grupo de pacientes com DAC a prevalência de DPOC foi de 9,6% e, quando avaliados DAC tabagistas, foi de 17,2%. O grupo DPOC apresentou maior percepção de dispneia ($p < 0,001$), menor DP6 ($p = 0,037$), pior qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 ($p < 0,001$) e aumento da proteína C-reativa (PCR) ($p = 0,020$) em comparação com grupo DAC. Regressão linear não identificou correlação entre o estado inflamatório avaliada por PCR e IL-6 e a presença de DAC ($p = 0,992$ e $p = 0,978$, respectivamente). Em nosso estudo, a prevalência de DAC em DPOC assemelhou-se aos menores valores encontrados na literatura. Pacientes com ambas as doenças apresentaram maior intensidade de dispneia, pior qualidade de vida e maior estado inflamatório que os outros grupos. Não encontramos relação entre o estado inflamatório e a prevalência de DAC em DPOC; esta associação parece dever-se à alta prevalência dos fatores de risco clássicos para DAC nos pacientes com DPOC.

Palavras-chave: DPOC, doença arterial coronariana, capacidade de exercício, qualidade de vida, inflamação sistêmica.

Abstract

The association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and coronary artery disease (CAD) is an important cause of morbidity and mortality in patients with COPD. Published data show that this association is independent of common risk factors - smoking, age and gender, and that the inflammatory process may be a link between these diseases. Furthermore, the comorbidities can significantly alter the severity of COPD and/or CAD. This study aims to evaluate the prevalence of the association between COPD and CAD in patients with a primary diagnosis of a disease and assessing the general characteristics of patients with COPD, CAD and both diseases. Also, to assess the severity of dyspnea, exercise tolerance, health status, inflammatory status, echocardiographic findings in each group of patients. We evaluated 95 patients of both genders and age ≥ 40 years-old. Of these, 43 were diagnosed with COPD, 47 with CAD and 5 with both diseases. All patients underwent clinical evaluation, electrocardiogram, echocardiogram, chest X-ray, assessment of body composition, 6-minute walk test, laboratory tests, spirometry and answered all health status' questionnaires. The prevalence of CAD in COPD was 10.4%, while in patients with CAD, the prevalence of COPD was 9.6%, and in DAC with smoking history, the prevalence was 17.2%. The COPD group had a higher perception of dyspnea ($p < 0.001$), lower 6-minute walking distance (6MWD) ($p = 0.037$), worse health status assessed by the SF-36 ($p < 0.001$) and increased C-reactive protein (CRP) ($p = 0.020$) compared to CAD group. Linear regression did not identify correlation between inflammatory status, assessed neither by CRP nor by IL-6, and the presence of CAD ($p = 0.992$ and $p = 0.978$, respectively). In our study, the prevalence of CAD in COPD resembles the lower values found in the literature. Patients with both diseases presented more intense dyspnea, lower exercise tolerance, worse health status and higher inflammatory status than other groups. There was no relationship between inflammatory status and the prevalence of CAD in COPD; this association is probably due to the high prevalence of classic risk factors for CAD in patients with COPD.

Keywords: COPD, coronary artery disease, exercise capacity, health status, systemic inflammation.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por obstrução progressiva e parcialmente reversível das vias aéreas (GOLD 2015). É doença de impacto global crescente e, estima-se que até 2030, será a terceira causa de morte no mundo (WHO 2015). Atualmente, a DPOC é reconhecida como doença com consequências sistêmicas significantes e associada a comorbidades que alteram a sua gravidade, morbidade e mortalidade (GOLD 2015). As manifestações sistêmicas mais conhecidas incluem desnutrição, disfunção muscular esquelética e intolerância ao exercício (Barnes et al. 2009). As comorbidades mais frequentes são câncer de pulmão, doenças cardiovasculares, depressão e ansiedade, osteoporose e anemia (Barnes et al. 2009, Schenell et al. 2012). Além disso, os pacientes são geralmente idosos e apresentam outras comorbidades tais como diabetes, hipertensão, obesidade e dislipidemia (Barnes et al. 2009, Schenell et al. 2012).

As doenças cardiovasculares constituem um grupo amplo de doenças, dentre as quais destacam-se doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, hipertensão arterial e são a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (WHO 2015). São responsáveis por aproximadamente 50% de todas as hospitalizações e até 20% das mortes em pacientes com DPOC (Anthonisen et al. 2005, Sin et al. 2008). No *Lung Health Study*, durante 14,5 anos de acompanhamento de 5800 pacientes com DPOC leve a moderada, 42-48% de todas as hospitalizações foram relacionadas a complicações cardiovasculares (Anthonisen et al. 2005).

DAC, grupo constituído pela angina pectoris, infarto do miocárdio (IAM), isquemia silenciosa e cardiopatia isquêmica, é caracterizada por alterações das artérias coronárias que levam à diminuição da oferta de oxigênio ao miócitos. Em 2012, foi responsável por 7,4 milhões de mortes no mundo e tem prevalência que varia com a idade, podendo chegar a 70% na sétima década de vida (WHO 2015, Roversi et al. 2014). Estudo populacional que avaliou 2164 pacientes com DPOC e os comparou a 337 tabagistas com função pulmonar normal e 245 indivíduos que nunca fumaram encontrou maior prevalência de infarto agudo do miocárdio nos pacientes com DPOC em comparação aos demais grupos (9%, 3% e 1%, respectivamente), sem diferença quando portadores de DPOC foram estratificados de acordo com grau de obstrução brônquica (Agusti et al. 2010). Estudo populacional que avaliou 995 pacientes com DPOC e compararam com

14.000 indivíduos sem a doença, encontrou prevalência de DAC de 12,7 e 6,1%, respectivamente (Schenell et al. 2012). Em outro estudo, os autores identificaram que pacientes com DPOC apresentaram risco quase 3 vezes maior que o da população geral para diagnóstico concomitante de IAM e, para angina, risco quase 4 vezes maior (Cazzola et al. 2012).

O principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC é a exposição à fumaça do cigarro (GOLD 2015). Da mesma forma, a exposição aos produtos do tabaco é um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular (Yanbaeva et al. 2007, Roversi et al. 2014). Entretanto, Sin et al. (2005) mostraram que, independentemente do tabagismo, idade e gênero, os indivíduos com maior redução do VEF₁ apresentaram risco aumentado de mortalidade cardiovascular e, que pacientes com obstrução mais grave das vias aéreas apresentaram risco de morte por doença cardíaca isquêmica cinco vezes maior quando comparados aqueles com valores mais elevados de VEF₁ (Sin et al. 2005). Feary et al. (2010), em estudo populacional, mostraram que o risco de indivíduos com diagnóstico prévio de DPOC também apresentarem infarto do miocárdio foi 3,5 vezes maior quando comparado a indivíduos sem DPOC.

Outros estudos também sugerem que a associação entre DPOC e DAC não pode ser explicada apenas pela similaridade entre os fatores de risco - tabagismo ativo/passivo e idade (Ukena et al. 2010, Roversi et al. 2014). Atualmente são propostos modelos para explicar essa associação, sendo um dos mais estudados, o modelo inflamatório (Stone et al. 2012). Evidências indicam que o processo de inflamação/reparação que ocorre nos pulmões extravasa para a circulação, levando às manifestações sistêmicas da DPOC, entre elas a DAC (Ukena et al. 2010, Stone et al. 2012). Dessa forma, alguns autores sugerem que a inflamação, por desempenhar papel central na patogênese das doenças ateroscleróticas e da DPOC, constituiria elo entre elas (Ukena et al. 2010, Roversi et al. 2014).

Tabagistas, com ou sem DPOC, apresentam processo inflamatório nas pequenas vias aéreas e parênquima pulmonar em comparação aos indivíduos saudáveis, o que está associado com maior obstrução das vias aéreas (Barnes et al. 2009, Fabbri et al. 2008, Sin et al. 2003). Além da inflamação local, os pacientes com DPOC apresentam inflamação sistêmica, caracterizada por aumento de

células como neutrófilos, monócitos, macrófagos e linfócitos T e de mediadores inflamatórios como as IL-6, IL-8, TNF- α e proteína C-reativa (PCR) no sangue periférico (Agusti et al. 2003, Gan et al. 2004). Em nosso serviço, estudo que avaliou pacientes com DPOC tabagistas ativos, pacientes com DPOC ex-tabagistas, tabagistas ativos e indivíduos saudáveis que nunca fumaram, mostrou que os pacientes tabagistas ativos, com e sem DPOC, apresentaram concentrações maiores de TNF- α . As concentrações de IL-6 e PCR foram maiores nos pacientes com DPOC quando comparados aos demais grupos sem relação com o estado tabágico (Tanni et al. 2010).

O processo inflamatório também está envolvido na fisiopatologia da aterosclerose. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, contribuem em todos os estágios da aterosclerose, desde a formação até a instabilidade e ruptura da placa. A IL-6, mediador central da resposta de fase aguda e determinante primário da produção hepática da PCR, tem efeitos pró-coagulantes (Sin et al. 2005, Kofler et al. 2005) e, consequentemente, está associada com os eventos trombóticos que ocorrem nas síndromes coronarianas agudas (Sin et al. 2005, Kofler et al. 2005). A PCR é produzida tanto pelos hepatócitos quanto pelas células musculares lisas presentes nas placas ateroscleróticas. Atua sinergicamente com a IL-6 e outras citocinas, e hoje é considerada fator preditor independente de mortalidade no IAM e, também, mediador ativo na patogênese da aterosclerose. Dados mostram que, mesmo com a cessação do tabagismo, as concentrações de PCR continuam elevadas por até vinte anos (Yanbaeva et al. 2007).

Desde que a gravidade da DPOC pode ser afetada de forma significativa pela presença concomitante de doença cardiovascular, alguns autores defendem que, além da avaliação da função pulmonar, medidas não invasivas da função cardíaca (ecocardiograma, peptídeo natriurético tipo B - BNP), deveriam ser realizadas nesses pacientes (Fabbri et al. 2008). O BNP é secretado pelos miócitos ventriculares em decorrência de seu estiramento e aumento de tensão ventricular e em resposta à isquemia miocárdica (Rutten et al. 2007, Di Angeloantonio et al. 2009). Após ser secretado, o precursor do BNP divide-se em duas partes: BNP e NT-proBNP (fragmento amino-terminal do BNP) e ambos são considerados úteis para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com

insuficiência cardíaca e como marcadores prognósticos da doença coronariana (Di Angeloantonio et al. 2009, Kragelund et al. 2005).

Alguns estudos avaliaram a concentração sérica de BNP/NT-proBNP em pacientes com DPOC (Rutten et al. 2007, Medina et al. 2011). Em 192 pacientes com doença pulmonar crônica agudizada, dos quais 70% com diagnóstico de DPOC, a concentração sérica de NT-proBNP estava elevada e valor acima de 587,9 pg/ml, na admissão, associou-se com maior mortalidade por todas as causas e, acima de 780 pg/ml, com maior mortalidade por causas cardiopulmonares (Medina et al. 2011). Estudo que avaliou as concentrações de NT-proBNP e sua capacidade em diagnosticar insuficiência cardíaca “oculta” em pacientes com DPOC mostrou que quanto maior a disfunção ventricular avaliada pelo ecocardiograma, maior a concentração sérica de NT-proBNP (Rutten et al. 2007). Neste estudo, os valores de NT-proBNP não diferiram em relação à gravidade da DPOC definida pelos critérios GOLD. Dessa forma, o BNP ou NT-proBNP poderiam ser utilizados, juntamente com ecocardiografia, na avaliação da função cardíaca de pacientes com DPOC.

Pacientes com DPOC e com doença cardiovascular apresentam diminuição da capacidade de exercício e comprometimento da qualidade de vida (Holland et al. 2010, Gremeaux et al. 2011, Janson et al. 2013, Stuniute et al. 2014). Acredita-se que a associação das doenças possa acarretar repercussões clínicas ainda mais significativas, inclusive com piora nos escores de dispneia e com aumento da mortalidade (Fabbri et al. 2008; Patel et al. 2012).

Em resumo, este conjunto de dados indica que a DAC é preditora de mortalidade pacientes com DPOC e também que a redução de VEF_1 é um marcador de mortalidade cardiovascular independentemente da idade, gênero e história de tabagismo. Além disso, sugere que a inflamação sistêmica é comum em tabagistas, pacientes com DPOC e portadores doenças coronarianas e, assim, pode ser uma hipótese para explicar a relação entre o VEF_1 e o risco cardiovascular. Entretanto, apesar das evidências obtidas em estudos populacionais, poucas pesquisas avaliaram a prevalência de associação entre DPOC e DAC e suas repercussões na capacidade de exercício e estado geral de saúde. Conhecer a magnitude da associação entre DPOC e DAC e suas consequências pode permitir abordagens diagnósticas e terapêuticas para diminuir a morbidade e mortalidade devido a estas doenças (Sin et al. 2008, Ukena et al. 2010, Roversi et al. 2014).

Objetivos

Objetivos principais

- Avaliar a prevalência da associação de DPOC e DAC em pacientes com diagnóstico primário de uma das duas doenças;
- Avaliar as características gerais de pacientes com DPOC, DAC ou associação das doenças;

Objetivos secundários

- Avaliar intensidade de dispneia, tolerância ao exercício, qualidade de vida, estado inflamatório e concentração de NT-proBNP em pacientes com DPOC, DAC e associação das doenças;
- Avaliar os achados ecocardiográficos em pacientes com DPOC, DAC e associação das doenças;
- Estudar as relações entre o estado inflamatório sistêmico, estado geral de saúde, percepção de dispneia e a capacidade funcional nos pacientes com DPOC, DAC e associação das doenças.

Indivíduos e Métodos

Indivíduos

Nosso estudo é um estudo observacional, transversal. Todos os pacientes e dados incluídos neste estudo foram anteriormente analisados nas dissertações de mestrado intituladas “Estudo eletrocardiográfico e ecocardiográfico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica”, da aluna Laura Miranda de Oliveira Caram (ofício 410/2008 - CEP), e “Comparação da espirometria, da qualidade de vida e da capacidade funcional de exercício em pacientes com doença arterial coronariana estável de acordo com a história tabágica”, da aluna Cristiane Roberta Naves (ofício 410/2008 - CEP). Ambos estudos foram financiados pela FAPESP processo 2010/10312-1. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB: ofícios 410/08 e 11/11 (Anexos 1 e 2). Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e somente foram incluídos após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

Foram avaliados pacientes de ambos os gêneros, com idade ≥ 40 anos consecutivamente atendidos nos ambulatórios de Pneumologia, Cardiologia e Clínica Médica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) no período de um ano, que apresentassem diagnóstico de DPOC ou DAC e atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos nos estudos acima e explicitados a seguir.

O diagnóstico de DPOC foi realizado por meio de história clínica, exposição aos fatores de risco - todos os pacientes eram fumantes ou ex-fumantes (>10 anos.maço) - e confirmado por espirometria pós-broncodilatador (volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $<0,70$ - $VEF_1/CVF < 0,70$) (ATS 1987). Os critérios de inclusão foram: estabilidade clínica, caracterizada pela ausência de exacerbação nos últimos três meses e o uso regular de medicação, incluindo oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) de acordo com as recomendações de diretrizes nacionais e internacionais (Jardim et al. 2004, Mitrouska et al. 2006, GOLD 2009).

Para este estudo, foram considerados com DAC, os pacientes que apresentavam história prévia de angina ou infarto agudo do miocárdio e

evidência de doença coronariana aterosclerótica no cateterismo cardíaco. Para atender aos critérios de um dos estudos anteriores, metade dos pacientes selecionados eram tabagistas ou ex-tabagistas e o restante nunca tinha fumado. Além disso, deveriam apresentar estabilidade clínica nos últimos 3 meses, caracterizada pela ausência de sintomas de angina, e estar em uso regular de medicação.

Os critérios de exclusão foram: uso corticosteroides sistêmicos nos últimos três meses, presença de outras doenças respiratórias associadas, presenças de outras doenças cardíacas, angina instável, insuficiência cardíaca (IC) classe funcional III e IV da *New York Heart Association* (Bocchi et al. 2009) ou diagnóstico de outras doenças crônicas como diabetes mellitus não controlado, câncer e insuficiência renal ou hepática.

Foram avaliados 141 pacientes. Destes, 65 apresentavam o diagnóstico de DPOC leve a muito grave, 71 apresentavam o diagnóstico de DAC e 5 pacientes apresentavam ambas as doenças. No total, 95 pacientes foram incluídos no estudo. As razões para exclusão de 46 pacientes estão detalhadas na Figura 1.

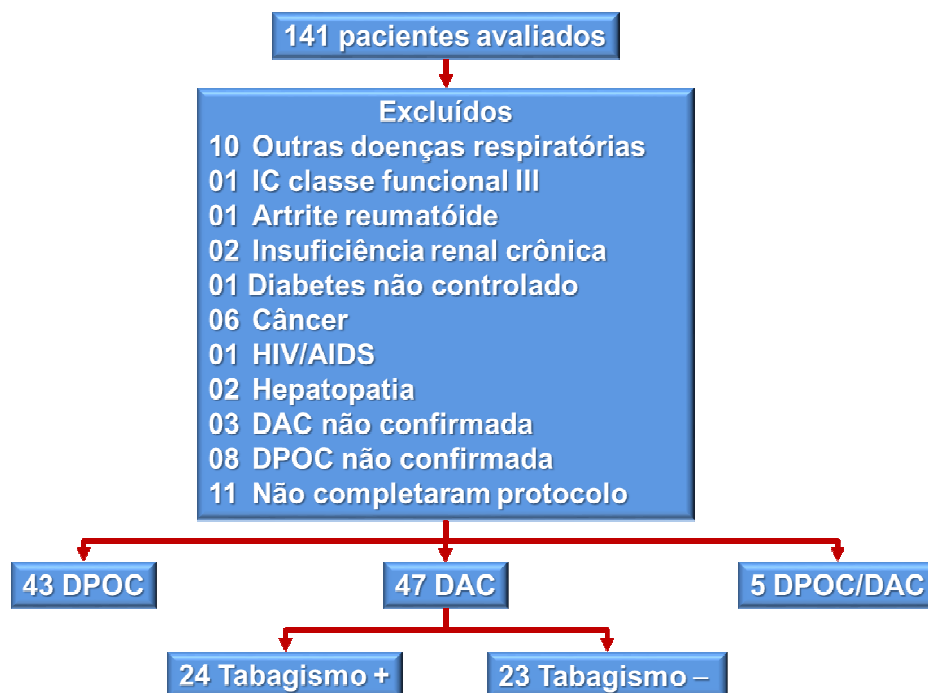


Figura 1. Diagrama de exclusão dos pacientes do protocolo.

IC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

Delineamento

Os pacientes foram avaliados em três dias da mesma semana. Após a realização e verificação dos exames solicitados, os pacientes foram contatados para retorno médico a fim de serem informados sobre os resultados obtidos (Figura 2).

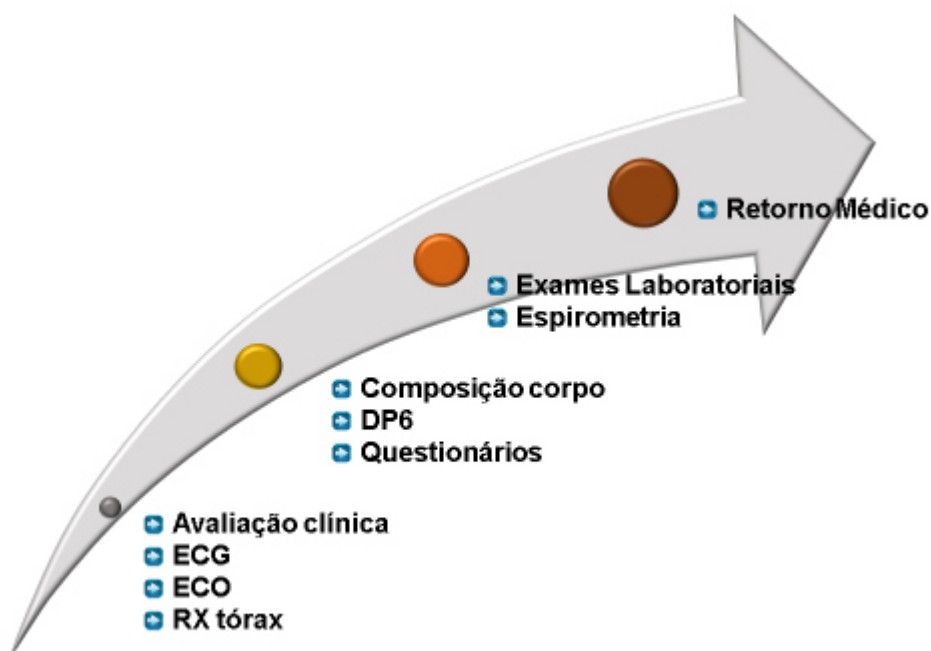


Figura 2. Delineamento das avaliações dos pacientes no estudo

ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; RX: radiograma; DP6: distância percorrida em seis minutos.

Métodos

Avaliação clínica: Todos os sujeitos da pesquisa foram avaliados por meio de história clínica, exame físico completo e revisão de seus prontuários. Informações sobre a estabilidade da doença, presença de comorbidades e uso de medicamentos foram obtidas.

Comorbidades: As comorbidades associadas foram listadas a partir de dados do prontuário do paciente.

Avaliação da composição do corpo: a composição do corpo foi avaliada por meio da antropometria e da impedância bioelétrica.

Antropometria: o peso do corpo (kg) e a estatura (m) foram quantificados em Balança Filizola® com o paciente utilizando roupas leves e sem calçados. O índice de massa do corpo foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$. Para análise, os pacientes foram categorizados conforme valor de IMC (WHO 2010): menor que $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ (peso baixo a normal); 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesos).

Impedância bioelétrica: A resistência e reatância foram medidas na posição supina, do lado direito do corpo, de acordo com o protocolo da ESPEN 2004 (BIA 101, RJL systems, Detroit, MI, USA). Nos pacientes com DPOC a estimativa da massa magra do corpo (MMC) em quilogramas (kg) foi feita por meio da equação de regressão para pacientes com insuficiência respiratória (Kyle et al. 1998): **$MMC = -6,06 + (\text{estatura} \times 0,283) + (\text{peso} \times 0,207) - (\text{resistência} \times 0,024) + [\text{sexo (masculino} = 1, \text{feminino} = 0) \times 4,036]$** .

Para a estimativa de MMC nos indivíduos com doença coronariana crônica estável foi utilizada a equação de regressão específica para indivíduos saudáveis (Kyle et al. 2001): **$MMC = -4,104 + (0,518 \times \text{estatura}^2 / \text{resistência}) + (0,231 \times \text{peso}) + (0,130 \times \text{reatância}) + 4,229 \times \text{sexo (masculino} = 1, \text{feminino} = 0)$** . O índice de massa magra do corpo (IMMC) foi calculado ($MMC / \text{altura(m)}^2$). O critério de depleção de massa magra foi: $IMMC < 16 \text{ kg/m}^2$ para homens ou $< 15 \text{ kg/m}^2$ para mulheres (Schols et al. 1993).

Avaliação laboratorial: A avaliação laboratorial foi realizada com os pacientes em jejum de 12 horas e todos os exames foram realizados de acordo com os critérios e métodos empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do Hospital das Clínicas de Botucatu. A avaliação incluiu:

- hemograma completo (séries vermelha e branca e plaquetas);
- proteínas totais e frações (albumina e globulina);
- glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) - este para os pacientes diabéticos;

- lipidograma (colesterol total, HDL e triglicérides). A LDL foi calculada quando a concentração de triglicérides foi inferior a 300 mg/dL a partir da fórmula de Friedewald: $LDL = (\text{colesterol total} - HDL) - (\text{triglicérides}/5)$;
- enzimas hepáticas (transaminases, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase - gama GT e bilirrubinas);
- função renal (ureia e creatinina).

Avaliação radiológica: Foi realizado radiograma de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil esquerdo, de acordo com critérios e métodos empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Radiologia do Hospital das Clínicas de Botucatu. A avaliação do radiograma foi realizada pelo médico pneumologista responsável pelo estudo.

Avaliação do estado tabágico: A história de tabagismo e o estado atual do tabagismo foram investigados e complementados por meio da avaliação da intensidade da dependência de nicotina (Teste de Fagerström) (Araujo et al. 2004). A confirmação da condição de fumante ou ex-fumante durante o estudo foi realizada por meio da mensuração de monóxido de carbono (CO) no ar expirado através de técnica padronizada com equipamento específico (Micro+ Smokerlyzer, Bedfont, England, UK). Esse aparelho mede a concentração de CO exalado através de um sensor eletroquímico e expressa os valores em partes por milhão (ppm). A técnica para medição foi realizada com solicitação ao paciente que fizesse uma pausa inspiratória de 20 segundos com finalidade de equilibrar a concentração de CO sanguínea com a alveolar. Após esta pausa, foi solicitada expiração longa e total no bucal do aparelho. Valores acima de 6,0 ppm de CO expirado foram considerados significantes para tabagismo recente (Middleton et al. 2000; Santos et al. 2001).

Espirometria pré e pós-broncodilatador: A espirometria foi realizada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO, Louisville, CO, USA), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (1987). Foram medidos a capacidade vital forçada (CVF) em litros (L) e o volume expiratório

forçado no primeiro segundo (VEF_1) em litros (L), e calculada a razão entre as duas medidas (VEF_1/CVF). As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de fenoterol 400 mcg dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF_1 foram também expressos em porcentagem dos valores de referência (Pereira et al. 1992).

Gases arteriais e oximetria de pulso: A oximetria de pulso (SpO_2) foi avaliada em todos os pacientes por meio do oxímetro portátil Onyx 9500 (Nonin Medical, Plymouth, MN, USA). Os gases arteriais foram avaliados em sangue coletado através de punção da artéria radial, com o paciente em repouso e respirando ar ambiente. A dosagem foi realizada utilizando analisador de gases (Stat Profile 5 Plus - Nova Biomedical, Waltham, MA, USA).

Eletrocardiograma (ECG): Foi realizado ECG em todos os pacientes. Aparelho da marca Micromed® com 12 derivações simultâneas (DI, DII, DIII, V1, V2, V3, V4, V5 e V6, aVR, aVL, aVF); faixa de frequência de 0,05 Hz a 128 Hz e conversão analógico-digital de 300 amostras por canal. Velocidade de traçado de 25 mm/s e 50 mm/s e ganhos de amplitude de 10 mm/m. Filtros digitais para eliminação de flutuação da linha de base, interferência de rede elétrica de 60 Hz e interferência muscular. Software Wincardio 5.0.4.12, edição Firebird. Os laudos foram realizados por um cardiologista experiente.

Avaliação Doppler - ecocardiográfica: Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por três examinadores treinados. Em nosso serviço, a variabilidade inter-observador é inferior a 5% para medidas unidimensionais e inferior a 10% para as bidimensionais ou variáveis derivadas do Doppler. A variabilidade intraobservador é inferior a 5% para todas as variáveis. Os equipamentos utilizados foram Sonos 2000, da Hewlett Packard ou HDI® 5000 SONOCT, da Philips, ambos dotados de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça.

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography (Lang et al. 2005).

Variáveis Morfométricas:

- a) diâmetro do átrio esquerdo (AE, mm);
- b) diâmetro da raiz da aorta (Ao, mm);
- c) relação dos diâmetros do AE e Ao (AE/Ao);
- d) diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE): VED e VES, respectivamente (em mm);
- e) espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE: SIVd e PPd, respectivamente (em mm);
- f) espessura relativa da parede ventricular (2 PPd)/VED;
- g) massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04[(VED + SIVd + PPd)^3 - VED^3]\} + 0,6$;
- h) índice de MVE (IMVE, g/m²) = MVE/SC, sendo SC a superfície corporal. Valor normal para homens até 115 g/m² e para mulheres até 95 g/m².
- i) tamanho do ventrículo direito (VD), por avaliação qualitativa, a partir da avaliação porção basal, na janela apical 4-câmaras, ao final da diástole.

Hipertensão pulmonar foi avaliada a partir da pressão sistólica estimada da artéria pulmonar (PSAP) e considerada presente quando PSAP > 35 mmHg. Para este estudo, não foi realizada medida da velocidade de regurgitação tricúspide.

Variáveis de função sistólica

- a) Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se as fórmulas: $(VED^3 - VES^3) / VED^3$ (método Cubo) e $7 \times D^3 / (2,4 + D)$, onde D é o diâmetro do VE (método de Teichholz);

Variáveis de função diastólica

- a) velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- b) velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- c) razão E/A;

- d) tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base;
- e) tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral;

Avaliação da intensidade de dispneia: BDI e mMRC

Índice Basal de Dispneia (BDI): a versão traduzida para a língua e cultura brasileira do Baseline Dyspnea Index (BDI) (Martinez et al. 2001) desenvolvido por Mahler et al. em 1984 (Mahler et al. 1984) foi um dos componentes de avaliação da dispneia. Esta escala consta de três componentes que avaliam aspectos importantes relacionados à dispneia. No primeiro é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear dispneia; no segundo a intensidade de esforço que induz a dispneia e por fim o prejuízo funcional que a dispneia causa ao paciente. O escore total é obtido somando-se os escores dos três domínios (0 a 12). Quanto menor a pontuação, maior a gravidade da dispneia (Anexo 4).

Índice de dispneia do *Medical Research Council* Modificado (mMRC): esta escala consiste em graduar a dispneia de 0 a 4 em relação aos esforços diários (Kovelis et al. 2008). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade da dispneia.

<i>Grau 0</i>	Tenho falta de ar ao realizar exercício físico intenso.
<i>Grau 1</i>	Tenho falta de ar quando apresso meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
<i>Grau 2</i>	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.
<i>Grau 3</i>	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
<i>Grau 4</i>	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

Avaliação do estado de saúde: SF-36 e SGRQ

SF-36: O Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) é instrumento genérico validado no Brasil para avaliar o estado de saúde de pacientes com artrite reumatoide (Ciconelli et al. 1999). Por ser um instrumento genérico, tem sido utilizado em pacientes portadores de diversas patologias, entre elas, pneumopatias e cardiopatias crônicas. Este questionário avalia oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, emocionais e saúde mental. Seu escore varia de zero a 100; quanto maior a pontuação, melhor o estado de saúde do indivíduo (Anexo 5).

Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ): Um dos instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com DPOC foi a versão validada para a língua e cultura brasileiras do SGRQ (Souza et al. 2000). O questionário é composto pelos seguintes domínios: *sintomas*, que avalia o desconforto devido aos sintomas respiratórios; *impacto*, que avalia o impacto global da doença nas atividades diárias e no bem-estar do paciente e *atividade*, que avalia as alterações da atividade física e o escore total: somatória dos escores de todos os domínios. Os valores de cada domínio e o total têm pontuação de zero (ausência de disfunção) a 100 (disfunção máxima). Valores acima de 10% refletem qualidade de vida alterada naquele domínio. Modificações iguais ou maiores que 4%, após intervenção em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indicam mudança com significado clínico na qualidade de vida (Jones et al. 1992) (Anexo 6).

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Este instrumento foi desenvolvido por Zigmond et al. (1983) para avaliar o nível de ansiedade e depressão e foi validado e adaptado para a cultura brasileira por Botega et al. (1995). É subdividido em duas subescalas - uma de ansiedade e outra de depressão - cada uma composta por 7 perguntas pontuadas de 0 a 3, com pontuação mínima de zero e máxima de 21 em cada subescala. Pontuação menor que 8 caracteriza

improvável ansiedade e depressão; entre 8 e 11, possível e entre 12 e 21, como provável (Anexo 7).

Teste de caminhada de seis minutos: O teste de caminhada de seis minutos (TC-6) foi realizado de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (Crapo et al. 2002). Os pacientes foram instruídos a caminhar o máximo possível durante seis minutos em um corredor de 30 metros, com chão devidamente demarcado. Durante a caminhada foi dado encorajamento verbal padronizado a cada paciente. Os pacientes puderam parar durante o teste, mas foram orientados para retomar a caminhada assim que se sentissem capazes. Após seis minutos, os pacientes foram instruídos a parar de andar e foi mensurada a distância total percorrida em seis minutos (DP6), em metros. Antes e após o teste foram obtidas a pressão arterial (PA), a SpO_2 , a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a percepção de dispneia e de fadiga nos membros inferiores segundo a escala de dez pontos de Borg (Borg et al. 2000): pontuação zero significa ausência de dispneia e esforço insignificante e pontuação dez significa dispneia e esforço exaustivo (Anexo 8). Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentaram $SpO_2 < 85\%$ durante o teste foram suplementados com oxigênio por meio de cateter nasal. Nestes casos, o fisioterapeuta caminhou ao lado do paciente levando o cilindro em carrinho portátil. Foram realizados dois testes e foi considerada distância do segundo teste.

Mediadores inflamatórios no sangue: o sangue colhido em tubo vacutainer de 10 ml com heparina, foi centrifugado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 1000 rpm durante 5 minutos e o plasma do topo dos tubos foi retirado e centrifugado novamente para a obtenção de plasma límpido. As amostras de 220 µl foram armazenadas em freezer à -80°C até a análise.

A dosagem de IL-6 foi realizada em duplicatas através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA), comercialmente disponíveis (BioSource International, Inc, CA, USA). Para as dosagens séricas, foram utilizados ELISA ultrassensíveis, com limites de detectabilidade de 0,16 a 10,0 pg/mL para IL-6 (Human IL 6 US - Cytoscreen). A sequência da dosagem das citocinas seguiu as recomendações da

empresa fornecedora dos kits. Resumidamente, esta técnica corresponde a ELISA tipo sanduíche, de fase sólida, em que as células da microplaca são cobertas por anticorpo específico para a citocina em questão. Amostras, controle e padrão são pipetados nestas células. Durante a primeira incubação, a citocina liga-se ao anticorpo imobilizado no local (captura). Após lavagem, anticorpo biotinilado específico para a citocina é adicionado. Durante a segunda incubação, este anticorpo liga-se à citocina capturada durante a primeira incubação. Após remoção do excesso do segundo anticorpo, a enzima estreptavidina-peroxidase é adicionada. Esta se liga ao anticorpo biotinilado para completar o sanduíche de quatro camadas. Após a terceira incubação e lavagem para remover toda a enzima não ligada, uma solução de substrato é adicionada, a qual age sobre a enzima ligada, para produzir cor. A intensidade deste produto colorido é diretamente proporcional à concentração da citocina presente na amostra original.

A PCR foi quantificada em duplicatas em kits ultrasensíveis da CardioPhase, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, USA. A sensibilidade do kit foi 0,007 mg/L. A técnica utilizada foi de imunonefelometria com a utilização do equipamento Dade Behring® (Behring Diagnostic Inc, Westwood MA). Este kit contém suspensão de partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal específico derivado de rato que se liga a PCR humana, formando aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. Avaliação foi feita comparando-se com a curva de referência obtida por calibração de pontos múltiplos através das diluições com N Standard reumatológico SL com N Diluente pertencente ao kit. Valores acima de 3,0 mg/mL foram considerados como risco aumentado de DAC (Buckley et al. 2009).

Precursor N-terminal do peptídeo natriurético cerebral Tipo-B (NT-proBNP): Foi analisado em laboratório externo, por eletroquimioluminescência, utilizando técnica em sanduíche. Neste, o antígeno da amostra (15 µL), um anticorpo monoclonal biotinilado específico anti-NT-proBNP e um anticorpo monoclonal específico anti-NT-proBNP marcado com complexo de rutênio reagem entre si e

formam um complexo sanduíche. Após a adição de micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina. A mistura da reação é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eletrodo. Os elementos não ligados são removidos com ProCell/ProCellM. A aplicação de corrente elétrica ao eletrodo induz emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador. Os resultados são determinados com base na curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de calibração de 2 pontos e na curva principal incluída no código de barras dos reagentes.

O valor limite de detecção do teste é de 5 pg/mL (0,6 pmol/L) e valor superior de 35000 pg/mL (4130 pmol/L). Os valores de referência para ambos os sexos, pacientes sem risco cardíaco, sintomas ou história clínica conhecida são:

< 45 anos: até 97,3 pg/mL

45 a 54 anos: até 121,0 g/mL

55 a 64 anos: até 198,0 pg/mL

65 a 74 anos: até 285,0 pg/mL

> 75 anos: até 526,0 pg/mL

Os valores de referência seguem o percentil 95%

Análise Estatística

A estatística descritiva dos dados estudados está apresentada por valores médios e desvios-padrão quando as variáveis contínuas apresentam distribuição normal e expressa em mediana e percentis 25 e 75 quando as variáveis apresentam distribuição não normal.

O teste ANOVA foi empregado para comparação das médias entre os três grupos quando a distribuição foi normal, seguida do teste de Tukey para as comparações de pares. O teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn foi empregado na comparação entre os três grupos para variáveis com distribuição não normal. Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram utilizados para analisar as associações entre as variáveis contínuas estudadas de

acordo com sua distribuição de normalidade. O teste de χ^2 foi utilizado para comparar proporções.

Análise de regressão linear múltipla robusta foi utilizada para avaliar os fatores associados aos marcadores inflamatórios e NT-proBNP. Foi realizada a curva de características operacionais (ROC) para determinar o ponto de corte do NT-proBNP com melhor sensibilidade e especificidade para discriminar a presença de DAC na amostra.

Os pacotes estatísticos utilizados foram SPSS versão 15.0 (Statistical Package for Social Science - IBM) e STATA 10.0 (STATA Corp., TX, USA).

Resultados

Entre os 95 pacientes avaliados, 5 apresentaram o diagnóstico de ambas as doenças. Assim, a prevalência de DAC no grupo de pacientes com DPOC foi de 10,4%, enquanto que, no grupo de pacientes com DAC, a prevalência de DPOC foi de 9,6%. Quando avaliamos os pacientes com DAC, separando-os por grupos, com história de tabagismo positiva ou negativa, a prevalência de DPOC foi de 17,2% no grupo com tabagismo positivo. Entre os pacientes com DAC que nunca fumaram, nenhum tinha diagnóstico de DPOC.

Os 95 pacientes foram separados por grupo de doenças, conforme diagnóstico clínico, para a realização das análises: grupo DPOC com 43 pacientes, grupo DAC com 47 pacientes e grupo de ambas as doenças (DPOC/DAC), com 5 pacientes. A Tabela 1 mostra as características gerais desta população e a comparação entre os grupos quanto a gênero, idade, peso, estatura, índice de massa do corpo (IMC) e índice de massa magra do corpo (IMMC). Gênero, idade e estatura não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Peso, IMC e IMMC foram significativamente maiores no grupo DAC, quando comparados ao grupo DPOC; entretanto, pacientes com ambas as doenças não diferiram dos demais grupos. Quando IMC foi categorizado, o grupo DAC apresentou maior proporção de indivíduos com sobrepeso e obesos ($p = 0,01$) que os demais grupos.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
Mulher (n,%)	12 (27,9%)	18 (38,3%)	3 (60%)	0,127
Idade (anos)	66,3 $\pm$ 9,2	66,8 $\pm$ 8,6	73,8 $\pm$ 4,6	0,097
Peso (kg)	66,0 (56,0-77,0) ^a	73,7 (67,5-83,0) ^b	66,0 (52,2-81,1) ^{ab}	0,009
Estatura (m)	1,66 (1,5-1,7)	1,66 (1,6-1,7)	1,57 (1,5-1,6)	0,114
IMC (kg/m²)	25,2 $\pm$ (21,4-28,9) ^a	27,5 $\pm$ (25,9-29,3) ^b	27,4 $\pm$ (20,9-31,4) ^{ab}	0,015
IMMC (kg/m²)	16,2 (14,4-18,2) ^a	20,2 (17,7-21,0) ^b	16,2 (13,8-18,9) ^{ab}	0,003

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). IMC: índice de massa do corpo. IMMC: índice de massa magra do corpo. Valor de p avaliado por ANOVA, seguido de teste de Tukey para variáveis de distribuição normal ou pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

O tabagismo ativo foi observado em 16 (37,2%) pacientes do grupo DPOC, em 3 (12,5%) pacientes do grupo DAC com antecedente de tabagismo positivo e em 1 (20%) paciente do grupo com ambas doenças. A carga tabágica foi significativamente maior nos grupos DPOC e com ambas as doenças, quando comparados ao grupo DAC ($p < 0,001$).

O pico de fluxo expiratório (PFE) foi significativamente menor nos grupos DPOC e DPOC/DAC quando comparado grupo DAC, mas os grupos com DPOC não apresentaram diferença significativa entre si ($p < 0,001$). Os grupos DPOC e ambas as doenças apresentaram valores significativamente menores de VEF₁, CVF e pressão arterial de oxigênio (PaO₂) quando comparados ao grupo DAC. De forma semelhante, a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) mostrou-se menor no grupo DPOC em comparação ao grupo DAC. A pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂) não apresentou diferença estatisticamente significante entre os três grupos (Tabela 2).

Tabela 2. História tabágica, espirometria e gases sanguíneos dos grupos DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
Tabagismo ativo (n, %)	16 (37,2)	3 (12,5)	1 (20)	0,002
Carga tabágica (maço x ano)	50,0 (24,5-87,0) ^a	0,0 (0,0-30,0) ^b	32,0 (19,7-115,5) ^a	< 0,001
PFE (L/min)	200 ± 73,7 ^a	406 ± 109,3 ^b	182 ± 81,6 ^a	< 0,001
VEF1 (L)	1,4 ± 0,7 ^a	2,6 ± 0,5 ^b	1,2 ± 0,5 ^a	< 0,001
VEF1 (%)	55,3 ± 23,4 ^a	97,9 ± 17,1 ^b	66,4 ± 29,8 ^a	< 0,001
CVF (L)	2,5 ± 1,0 ^a	3,2 ± 0,7 ^b	2,2 ± 0,5 ^a	0,003
CVF (%)	72,0 (61,0-96,0) ^a	92,0 (86,5-103,5) ^b	80,0 (70,0-108,0) ^{ab}	0,003
SaO2 (%)	95,0 (94,0-96,2) ^a	96,2 (95,7-97,1) ^b	93,9 (85,3-95,0) ^a	< 0,001
PaO2 (mmHg)	73,4 ± 13,6 ^a	79,7 ± 10,8 ^b	60,9 ± 12,0 ^a	0,001
PaCO2 (mmHg)	38,6 (34,8-42,1)	37,6 (33,2-39,9)	34,6 (30,8-46,0)	0,465

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). PFE: pico de fluxo expiratório; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; SaO₂: saturação arterial de oxigênio; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico. Valor de p avaliado por ANOVA, seguido de teste de Tukey para variáveis de distribuição normal ou pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significante.

As variáveis morfológicas avaliadas por ecocardiograma transtorácico estão descritas na Tabela 3. O tamanho do átrio esquerdo e a relação dos diâmetros do átrio esquerdo e aorta foram significativamente

maiores nos pacientes DAC e ambas as doenças quando comparados aos pacientes com DPOC. Ambos diâmetros do ventrículo esquerdo (VE) - sistólico e diastólico - foram maiores no grupo DAC quando comparados ao grupo DPOC. O diâmetro da aorta, a espessura do septo interventricular e a espessura relativa da parede posterior do VE não diferiram entre os grupos. A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi significativamente maior no grupo DAC em relação ao grupo com DPOC e, apesar de não termos encontrado diferença na comparação de grupos entre DPOC e ambas as doenças, o valor médio de MVE encontrado neste último é superior ao dos pacientes diagnosticados somente com DPOC. Quando corrigida pela superfície corpórea - índice de massa VE (IMVE) - o grupo com ambas as doenças apresentou valor superior aos demais grupos ($p < 0,001$). A espessura da parede posterior do VE foi maior no grupo DAC quando comparados ao grupo DPOC.

Tabela 3. Variáveis morfológicas ecocardiográficas dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
AE (mm)	39,0 (37,0-41,0) ^a	42,0 (41,0-45,0) ^b	43,3 (42,3-44,5) ^b	<0,001
Ao (mm)	32,0 (29,0-34,0)	32,5 (30,0-35,0)	32,5 (32,0-33,0)	0,537
AE/Ao	1,23 (1,16-1,31) ^a	1,34 (1,26-1,39) ^b	1,32 (1,30-1,35) ^b	0,001
VED (mm)	46,0 (45,0-47,2) ^a	49,0 (47,0-54,0) ^b	48,0 (47,2-48,7) ^{ab}	<0,001
VES (mm)	28,0 (26,0-29,0) ^a	30,0 (28,0-36,0) ^b	29,5 (28,3-30,0) ^{ab}	<0,001
SIVd (mm)	9,00 (9,00-10,0)	11,0 (9,00-12,0)	10,4 (9,20-11,0)	0,680
PPd (mm)	9,00 (8,00-10,0) ^a	11,0 (9,00-11,0) ^b	10,2 (9,13-11,0) ^{ab}	0,004
MVE (g)	139 (127-175) ^a	199 (154-229) ^b	190 (153-198) ^{ab}	<0,001
IMVE (g/m ²)	82,7 (78,6-95,6) ^a	100 (91,4-119) ^b	107 (102-110) ^c	<0,001
(2 PPd)/VED	0,40 (0,36-0,42)	0,44 (0,38-0,46)	0,42 (0,38-0,44)	0,384

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). AE: diâmetro do átrio esquerdo; Ao: diâmetro da aorta; AE/Ao: relação dos diâmetros do átrio esquerdo e aorta; SIVd: espessura diastólica do septo interventricular; MVE: massa do ventrículo esquerdo (VE); IMVE: índice de massa do VE; VES: diâmetro sistólico do VE; VED: diâmetro diastólico do VE; PPd: espessura diastólica da parede posterior do VE; (2 PPd)/VED: espessura relativa do VE. Valor de p avaliado pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

A função sistólica do VE, avaliada pelos métodos de Teichholz e Cubo, foi estatisticamente menor no grupo DAC em comparação ao grupo DPOC. A função diastólica do VE, avaliada pela relação E/A, mostrou que relação era < 1

em 93% dos pacientes com DPOC, 95% dos pacientes com DAC e em todos os pacientes com ambas as doenças e não apresentou diferença estatística entre os grupos. O TRIV foi significativamente maior no grupo DAC em comparação ao grupo DPOC. Não foram avaliadas, nos pacientes com ambas as doenças, as medidas de TDE e TRIV (Tabela 4).

Quando avaliada a relação entre a presença de aumento de IMVE e presença de disfunção diastólica do VE, não foi encontrada relação estatisticamente significativa ($p=0,08$), mas houve relação positiva com diagnóstico de DAC ($p=0,001$).

Tabela 4. Variáveis de função sistólica e diastólica dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
FE cubo (%)	77,0 (77,0-80,8) ^a	77,0 (68,8-78,0) ^b	77,5 (62,8-78,8) ^{ab}	0,01
FE Teichholz (%)	70,0 (69,0-72,8) ^a	69,0 (60,0-70,0) ^b	69,5 (49,0-70,8) ^{ab}	0,004
E/A	0,70 (0,70-0,80)	0,70 (0,70-0,80)	0,60 (0,50-0,75)	0,090
TDE (ms)*	258 (212-276)	280 (258-307)		0,065
TRIV (ms)*	112 (107-115)	120 (113-125)		0,001

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). FE: fração de ejeção; E/A: relação das velocidades das ondas E e A. Valor de p avaliado pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico. Valor de p avaliado por teste de Mann-Whitney. * TDE e TRIV: avaliados com n = 22 em cada grupo. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

Nenhum indivíduo deste estudo apresentou aumento do VD pelo método de avaliação empregado. A hipertensão pulmonar, estimada por ecocardiograma, estava presente em 35% dos pacientes com DPOC, 10,6% dos pacientes com DAC e em 40% dos pacientes com ambas as doenças.

Em relação a presença de comorbidades, hipertensão arterial sistêmica e depressão foram as doenças mais prevalentes no grupo DPOC; dislipidemia e diabetes no grupo DAC e no grupo com ambas as doenças prevaleceram dislipidemia e insuficiência cardíaca (Tabela 5).

Tabela 5. Comorbidades dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
Depressão (%)	17	0	40	0,002
Dislipidemia (%)	9	55	60	< 0,001
DM (%)	11	38	40	0,009
HAS (%)	31	19	40	0,320
IC (%)	0	25	60	< 0,001

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca. Valor de p avaliado por Kruskal-Wallis.

A avaliação dos componentes hematológicos mostrou que os valores de hemoglobina, hematócrito e neutrófilos diferiram entre os grupos de forma estatisticamente, mas não clinicamente, significativa. Em relação a avaliação bioquímica, não houve diferença estatisticamente significativa quanto a glicemia, ácido úrico e albumina. Os valores de colesterol total, LDL, assim como de HDL foram superiores no grupo DPOC em relação ao grupo DAC e o grupo com ambas as doenças se assemelhou aos demais (Tabela 6). Cabe ressaltar que todos os pacientes com diagnóstico prévio de dislipidemia usavam regularmente hipolipemiantes.

Tabela 6. Componentes hematológicos, concentrações bioquímicas e perfil lipídico dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
Hb (g/dL)	14,5 ± 1,2	14,0 ± 1,2	15,4 ± 1,7	0,026
Ht (%)	42,9 ± 3,6 ^a	40,5 ± 3,7 ^b	45,9 ± 4,7 ^a	0,001
Neutrófilos (x10³/mm³)	3,7 (3,2-4,9) ^a	3,3 (2,7-4,0) ^b	3,9 (1,9-5,7) ^{ab}	0,047
Linfócitos (x10³/mm³)	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,2	0,297
Glicemia (mg/dL)	88,5 (83,0-97,0)	92,0 (84,0-101,7)	97,0 (77,5-100)	0,418
Ácido úrico (mg/dL)	5,7 (4,3-6,8)	5,75 (4,3-7,1)	6,20 (4,9-6,9)	0,661
Albumina (g/dL)	4,04 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,1	0,362
Colesterol (mg/dL)	188 ± 26,3 ^a	155 ± 31,8 ^b	170 ± 20,3 ^{ab}	<0,001
LDL (mg/dL)	112 (103-128) ^a	79,8 (60,9-102) ^b	99,2 (79,2-140) ^{ab}	<0,001
HDL (mg/dL)	52,0 (41,2-60,0) ^a	45,5 (33,5-50,0) ^b	46,0 (38,0-59,0) ^{ab}	0,012
Triglicérides (mg/dL)	104,5 (78,2-136,2)	126,5 (86,2-171,2)	163,0 (79,5-190,5)	0,093

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade. Valor de p avaliado por ANOVA, seguido de teste de Tukey para variáveis de distribuição normal ou pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

A avaliação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD), no domínio depressão, mostrou-se maior nos grupos DPOC e de ambas as doenças, concordando com o fato de não termos encontrado pacientes com este diagnóstico no grupo DAC. Em relação ao estado geral de saúde, avaliado pelo SF-36, os grupos DPOC e de ambas as doenças apresentaram maior comprometimento que o grupo DAC nos domínios capacidade funcional e vitalidade. Nos domínios limitação aspecto físico e limitação de aspectos emocionais, o grupo DAC apresentou ausência de comprometimento, enquanto o grupo com ambas as doenças apresentou comprometimento máximo. Nos domínios, aspectos sociais e saúde mental o grupo DAC apresentou-se menos limitado que o grupo DPOC e, apesar de na comparação de pares o grupo de ambas as doenças não ter se apresentado diferente dos demais, os valores medianos foram bastante menores que os outros grupos (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação do estado geral de saúde dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
<u>HAD</u>				
Ansiedade	7,0 (2,0-11,0)	3,0 (1,0-7,0)	8,00 (1,5-11,5)	0,130
Depressão	5,0 (3,0-11,0) ^a	2,0 (0,0-4,0) ^b	6,0 (2,0-9,0) ^{ab}	0,001
<u>SF-36</u>				
Capacidade funcional	40,0 (25,0-60,0) ^a	85,0 (70,0-95,0) ^b	20,0 (12,5-42,5) ^a	<0,001
Limitação aspecto físico	100,0 (0,0-100,0) ^a	100,0 (100,0-100,0) ^b	0,0 (0,0-75,0) ^{ab}	0,002
Dor	62,0 (41,0-100,0)	74,0 (61,0-100,0)	31,0 (11,0-84,0)	0,066
Estado Geral de saúde	57,0 (42,0-82,0)	67,0 (52,0-77,0)	52,0 (31,0-81,0)	0,407
Vitalidade	60,0 (30,0-75,0) ^a	80,0 (70,0-95,0) ^b	35,0 (20,0-57,5) ^a	<0,001
Aspectos sociais	75,0 (38,0-100,0) ^a	100,0 (88,0-100,0) ^b	50,0 (25,0-81,5) ^{ab}	<0,001
Limitação aspectos emocionais	33,0 (0,0-100,0) ^a	100,0 (100,0-100,0) ^b	0,0 (0,0-100,0) ^{ab}	<0,001
Saúde mental	64,0 (28,0-80,0) ^a	88,0 (68,0-92,0) ^b	28,0 (18,0-74,0) ^{ab}	<0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey*. Valor de p avaliado por ANOVA, seguido de teste de Tukey para variáveis de distribuição normal ou pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

O SGRQ foi aplicado apenas nos pacientes com DPOC (associada ou não a DAC) e não houve diferença estatística em nenhum dos domínios do questionário.

A percepção de dispneia, avaliada tanto pelo BDI como pelo mMRC, mostrou-se menor no grupo DAC. Na avaliação da capacidade funcional de exercício, avaliada pela DP6, a média do grupo de ambas as doenças foi menor que a dos demais grupos, mas a comparação múltipla de pares não identificou quais grupos são diferentes entre si. (Tabela 8).

Tabela 8. Capacidade funcional de exercício e intensidade de dispneia dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
DP6 (m)	398 ± 115	449 ± 83,5	361 ± 84,4	0,029
BDI	6,0 (3,0-8,0) ^a	10,0 (9,0-12,0) ^b	4,0 (1,5-8,0) ^{ab}	< 0,001
mMRC	2,0 (1,0-2,0) ^a	1,0 (0,0-1,0) ^b	3,00 (1,5-3,5) ^{ab}	< 0,001

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 25 - quartil 75). DP6: distância percorrida em 6 minutos; BDI: índice de dispneia basal; mMRC: *Medical Research Council* modificado. Valor de p avaliado por ANOVA, seguido de teste de Tukey para variáveis de distribuição normal ou pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn para variáveis não paramétricas. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

A Tabela 9 mostra que o estado de inflamação avaliado pela dosagem de PCR foi estatisticamente diferente entre os grupos, com valor mediano reduzido no grupo DAC; a comparação múltipla de pares não foi capaz de identificar quais grupos são diferentes entre si. Não houve diferença significativa na avaliação da IL-6.

Tabela 9. Concentração sérica de PCR e IL-6 nos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 43)	DAC (n = 47)	DPOC/DAC (n = 5)	p
PCR (mg/L)	2,7 (1,3-7,9)	1,2 (0,5-2,4)	3,0 (1,5-4,3)	0,020
IL-6 (mg/L)	2,5 (1,9-4,3)	2,7 (1,7-4,3)	4,1 (1,3-5,2)	0,775

Valores expressos como mediana (quartil 25 - quartil 75). PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina 6. Valor de p avaliado pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn.

A concentração sérica de NT-proBNP foi superior no grupo de ambas as doenças, quando comparado ao grupo DPOC, mas sem diferença significativa quando comparado ao grupo DAC. O NT-proBNP foi dosado em apenas 26 dos pacientes com DAC (Tabela 10).

Tabela 10. Concentração sérica de NT-proBNP dos pacientes com DPOC, DAC e ambas as doenças.

	DPOC (n = 41)	DAC (n = 26)	DPOC/DAC (n = 5)	p
NT-proBNP (pg/mL)	99,0 (62,6-162,6) ^a	189,5 (95,0-407,5) ^{ab}	282,3 (113,3-935,2) ^b	0,004

Valores expressos como mediana (quartil 25 - quartil 75). NT-proBNP: Precursor N-terminal do peptídeo natriurético cerebral Tipo-B. Valor de p avaliado pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn. Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa.

Análise de Correlação

A Tabela 11 mostra que a DP6 se correlacionou negativamente com idade, estado inflamatório (PCR e IL-6), fração de ejeção e com diagnóstico prévio de depressão. Houve correlação positiva com dados morfológicos cardíacos, parâmetros respiratórios e domínio capacidade funcional avaliado no SF-36 (Tabela 11).

Tabela 11. Associação entre distância percorrida de 6 minutos e idade, mediadores inflamatórios, parâmetros ecocardiográficos e respiratórios, depressão e estado geral de saúde.

Variáveis	R	p
PCR (mg/mL)	- 0,38	<0,001
IL-6 (mg/mL)	- 0,26	0,010
Idade (anos)	- 0,49	<0,001
MVE (g)	0,27	0,008
VED (mm)	0,35	<0,001
VES (mm)	0,31	0,002
FE Teichholz (%)	- 0,26	0,012
CVF (L)	0,54	<0,001
VEF ₁ (L)	0,54	<0,001
PaO ₂ (mmHg)	0,22	0,034
Depressão	- 0,23	0,025
Capacidade funcional, SF-36	0,49	<0,001

PCR: proteína-C reativa; IL-6: interleucina 6; MVE: massa do ventrículo esquerdo; VED: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey*.

A concentração sérica de PCR apresentou associação negativa com capacidade de exercício (DP6), VEF₁, intensidade de dispneia (BDI e mMRC) e estado geral de saúde (SF-36). Houve associação positiva com a carga tabágica (Tabela 12).

Tabela 12. Associação entre PCR e VEF₁, capacidade funcional de exercício, carga tabágica, percepção de dispneia e estado geral de saúde.

Variáveis	R	p
VEF ₁ (L)	-0,22	0,031
DP6 (m)	-0,38	<0,001
Carga tabágica (maço x ano)	0,28	0,005
BDI	-0,26	0,012
MMRC	0,21	0,040
Capacidade funcional, SF-36	-0,29	0,005
Vitalidade, SF-36	-0,25	0,015
Aspectos sociais, SF-36	-0,36	0,047
Limite aspectos emocionais, SF-36	-0,36	<0,001

IL-6: interleucina 6; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; DP6': distância percorrida em 6 minutos; BDI: índice basal de dispneia; MMRC: *Medical Research Council* modificado; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey*.

A IL-6 apresentou correlação positiva com idade e negativa com capacidade funcional, tanto avaliada pelo SF-36, como pela DP6 (Tabela 13).

Tabela 13. Associação entre Interleucina-6 e idade, estado geral de saúde e capacidade funcional de exercício (DP6).

Variáveis	R	p
Idade (anos)	0,20	0,048
Capacidade funcional, SF-36	-0,22	0,033
DP6 (m)	-0,26	0,010

SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey*; DP6': distância percorrida em 6 minutos.

O NT-proBNP correlacionou-se positivamente com diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. Correlacionou-se positivamente também, com o diâmetro do átrio esquerdo, índice de massa do ventrículo esquerdo e com parâmetros respiratórios (VEF₁ e CVF). A correlação foi negativa com IMC e IMMC.

Tabela 14. Associação entre NT-proBNP e variáveis ecocardiográficas e espirométricas, idade e IMC.

Variáveis	R	p
AE (mm)	0,30	0,01
VED (mm)	0,25	0,032
IMVE (g/m ²)	0,32	0,006
CVF (%)	0,31	0,008
VEF ₁ (%)	0,33	0,004
Idade (anos)	0,22	0,055
IMC (kg/m ²)	-0,33	0,004
IMMC (kg.m ⁻²)	-0,39	0,009

AE: diâmetro do átrio esquerdo; VED: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do VE
CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo.

Análise de Regressão

Foram realizadas análises de regressão linear robusta para avaliar as relações entre o estado inflamatório sistêmico e estado geral de saúde, percepção de dispneia e capacidade funcional de exercício. As variáveis foram escolhidas considerando a relevância clínica e os resultados das análises univariadas.

Para todos os modelos, exceto para NT-proBNP, foram utilizados como variáveis independentes a presença de doença coronariana, a concentração sérica da IL-6, os valores de VEF₁ e BDI, bem como a presença de tabagismo ativo.

A análise de regressão linear para a DP6 mostrou correlação positiva com o VEF₁ e negativa com a concentração sérica de IL-6 (Tabela 15). As Tabelas 16 e 17 mostram que os indivíduos que apresentam menor percepção da dispneia também apresentam maiores pontuações nos domínios capacidade funcional e vitalidade, ambos do SF-36. O domínio capacidade funcional ainda se correlacionou positivamente com o VEF₁ e, negativamente com a concentração sérica da IL-6 (Tabela 16).

Tabela 15. Regressão linear robusta para DP6’.

Variável dependente	Variáveis	Coeficiente (95% IC)	p
DP6 (R² = 0,23)	DAC	-31,8 (-99,0; 35,3)	0,348
	IL-6 (mg/mL)	-7,80 (-13,1; -2,43)	0,005
	VEF ₁ (%)	1,08 (0,04; 2,12)	0,042
	BDI	7,20 (-0,43; 14,8)	0,064
	Tabagismo ativo	-14,9 (-68,6; 38,7)	0,582

DAC: Doença arterial coronariana; IL-6: interleucina-6; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; BDI: índice basal de dispneia.

Tabela 16. Regressão linear robusta para o domínio capacidade funcional, SF-36.

Variável dependente	Variáveis	Coeficiente (95% IC)	p
Capacidade funcional, SF-36 (R²= 0,54)	VEF ₁ (%)	0,35 (0,06; 0,64)	0,018
	IL-6 (mg/mL)	-1,60 (-3,19; -0,009)	0,049
	DAC	-7,25 (-22,2; 7,78)	0,340
	Tabagismo ativo	-0,76 (-12,1; 10,6)	0,894
	BDI	4,92 (3,40; 6,43)	<0,001

SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey*; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; IL-6: interleucina-6; DAC: doença arterial coronariana; BDI: índice basal de dispneia.

Tabela 17. Regressão linear robusta para o domínio vitalidade, SF-36.

Variável dependente	Variáveis	Coeficiente (95% IC)	p
Vitalidade, SF-36 (R²= 0,44)	VEF ₁ (%)	-0,12 (-0,38; 0,13)	0,339
	IL-6 (mg/mL)	-0,71 (-1,89; 0,46)	0,229
	DAC	7,07 (-5,15; 19,3)	0,254
	Tabagismo ativo	-10,2 (-21,8; 1,36)	0,083
	BDI	4,96 (3,08; 6,84)	<0,001

SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey*; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; IL-6: interleucina-6; DAC: doença arterial coronariana; BDI: índice basal de dispneia.

A análise de regressão linear para os mediadores inflamatórios - PCR e IL-6 - estão demonstradas nas Tabelas 18 e 19. Ambos mediadores se correlacionaram negativamente com a DP6.

Tabela 18. Regressão linear robusta para PCR.

Variável dependente	Variáveis	Coeficiente (95% IC)	p
PCR ($R^2 = 0,05$)	DAC	0,01 (-2,89; 2,92)	0,992
	Tabagismo ativo	1,29 (-1,49; 4,09)	0,359
	DP6 (m)	-0,01 (-0,01; -0,001)	0,025
	BDI	-0,17 (-0,78; 0,42)	0,786
	VEF ₁ (L)	0,01 (-0,08; 0,10)	0,811

DAC: doença arterial coronariana; DP6: distância percorrida em 6 minutos; BDI: índice basal de dispneia; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo.

Tabela 19. Regressão linear robusta para IL-6.

Variável dependente	Variáveis	Coeficiente (95% IC)	p
IL-6 ($R^2=0,08$)	VEF ₁ (L)	0,01 (-0,29; 0,05)	0,546
	DP6 (m)	-0,008 (-0,01; -0,001)	0,018
	DAC	-0,02 (-1,95; 1,90)	0,978
	Tabagismo ativo	-0,10 (-1,60; 1,401)	0,892
	BDI	-0,08 (-0,32; 0,16)	0,503

VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; DP6: distância percorrida em 6 minutos; DAC: doença arterial coronariana BDI: índice basal de dispneia.

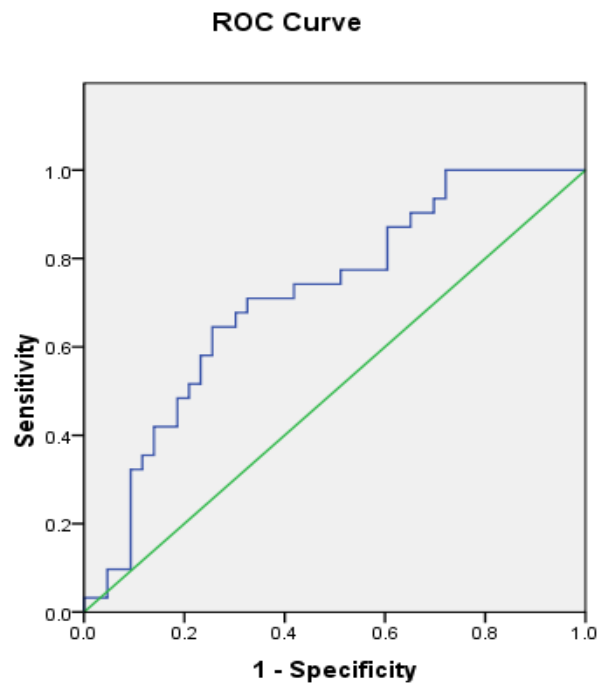
Para avaliação dos preditores do NT-proBNP foram utilizadas como variáveis independentes a idade, o gênero masculino, fração de ejeção pelo método de Teichholz, concentração sérica de IL-6, os valores de VEF₁, DP6, presença de doença coronariana, IMC e o índice de massa do ventrículo esquerdo. Houve, apenas, correlação positiva com idade e negativa com IMC.

Tabela 20. Regressão linear para NT-proBNP.

Variável dependente	Variáveis	Coeficiente (95% IC)	p
NT-proBNP ($R^2 = 0,36$)	Idade (anos)	7,17 (0,82; 13,52)	0,027
	Gênero masculino	-26,4 (-148; 95,8)	0,667
	FE Teichholz (%)	-3,47 (-11,3; 4,39)	0,381
	IL-6 (mg/mL)	4,64 (-14,7; 24,0)	0,635
	VEF ₁ (L)	1,46 (-1,36; 4,30)	0,305
	DP6 (m)	0,05 (-0,43; 0,53)	0,829
	DAC	57,2 (-59,0; 173)	0,329
	IMC (kg/m ²)	-16,9 (-25,8; -7,98)	<0,001
	IMVE (g/m ²)	1,26 (-1,04; 3,56)	0,278

FE: fração de ejeção; IL-6: interleucina-6; VEF₁: Volume expiratório forçado do primeiro segundo; IMC: índice de massa do corpo; DP6: distância percorrida em 6 minutos; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa do corpo; IMVE: índice de massa do VE.

Foram avaliadas, através de curva ROC, a sensibilidade e especificidade dos valores de NT-proBNP para detecção de DAC. A área sobre a curva foi de 0,71 ($p = 0,002$; IC 95% 0,597-0,832). Foi detectado ponto de corte 83,4 pg/mL. A sensibilidade foi de 87,1%, a especificidade de 40%, valor preditivo positivo de 53% e valor preditivo negativo de 43%.



Discussão

O presente trabalho avaliou a prevalência da associação de DPOC e DAC. Avaliamos também a presença de comorbidades e outros fatores de risco comuns para as duas doenças, a qualidade de vida, a intensidade de dispneia, as alterações ecocardiográficas, a capacidade funcional de exercício e a inflamação sistêmica. Identificamos prevalência da associação DPOC e DAC no conjunto total da população estudada similar aos menores valores descritos na literatura (Roversi et al. 2014). Além disso, observamos diferenças na prevalência das comorbidades, do tabagismo, do comprometimento da qualidade de vida, da dispneia, das alterações ecocardiográficas, da capacidade funcional de exercício e da inflamação entre os grupos estudados.

Revisão recente mostrou que a prevalência de DAC em indivíduos com DPOC varia bastante entre os estudos, de 4,7%, quando avaliados pacientes com DPOC atendidos por grupos de medicina de família, até 59% quando avaliados pacientes com doença pulmonar avançada (Roversi et al. 2014). A prevalência encontrada em nosso estudo (10,4%) é similar à encontrada por Schenell et al. (2012) de 12,7%, um estudo populacional. No estudo de Agusti et al. (2010), foi avaliada apenas a prevalência de IAM, que foi de 9%. Neste estudo, diagnóstico de DPOC foi confirmado por espirometria, porém, o diagnóstico de DAC era autorreportado pelos indivíduos participantes. No estudo de Schenell et al. (2012), tanto diagnóstico de DPOC como de DAC foram autorreportados pelos participantes. Em nosso estudo, ambas as doenças foram confirmadas por exames complementares, o que, em nossa opinião, diminuiu a chance de erros diagnósticos e, portanto, diminuiu a chance de erro de prevalência. O estudo de Patel et al. (2012), que como o nosso, avaliou indivíduos com ambos diagnósticos confirmados, encontrou 16,5% de DAC em pacientes com DPOC, porém este não era um estudo populacional.

O presente estudo teve também como objetivo, avaliar a presença de DPOC em indivíduos com diagnóstico primário de DAC. Para isto, foram incluídos pacientes com DAC fumantes/ex-fumantes e pacientes que nunca fumaram. Embora a prevalência de DPOC nos pacientes com DAC tenha sido de 9,6%, não identificamos a doença em pacientes que nunca fumaram e, entre os fumantes, a prevalência de DPOC foi de 17,2%. Estudos que avaliaram pacientes com DAC e

que buscaram a prevalência de DPOC nesta população são escassos. Soriano et al. (2010) avaliaram a presença de obstrução ($VEF_1/CVF < 0,70$) em 450 indivíduos da comunidade sem DCV, 52 indivíduos da comunidade com DCV e 119 indivíduos, acompanhados em serviço terciário, com DAC. Os autores identificaram prevalência de obstrução, de 17,5%, 19,2%, e 33,6%, respectivamente. Neste estudo, a prevalência de DPOC encontrada na comunidade, independente da presença de DCV, foi a esperada para população geral, que é de 10-20% (WHO, 2015). A prevalência de DPOC em nosso estudo, quando comparada à encontrada no grupo de pacientes com DAC do estudo de Soriano et al. (2010), é bastante inferior. Izquierdo et al. (2010) avaliaram 204 pacientes com DAC e encontraram 24,1% de indivíduos com DPOC, valor também superior ao encontrado em nossa amostra. Acreditamos que esta diferença se deva à diferença das prevalências de tabagismo. Em nosso estudo, metade dos pacientes com DAC eram não tabagistas, enquanto que, nos estudos de Soriano et al. (2010) e de Izquierdo et al. (2010), a prevalência de tabagismo foi de 73%.

O tabagismo é o principal fator de risco em comum para DPOC e DAC e, no presente estudo, a prevalência deste diferiu daquela esperada na literatura para os três grupos. História tabágica positiva foi critério de inclusão dos grupos com DPOC, portanto, a prevalência de foi de 100%. Na literatura, o estudo PLATINO (López Varela et al. 2013), estudo transversal e multicêntrico, encontrou prevalência de tabagismo de 68,5% nos pacientes com diagnóstico de DPOC; Schenell et al. (2012) encontraram prevalência de 52,1%.

O INTERHEART (Yussuf et al. 2004) avaliou os principais fatores de risco associados ao IAM e encontrou prevalência de tabagismo de 65,2% em 12.462 casos. No Brasil, estudo realizado com 710 pacientes com DAC, mostrou que o tabagismo estava presente em 60,3% (Brasil et al. 2013). Esses valores diferem bastante da prevalência de tabagismo do grupo DAC de nossa amostra, mas é importante ressaltar que, para o estudo do qual os dados foram retirados, metade dos indivíduos deveria ser não tabagista. Assim, acreditamos que, para nosso estudo, esse fator alterou a real prevalência de tabagismo na população e pode ser considerado viés de seleção.

Os pacientes com DPOC apresentaram prevalência maior de tabagismo ativo que os demais grupos, em taxa similar a descrita na literatura (Patel et al. 2012, López Varela et al. 2013, Miller et al. 2013). Foi identificado apenas um estudo que avaliou pacientes com ambas as doenças, com porcentagem bastante superior de tabagistas ativos em relação ao presente estudo (Patel et al. 2012).

Em relação às comorbidades, o grupo DPOC, apresentou maior prevalência de HAS e depressão; o grupo DAC, dislipidemia, DM e o grupo com ambas as doenças IC e dislipidemia. É importante notar que, nos pacientes com ambas as doenças, as prevalências de dislipidemia, HAS, DM e depressão ficaram acima de 40%, o que confirma que a associação da DPOC e DAC aumenta a chance de diagnóstico de doenças crônicas. Em nosso estudo, no grupo DPOC, 100% dos pacientes tinham tabagismo como fator de risco para DAC e 30% tinham, pelo menos, dois fatores de risco - tabagismo e HAS.

Estudos recentes mostram que a presença de comorbidades é a regra em pacientes com DPOC e que as prevalências de HAS, DM e depressão são maiores neste grupo do que as esperadas para a população geral (WHO 2015, Schenell et al. 2012, Pumar et al. 2014). Vanfletern et al. (2013) mostraram que 98% dos pacientes com DPOC apresentam ao menos uma comorbidade e, aproximadamente metade dos indivíduos, quatro ou mais. A prevalência de HAS, DM e depressão, em pacientes com DPOC, varia entre os estudos e as prevalências destas comorbidades, em nossa amostra, estão de acordo com a literatura (Schenell et al 2012, López Varela et al. 2013, Vanflateren et al. 2013, Pumar et al. 2014).

A prevalência de comorbidades em pacientes com DAC também é variável. Enquanto a prevalência de HAS no grupo DAC foi de 19%, a literatura mostra prevalência bastante superior, variando de 37 a 95,6% entre os estudos (Yusuf et al. 2004, Francis et al. 2009, Brasil et al. 2013). Em relação DM e dislipidemia, encontramos prevalência similar às descritas na literatura (Brasil et al. 2013, Yusuf et al. 2004). A maior disparidade entre prevalências de comorbidades em nosso estudo, ocorreu em relação à depressão no grupo DAC.

Não encontramos nenhum paciente com depressão, enquanto que a literatura descreve até 20% prevalência nesse grupo de pacientes (Dieckens et al. 2012).

Patel et al. (2012) avaliaram pacientes com ambas as doenças, mostrou que as prevalências de DM e dislipidemia foram muito inferiores às nossas, enquanto que a prevalência de HAS foi superior. Essa diferença pode relacionar-se ao local de recrutamento de pacientes; serviço terciário tende a receber pacientes mais graves e com maior número de comorbidades. Em um outro estudo, pacientes com DAC e obstrução ao fluxo aéreo associadas apresentaram maior prevalência de DM e HAS quando comparados aos grupos com apenas um dos diagnósticos; mas é importante ressaltar que o diagnóstico de obstrução não era compatível com o diagnóstico de DPOC (Francis et al. 2009).

Em relação aos achados laboratoriais, identificamos que os pacientes com DAC apresentaram concentração sérica de colesterol total e LDL menor que os pacientes com DPOC. Consensos nacionais e internacionais recomendam o controle rigoroso do perfil lipídico nos pacientes sabidamente coronariopatas ou com risco cardiovascular aumentado (Simão et al. 2013, Perk et al. 2012). Desta forma, acreditamos que os achados destes valores estejam relacionados ao conhecimento prévio da DAC e utilização de fármacos para redução do risco destes pacientes. Por outro lado, os pacientes com DPOC apresentaram concentração sérica maior de HDL em relação ao grupo DAC. No presente estudo não foi avaliada a frequência de atividade física, que poderia estar relacionado à diferença dos valores de HDL.

A qualidade de vida, avaliada pelo SF-36, mostrou que pacientes com DPOC apresentaram maior comprometimento que pacientes com DAC tanto nos domínios que compõem aspectos físicos, como nos domínios do aspecto mental. Análise de regressão identificou que menor percepção da dispneia se relacionou com melhor qualidade de vida.

A dispneia tem impacto negativo na qualidade de vida tanto em paciente com DPOC como DAC. Em 2013, estudo populacional que comparou pacientes com DPOC à população geral mostrou que a dispneia impactou negativamente ambos os domínios do SF-36, mas principalmente o mental (Janson et al. 2013). Tsiligianni et al. (2011), em metáanálise, encontraram que

dispneia e sintomas de ansiedade/depressão foram os fatores que mais influenciaram negativamente a qualidade de vida de pacientes com DPOC. De forma semelhante, Arnold et al. (2009) perceberam que quanto maior o grau de dispneia, menor qualidade de vida nos pacientes, após quadro de IAM e, que o impacto da dispneia foi ainda maior que a presença de sintomas de angina nesta população.

A literatura também mostra importante relação da presença concomitante de depressão e pior qualidade de vida em pacientes com DAC (Höfer et al. 2006, Dieckens et al. 2012). Höfer et al. (2006) avaliaram 277 pacientes com DAC e encontraram que, mesmo após tratamento da doença coronariana e melhora dos sintomas anginosos, sintomas de ansiedade ou depressão foram os maiores determinantes da baixa qualidade de vida neste grupo. Em nossa amostra, os pacientes com DAC apresentaram menor intensidade de dispneia em relação aos pacientes com DPOC, e este fator, além da ausência de depressão nos pacientes com DAC podem ter sido determinantes para esta diferença na qualidade de vida entre esses grupos.

Patel et al. (2012) compararam pacientes com DPOC com e sem DAC associada. A avaliação da qualidade de vida foi realizada pelo SGRQ e os pacientes com ambas as doenças apresentaram pior qualidade de vida. Em nosso estudo, o SGRQ não apresentou diferença significativa entre pacientes com DPOC e ambas as doenças e, não foi aplicado nos indivíduos somente com DAC. Os pacientes do grupo com ambas as doenças apresentaram medianas menores que os demais grupos em todos os domínios do SF-36, porém os testes não foram capazes de demonstrar diferença deste entre os demais grupos, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes neste grupo. Esses achados sugerem que a presença concomitante de DPOC e DAC leva a pior qualidade de vida.

A morfologia cardíaca, avaliada pelo ecocardiograma, mostrou que pacientes com comprometimento coronariano apresentaram aumento do AE e da relação AE/Ao quando comparados aos pacientes com DPOC. Em relação ao VED, VES e PPd, o grupo DAC apresentou maiores valores comparados ao grupo DPOC. Essas alterações são algumas das descritas como decorrentes do processo de remodelamento cardíaco, definido como alterações moleculares, celulares e

intersticiais, que se manifestam clinicamente por alterações no tamanho, forma e função das câmaras cardíacas, que ocorre em decorrência de agressões ao miócitos, entre elas a isquemia miocárdica (Cohn et al. 2000).

O IMVE diferiu significativamente entre os três grupos, sendo maior naqueles com ambas as doenças. Este índice está relacionado com presença de hipertrofia cardíaca e, esta pode se relacionar com presença de disfunção diastólica do VE ou com IC de fração de ejeção preservada. São várias as condições patológicas que levam a hipertrofia cardíaca: a hipertensão arterial é considerada a principal, mas obesidade, doenças valvares, doença isquêmica cardíaca (Hill et al 2008) e tabagismo (Minicucci et al. 2012) também são fatores de risco. Em nossa população, somente o diagnóstico de DAC associou-se ao aumento do IMVE. No estudo de Hwang et al. (2014), pacientes com IC com fração de ejeção preservada de causa isquêmica apresentaram maior IMVE quando comparados aos com IC de outras causas, mas após ajuste para idade e gênero não foi mais identificada significância estatística. A maioria de nossos pacientes, independentemente do grupo, apresentaram disfunção diastólica e isso não se correlacionou com o IMVE em nossa população. Sabit et al. (2010), mostraram que, quando comparados a controles, pacientes com DPOC apresentaram disfunção diastólica do VE significativamente maior, mas isso também não se correlacionou com o IMVE ou com qualquer diagnóstico prévio de doença cardiovascular, sendo feita a hipótese de que essa alteração decorreria do enchimento inadequado do VE devido à hiperinsuflação presente nos indivíduos com DPOC.

O NT-proBNP tem capacidade de identificar disfunção ventricular, independente da etiologia e, assim, poder ser um bom exame para *screening* em população de risco (Sullivan et al. 2005). Isso, por ser secretado pelos miócitos ventriculares em resposta a distensão e consequente aumento na tensão da parede ventricular (Morrow et al. 2007, Di Angelantonio et al. 2009). A tensão na parede do ventrículo relaciona-se diretamente com o diâmetro da câmara e pressão transmural e inversamente com a espessura da parede ventricular. Assim, o aumento de diâmetro e de pressão decorrente do remodelamento cardíaco que ocorrem nos episódios de isquemia cardíaca aguda podem contribuir para o

aumento na secreção do NT-proBNP (Morrow et al. 2007). Pacientes com DAC, mesmo em fase estável e sem sintomas de IC, apresentam concentrações séricas elevadas de BNP e/ou NT-proBNP e, uma das hipóteses para isso, seria a ocorrência de episódios de isquemia silenciosa ou induzível ao esforço (Sullivan et al. 2005). Bibbins-Domingo et al. (2003) avaliaram as concentrações séricas de BNP pré e pós teste de esforço em esteira de 355 pacientes com DAC estável. Nesse estudo, os indivíduos que se encontravam no maior quartil das concentrações de BNP apresentaram risco dobrado de isquemia induzível quando comparados ao quartil mais baixo (risco relativo ajustado 2.0; 95% CI, 1.2 a 2.6; $p=0.008$), independente da função ventricular avaliada por ecocardiograma.

A maioria dos estudos que avaliaram NT-proBNP em DPOC buscaram identificar hipertensão pulmonar ou insuficiência cardíaca oculta na doença estável. Hipertensão pulmonar secundária e cor pulmonale são importantes causas de mortalidade e piora de prognóstico em pacientes com DPOC, e sua detecção precoce poderia ser de grande valia (Chi et al. 2012). O aumento de NT-proBNP associado ao *cor pulmonale* em pacientes com DPOC decorreria da distensão da parede ventricular direita (Chi et al. 2012; Andersen et al. 2012). Estudo que avaliou 117 pacientes com DPOC estável mostrou que apenas 14% dos pacientes apresentavam hipertensão pulmonar avaliada pelo ecocardiograma e que concentrações séricas de NT-proBNP menores que 95 ng/l, com valor preditivo negativo de 100 (95% IC: 89-100%), poderiam excluir sinais de hipertensão pulmonar nesses pacientes (Andersen et al. 2012). Em nossa amostra, os pacientes não apresentaram sinais de cor pulmonale e não encontramos relação entre a presença de hipertensão pulmonar e os valores de NT-proBNP. Porém, é muito importante ressaltar que o método empregado para determinação da hipertensão pulmonar não foi o mais adequado e aceito na literatura (Lawrence et al. 2010) e as reais proporções desta alteração em nossa amostra são desconhecidas.

Desde que pacientes com DAC e DPOC podem apresentar concentrações séricas elevadas de NT-proBNP, mesmo na fase estável das doenças, poderíamos supor que a associação destas levaria ao achado de concentrações ainda maiores nos portadores de ambas. Apenas um estudo avaliou a associação

de DPOC/DAC e os valores de NT-proBNP; neste, os pacientes com ambas as doenças apresentou maior concentração sérica de NT-proBNP quando comparados aos indivíduos com DPOC [38 (15-107) vs 12 (6-21) pg/mL, $p=0,004$]. Não encontramos estudos que comparassem grupo de ambas as doenças com pacientes com diagnóstico de DAC apenas. Em nossa amostra, os pacientes com ambas as doenças apresentaram maior concentração sérica de NT-proBNP quando comparados aos indivíduos com apenas DPOC, de acordo com o achado de Patel et al. (2012). O grupo com ambas as doenças apresentou mediana bastante superior ao grupo DAC, mas sem diferença estatística e, mais uma vez, o tamanho da amostra pode ter influenciado esse resultado.

Em nosso estudo, houve correlação positiva entre as concentrações séricas do NT-proBNP e o tamanho das câmaras cardíacas esquerdas e com IMVE, porém a associação não foi confirmada na análise de regressão. Esta mostrou, apenas, associação positiva entre os valores de NT-proBNP com idade e negativa com o IMC. Ambas associações já foram descritas na literatura (Krim et al. 2012, Madamanchi et al. 2014). Os valores de NT-proBNP são sabidamente influenciados pela idade - idosos saudáveis apresentam maiores valores séricos do peptídeo quando comparados a controles mais jovens e vários são os fatores relacionados ao envelhecimento que contribuem para isso, tais como aumento de fibrose e consequente diminuição da complacência ventricular, diminuição da taxa de filtração glomerular entre outros (Krim et al. 2012). A causa da relação inversa entre NT-proBNP e IMC ainda não está bem estabelecida na literatura, mas sugere-se que indivíduos obesos apresentam maior *clearance* do peptídeo, pois os adipócitos possuem maior expressão de receptores clareadores de peptídeos natriuréticos (NPR-C) e, também apresentam maior taxa de filtração glomerular que indivíduos não obesos (Madamanchi et al. 2014).

Por meio da construção de curva ROC, procuramos detectar um ponto de corte para diagnóstico de DAC na amostra. O valor encontrado foi de 83,4 pg/mL, porém as baixas sensibilidade e especificidade e valores preditivos negativo e positivo também baixos, não nos permitem dizer que este seria um bom exame de *screening* para DAC nesta população.

Tanto pacientes com DAC quanto com DPOC apresentam comprometimento da DP6 (Holland et al. 2010, Gremeaux et al. 2011) e, assim, espera-se que pacientes que apresentem ambas as doenças apresentem comprometimento ainda maior. Patel et al. (2012) mostraram que os indivíduos com ambas as doenças apresentaram DP6 significativamente menor quando comparados aos pacientes com apenas DPOC (225 ± 89 m vs 317 ± 85 m, $p = 0,002$). Não encontramos estudo que comparassem ambas as doenças com DAC.

Em nossa amostra, os pacientes com ambas as doenças apresentaram média da DP6 bastante inferior aos dos demais grupos, porém a comparação de pares não identificou quais grupos são diferentes entre si. Calculamos a diferença das médias entre os grupos; encontramos valor de 37 m entre DPOC e ambas as doenças e, 88 m entre DAC e ambas as doenças. Se compararmos esses valores com a diferença mínima clinicamente significante (DCMS) - que é definida como a menor diferença percebida como importante, tanto para melhor como para pior, que pode levar o clínico a considerar mudanças na terapêutica do paciente - descritas na literatura para DPOC e DAC, podemos dizer que o grupo com ambas as doenças apresenta capacidade funcional de exercício reduzida. Isso porque, para DP6, coincidentemente, tanto para DPOC (Holland et al. 2010), como para DAC (Gremeaux et al. 2011), o valor descrito na literatura da DCMS para DP6 é de 25 m. Além disso, calculamos, a partir dessa diferença e do desvio padrão, o poder da amostra para tal afirmação, que foi de 80%.

Na análise univariada, encontramos associação positiva entre a DP6 e VEF_1 , confirmada na regressão. Tal achado está de acordo com estudo Spruit et al. (2010), que avaliou os determinantes de baixa DP6 em indivíduos com DPOC e encontrou que o estágio GOLD (segundo VEF_1) foi um dos preditores de baixa DP6; pacientes classificados como estágio GOLD IV apresentaram chance quase 2 vezes maior de caminhar menos quando comparados ao estágio II. Neste estudo, assim como no nosso, não foi encontrada relação entre baixa capacidade funcional e a presença concomitante de DAC. Encontramos ainda associação positiva com VED, VES e MVE e tal fato não encontra justificativa na literatura; acreditamos que, por esses valores terem sido maiores no grupo DAC e este grupo ter caminhado mais, possa ter ocorrido essa associação.

Encontramos associação negativa entre estado inflamatório (IL-6 e PCR) e a DP6. Broekhuizen et al. (2006) mostraram que pacientes com DPOC com maior concentração sérica de PCR apresentaram menor DP6; log de PCR foi moderada e inversamente correlacionado a DP6. De forma semelhante, em nosso serviço, Ferrari et al. (2013) encontraram que a IL-6 se associou fortemente com menor capacidade de exercício. Poucos estudos avaliaram a relação entre o perfil inflamatório e capacidade de exercício em pacientes com DAC; além disso, a medida da capacidade funcional nesses estudos não foi a DP6, mas a capacidade máxima avaliada em testes de esteira com protocolos estabelecidos (Rahimi et al. 2005) diferindo, portanto, da nossa avaliação. Foram avaliados 209 pacientes com DAC confirmada e os indivíduos que estavam no quartil inferior em relação a capacidade física apresentaram correlação negativa com o log de PCR ($r = -0,279$) além de serem mais idosos e apresentarem maior IMC (Rahimi et al. 2005).

A grande limitação do nosso estudo é o tamanho da amostra, principalmente do grupo de ambas as doenças. Isso, com certeza, interferiu na identificação de diferença estatística entre os grupos, principalmente na comparação de pares. Por outro lado, não identificamos nenhum estudo nacional que avaliasse a prevalência da associação DPOC/DAC e suas repercussões clínicas e, em comparação a maioria dos estudos internacionais, os critérios de definição das doenças foram melhor estabelecidos em nosso estudo, incluindo uso de exames complementares, o que em nossa opinião diminui erros de prevalência por erros de diagnóstico.

Conclusões

Em nosso estudo a prevalência de DAC em DPOC estava de acordo com alguns estudos da literatura, similar aos menores valores encontrados.

A prevalência de DPOC em DAC foi menor que a descrita na literatura e o diagnóstico de DPOC foi realizado apenas nos pacientes tabagistas/ex-tabagistas.

Pacientes com ambas as doenças apresentaram maior intensidade de dispneia, pior qualidade de vida, maior estado inflamatório que os pacientes dos outros grupos em valores absolutos, porém a significância estatística nem sempre foi demonstrada e acreditamos que tal fato deveu-se ao pequeno número de pacientes deste grupo.

Não identificamos associação entre o estado inflamatório e prevalência ou associação de DPOC e DAC.

A associação de doenças ocorreu em pequeno número de pacientes e parece estar associada com maior percepção de dispneia, pior qualidade de vida e menor capacidade funcional de exercício.

O estado inflamatório influenciou negativamente a DP6.

Pacientes com DAC, associada ou não a DPOC, apresentaram algumas alterações ecocardiográficas compatíveis como o quadro coronariano, porém nem o ecocardiograma, nem a concentração sérica de NT-proBNP permitiram a identificação de pacientes com associação das doenças.

Referências

Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.

Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122-35.

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

Andersen CU, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE, Sønderskov LD, Laursen BE, Simonsen U et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in stable COPD out-patients and NT-proBNP as a rule-out test. *COPD* 2012; 9: 505-12.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connet JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.

Araújo A, Menezes AMB, Dórea AJPS, Torres BS, Viegas CAA, Silva CAR, et al. Diretrizes para a cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol* 2004; 30: S1-76.

Arnold SV, Spertus JA, Jones PG, Xiao L, Cohen DJ. The impact of dyspnea on health-related quality of life in patients with coronary artery disease: results from the PREMIER registry. *Am Heart J* 2009; 157: 1042-9.

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.

Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PloS One* 2013; 8 (5): e63285.

Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2003; 108: 2987-92.

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol 2009; 93: 1-71

Borg. Escala CR10 de Borg. In: Borg G, editors Escalas de Borg para dor e esforço percebido. 1ed São Paulo Manole. 2000: 43-7.

Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Rev Saúde Pública 1995; 29: 359-63.

Brasil CKOI, Avezum A, Uint L, Del Monaco MI, Barros VM, Campos SYR et al. Prevenção cardiovascular abrangente em pacientes com doença arterial coronária: implementação das diretrizes na prática clínica. Rev Bras Cir Cardiovasc 2013; 28: 238-47.

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

Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009; 151: 483-95.

Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. Respir Med 2012; 106: 249-56.

Chi SY, Kim EY, Ban HJ, Oh IJ, Kwon YS, Kim KS et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung 2012; 190: 271-6.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol 1999; 39: 143-150.

Cohn J, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.

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.

Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk. Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009; 120: 2177-87.

Dickens C, Cherrington A, McGowan L. Depression and health-related quality of life in people with coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 11: 265-75.

Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-12.

Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956-62.

Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, Corrêa C, Corrêa CR, Godoy I. Three-year follow up of interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013; 14: 24-30.

Francis HC, Colecliffe W, Hazell ML, Singh D, Niven R, Hagan GW, Spencer MD et al. Prevalence of airflow obstruction in patients attending a rapid access chest pain clinic. *Respir Med* 2009; 103: 736-42.

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.

GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/>.

GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/>.

Gremeaux V, Troisgros O, Benaïm S, Hannequin A, Laurent Y, Casillas JM et al. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-Meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 611-9.

Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008; 358: 1370-80.

Höfer S, Doeringb S, Rumpolda G, Oldridged N, Benzere W. Determinants of health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 398-406.

Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. 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.

Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2817-27

Izquierdo JL, Martínez A, Guzmán E, de Lucas P, Rodríguez JM. Lack of association of ischemic heart disease with COPD when taking into account classical cardiovascular risk factors. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 387-94.

Janson C, Marks G, Buist S, Gnatiuc L, Gislason T, McBurnie MA et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1472- 83.

Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol 2004; 30: S1-42.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation - the St-Georges Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1321-7.

Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. Clin Sci 2005; 108: 205-13.

Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the modified pulmonary functional status and dyspnea questionnaire and the medical research council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol 2008; 34: 1008-18.

Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-Terminal Pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2005; 352: 666-75.

Krim SR, Vivo RP, de Lemos, JA. B-type natriuretic peptides in acute coronary syndromes: implications in an aging population. Clin Cardiol 2012; 35: 682-5.

Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. Eur Respir J 1998; 12: 960-6.

Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. Nutrition 2001; 17: 248-53.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards Committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1440-63.

Rudski L, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 ; 23 : 685-713.

López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R et al. Comorbilidades y estado de salud en individuos con y sin EPOC en 5 ciudades de América Latina: Estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 468-74.

MacLay JD, Mcallister DA, Mac Nee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634-41.

Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176: 611-7.

Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The Measurement of Dyspnea - Contents, interobserver agreement, and physiologic Correlates of 2 New Clinical Indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.

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

Medina AM, Sánchez-Martínez M, Sáiz EB, Serrano-Martínez S, Laiglesia FR, Rodríguez JAN et al. Prognostic utility of NT-proBNP in acute exacerbations of chronic pulmonary diseases. *Eur J Int Med* 2011; 22: 167-71.

Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as indication of smoking habit. *Chest* 2000; 117: 758-63.

Miller J, Edwards LD, Augusti A, Baker P, Calverley PA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107: 1376-84.

Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 442-7.

Mitrouska I, Tzanakis N, Siafakas NM. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 302-12.

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115: 356-75.

Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851-7.

Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol* 1992; 18: 10-22.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.

Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression - important psychological comorbidities of COPD. *J Thoracic Dis* 2014; 6: 1615-31

Rahimi K, Secknus MA, Adam M, Hayerizadeh BF, Fiedler M, THiery J et al. Correlation of exercise capacity with high-sensitive C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1282-9.

Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 93-102.

Rutten FH, Cramer MJM, Zuithoff NPA, Lammers JWJ, Verweij W, Grobbee DE et al. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 651-9.

Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104:1171-8.

Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Filho MF, Wakassa TB. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para detecção do consumo de tabaco. *J Bras Pneumol* 2001; 27: 231-6.

Schenell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 26.

Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-6.

Simão AF, Précoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101: 1-63.

Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-19.

Sin DD, Wu LL, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-9.

Sin DD, Man SFP. Impact of cancers and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Obstructive, occupational and environmental diseases. Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 115-21.

Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañez A, Forteza JF, Frontera G et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010; 137: 333-40.

Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol* 2000; 26: 119-28.

Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PMA, Pinto-Plata V et al. Determinants of poor 6-minute walking distance in patients with COPD: The ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104: 849-57.

Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart* 2012; 98: 1055-62

Stuniute M, Bunevicius A, Brozaitiene J, Bunevicius R. Relationship of health-related quality of life with fatigue and exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014; 13: 338 -44.

Sullivan DR, West M, Jeremy R. Utility of brain natriuretic peptide (BNP) measurement in cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2005; 14: 78-84.

Tanni SE, Pelegriño NRG, Angeleli AYO, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm* 2010; 7: 29-35.

Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a

systematic review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 257-68.

Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as common soil of heart and lung disease. *Int J Cardiol* 2010; 145: 172-6.

Vanfleteren1 LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VPM, Bruijnzeel PLB et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 7: 728-35.

WHO. World health organization. Draft Global Nutrition Policy Review: 20 December 2010.

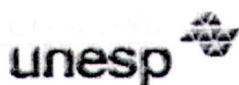
WHO. World Health organization. www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html. Acessado em novembro de 2015.

Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007; 131: 1557-66.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.

ANEXO 1 – Aprovação de Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB-UNESP



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de novembro de 2008

Of. 410/08-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Irma de Godoy
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Irma,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Doença pulmonar obstrutiva crônica e angina estável como comorbidades: prevalência e repercussões clínicas", coordenado por Vossa Senhoria, Co-coordenado pela Drª Suzana Erico Tanni, com a participação de Cristiane Roberta Naves, Laura Miranda de Oliveira Caram e Liana Souza Coelho, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03/11/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO 2 – Aprovação do Desmembramento do Projeto de Pesquisa pelo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB-UNESP



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 31 de Janeiro de 2011.

Of. 11/11-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Adjunta Irma de Godoy
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Irma,

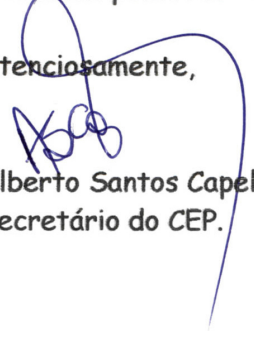
De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que nesta data (31/01/11) foi autorizada o desmembramento do Projeto de Pesquisa **"Doença pulmonar obstrutiva crônica e angina estável como co-morbidades: prevalência e repercussões clínicas"**, aprovado por este CEP em 03/11/2008, na seguinte conformidade:

Sub-Projeto I: "Estudo eletrocardiográfico e ecocardiográfico de pacientes com doença obstrutiva crônica", de autoria de **Laura Miranda de Oliveira Caran**, orientada pela Profª Adjunta Irma de Godoy, Co-orientada pela Profª Drª Suzana Erico Tanni, **(Dissertação de Mestrado)**

Sub-Projeto II: "Prevalência de alterações da função pulmonar em pacientes com doença coronariana crônica", de autoria de **Cristiane Roberta Navas**, orientada pela Profª Adjunta Irma de Godoy, Co-orientada pela Profª Drª Suzana Erico Tanni, **(Dissertação de Mestrado)**

Sub-Projeto III: "Doença pulmonar obstrutiva crônica e angina estável como co-morbidades: prevalência e repercussões clínicas", de autoria de **Liana Souza Coelho**, orientada pela Profª Adjunta Irma de Godoy, Co-orientada pela Profª Drª Suzana Erico Tanni, **(Trabalho Científico)**

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa:

“PREVALÊNCIA E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E DOENÇA CORONARIANA CRÔNICA”

O objetivo deste estudo será avaliar com que frequência a bronquite crônica e enfisema (doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC) e a doença coronariana crônica (DAC) ocorrem no mesmo paciente. Será também avaliado se os pacientes com uma das doenças ou com as duas doenças apresentam diferenças na inflamação do sangue, na quantidade de gordura e de músculos corpo, no estado geral de saúde e na capacidade de caminhar.

O (A) Sr. (a.) está sendo convidado para participar deste estudo porque tem o diagnóstico de DPOC ou angina estável.

Durante a realização do estudo, o (a) Sr.(a.) terá seu peso e estatura medidos e deverá caminhar, sob supervisão, durante 6 minutos. Deverá também responder a questionários para avaliar a intensidade da sua falta de ar e medir os efeitos da doença na sua saúde. Será submetido à coleta de venoso para dosagem de substâncias que mostram a intensidade da inflamação. Caso o Sr.(a) tenha diagnóstico de DPOC grave ou muito grave será submetido à coleta de sangue arterial para verificar a quantidade de oxigênio. Esses exames são regularmente utilizados na avaliação de pacientes com DPOC e angina e os riscos associados aos procedimentos utilizados na realização do estudo são mínimos. O estudo não envolve qualquer alteração nos tratamentos que esteja recebendo e a maioria das informações será obtida por meio de questionários e exames não associados com qualquer risco. O teste de caminhada tem risco mínimo porque reproduz a atividade diária de caminhar, apenas de forma controlada.

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

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) Sr. (a.) estará livre para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo, em qualquer momento, sem interferência no tratamento que recebe na instituição. Ao entrar nesse estudo, sua identidade não será revelada.

Eu _____ entendo 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 associados com a participação neste estudo. Este documento será elaborado em 2 vias, sendo uma entregue ao participante e outra será mantida em arquivo.

Assinatura da pesquisadora

Nome: _____

Assinatura: _____

Responsável Legal: _____

Data:

Pesquisadora: Laura Miranda de Oliveira Caram
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: laucaram@hotmail.com

Pesquisadora: Liana Sousa Coelho
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: lianascoelho@hotmail.com

Pesquisadora : Silméia Garcia Zanati
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email : sgzanati@fmb.unesp.br

Co-coordenadora: Suzana Erico Tanni
Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Pneumologia
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: suzanapneumo@hotmail.com

Coordenadora: Irma de Godoy
Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Pneumologia
Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
Botucatu – SP- Cep: 18600-000
Tel: 14-38116213
Email: irma@fmb.unesp.br

ANEXO 4 – Índice Basal de Dispneia (BDI)

1. Incapacidade Funcional

- () Grau 4 Nenhuma incapacidade: Capaz de realizar atividades (do cotidiano) e ocupações sem falta de ar.
- () Grau 3 Incapacidade discreta: Prejuízo em pelo menos uma atividade, mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais (do cotidiano) que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.
- () Grau 2 Incapacidade moderada: O paciente trocou de atividade no trabalho e/ou pelo menos uma atividade do cotidiano pela falta de ar.
- () Grau 1 Incapacidade acentuada: Paciente incapaz de trabalhar e ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar.
- () Grau 0 Incapacidade muito acentuada: Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar.
- () W Quantidade incerta: O paciente tem incapacidade devido a dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes disponíveis não são suficientes para que a incapacidade seja categorizada.
- () X Desconhecido: Informação não disponível sobre dispneia e incapacidade.
- () Y Incapacidade por outras causas que não a dispneia: Por exemplo: problemas neuromusculares ou dor torácica.

2. Magnitude da Tarefa

- () Grau 4 Extraordinária: Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras ou escadas, ou correndo. Nenhuma falta de ar com atividades ordinárias.
- () Grau 3 Maior: Tem falta de ar com atividades tais como subindo ladeira forte, mais de três lances de escada, ou carregando carga no plano.
- () Grau 2 Moderada: Tem falta de ar com atividades moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de três lances de escadas ou carregando uma carga leve no plano.
- () Grau 1 Leve: Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.
- () Grau 0 Nenhuma tarefa: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado.
- () W Quantidade incerta: A capacidade de o paciente realizar tarefas está prejudicada devido a dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade ser categorizada.
- () X Desconhecido: Ausência da informação disponível relacionada a intensidade da tarefa.
- () Y Incapacidade por outras razões: Por exemplo: doenças neuromusculares ou dor torácica.

3. Magnitude do esforço

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

ANEXO 5 – Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

- 6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

- 8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 6 – Questionário de Qualidade de Vida na Doença Respiratória do Hospital Saint George (SGRQ)

The St. George's Respiratory Questionnaire

Parte 1

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

Observação: 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	1 ou 2 dias	Menos de um dia
☐	☐	☐	☐

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 o 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 quadrados:
(Passe para a seção 2 se você não trabalha)

Minha doença respiratória obrigou-me 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 referem-se 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 vestindo-se	☐	☐
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 causa-me dor	☐	☐
Minha tosse deixa-me 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 debilitou-me física e mentalmente, o que faz com que eu precise de da 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 medicamentos em público	☐	☐
Minha medicação provoca-me 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 lavar-me ou vestir-me	☐	☐
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 “Cooper” 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.

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

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

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 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 que eu gostaria de fazer	☐

ANEXO 7 – Escala hospitalar de ansiedade e depressão

Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão

- 1) Eu me sinto tenso ou contraído:**
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Nunca
- 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:**
0 () Sim, do mesmo jeito que antes
1 () Não tanto quanto antes
2 () Só um pouco
3 () Já não sinto mais prazer em nada
- 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:**
3 () Sim, e de um jeito muito forte
2 () Sim, mas não tão forte
1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
0 () Não sinto nada disso
- 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:**
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Atualmente um pouco menos
2 () Atualmente bem menos
3 () Não consigo mais
- 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:**
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Raramente
- 6) Eu me sinto alegre:**
3 () Nunca
2 () Poucas vezes
1 () Muitas vezes
0 () A maior parte do tempo
- 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:**
0 () Sim, quase sempre
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca
- 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:**
3 () Quase sempre
2 () Muitas vezes
1 () De vez em quando
0 () Nunca
- 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:**
0 () Nunca
1 () De vez em quando
2 () Muitas vezes
3 () Quase sempre

- 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:**
3 () Completamente
2 () Não estou mais me cuidando como deveria
1 () Talvez não tanto quanto antes
0 () Me cuido do mesmo jeito que antes
- 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:**
3 () Sim, demais
2 () Bastante
1 () Um pouco
0 () Não me sinto assim
- 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:**
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Um pouco menos do que antes
2 () Bem menos do que antes
3 () Quase nunca
- 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:**
3 () A quase todo momento
2 () Várias vezes
1 () De vez em quando
0 () Não sinto isso
- 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:**
0 () Quase sempre
1 () Várias vezes
2 () Poucas vezes
3 () Quase nunca

ANEXO 8 – 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 – EXAUSTIVO (MÁXIMO)