



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

Robson Aparecido Prudente

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos

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

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto

Botucatu

2020

Robson Aparecido Prudente

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos

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

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

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Prudente, Robson Aparecido.

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos /
Robson Aparecido Prudente. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Suzana Erico Tanni Minamoto
Capes: 40101002

1. Pneumopatias obstrutivas. 2. Inflamação. 3.
Interleucina-6. 4. Índice de gravidade de doença. 5.
Mortalidade.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Índice
de Gravidade de Doença; Inflamação; Interleucina-6;
Mortalidade.

Robson Aparecido Prudente

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos

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: Prof. Dra. *Suzana Erica Tanni Minamoto*

Comissão examinadora

Prof. Dra. *Irma de Godoy*

Universidade Estadual Paulista

Profa. Dra. *Renata Ferrari*

Universidade Nove de Julho

Profa. Dra. *Mônica Silveira Lapa*

Faculdade de Medicina do ABC

Prof. Dr. *Oliver Augusto Nascimento*

Universidade Federal de São Paulo

Botucatu, 19 de Fevereiro de 2020.

*"O último esforço da razão é reconhecer
que existe uma infinidade de coisas que a
ultrapassa."*

(Blaise Pascal)

Dedicatória

A minha família...

... em especial a minha mãe Helena, exemplo de força e humildade; que eu sempre mantenha o equilíbrio entre essa qualidade e virtude ao longo de toda vida.

... ao meu pai Antonio (*in memoriam*). Obrigado pelos ensinamentos voluntários e involuntários e pela influência exercida no meu interesse pelos estudos.

... aos meus irmãos Leila e Alexandro; família que fui predestinado e que agradeço todos os dias por fazer parte dela. Amo vocês.

... aos meus sobrinhos Lucas, Laura e Gabriel. Presentes de Deus, que cresçam não apenas em estatura, mas também em sabedoria e graça.

... ao meu companheiro de vida e parceiro de todos os momentos Danilo; obrigado pela leveza que você acrescenta em minha vida. Amo você.

Agradecimientos

A Deus.

À orientadora e amiga, Prof. Dra. Suzana. Sou grato pela confiança e direcionamento na elaboração deste estudo e pelos ensinamentos transmitidos durante toda essa jornada. Minha mais sincera gratidão...

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo.

Aos colegas do grupo de pesquisa, em especial as amigas Carolina Bonfanti, Caroline Knaut e Ana Natália. Sou grato a todas pelo auxílio na coleta dos dados, pelo apoio nos momentos de estudo e pelo companheirismo no dia-a-dia da pós-graduação.

Aos demais amigos do grupo de pesquisa e colaboradores da Função Pulmonar. Profissionais autênticos e sempre dispostos a ajudar.

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

A Prof. Dra. Letícia Antunes pela liderança, incentivo, confiança, auxílio e mão amiga durante esses anos de caminhada acadêmica e profissional.

A Profa. Dra. Irma de Godoy e Dra. Renata Ferrari pela disponibilidade em ajudar, pelas avaliações, correções e respeitáveis sugestões pertinentes a este e outros estudos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo auxílio durante período de intercâmbio.

Ao Prof. Dr. Thomas Schreck, pela acolhida e apoio durante estágio na Alemanha.

Ao Prof. Dr. Juan Wisnivesky, pelo auxílio com a análise dos dados

Aos colegas do Setor de Reabilitação e do SETI/HC-FMB.

Aos amigos alheios ao trabalho e ao grupo de pesquisa. Vocês são responsáveis por colorirem meu mundo por mim. Gratidão.

Sumário

Resumo	
Abstract	
Introdução.....	17
Objetivos.....	23
Pacientes e Métodos.....	25
3.1 Pacientes.....	26
3.2 Critérios de inclusão.....	26
3.3 Critérios de exclusão.....	26
3.4 Delineamento.....	27
3.5 Métodos.....	28
3.5.1 Avaliação clínica.....	29
3.5.2 Função Pulmonar e monóxido de carbono exalado.....	29
3.5.3 Oximetria de pulso e gases arteriais.....	29
3.5.4 Composição corporal.....	29
3.5.5 Distância percorrida em seis minutos.....	30
3.5.6 Qualidade de vida.....	30
3.5.7 Avaliação da dispneia.....	31
3.5.8 Índice BODE.....	31
3.5.9 Comorbidades.....	32
3.5.10 Avaliação laboratorial.....	32
3.5.10.1 Hemograma.....	32
3.5.10.1 Análise da interleucina 6.....	32
3.5.11 Exacerbações.....	33
3.5.12 Análise estatística.....	33
Resultados.....	35
Discussão.....	43
Conclusão.....	47
Referências.....	46
Anexos e Apêndices.....	56

Lista de Abreviaturas

ATS: *American Thoracic Society*

BDI: *Baseline Dyspnea Index*

BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*

CVF: Capacidade Vital Forçada

DP6: Distância percorrida em seis minutos

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FR: Frequência Respiratória

FC: Frequência Cardíaca

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Massa Corporal

IMMC: Índice de Massa Magra Corporal

kg: Quilograma

L: Litros

m²: Metros quadrados

MMC: Massa Magra Corporal

mMRC: *Modified Medical Research Council*

MRC: *Medical Research Council*

ODP: Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada

PA: Pressão Arterial

PCR: Proteína C-reativa

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SaO₂: Saturação Arterial da Oxihemoglobina

SpO₂: Oximetria de pulso

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

ICC: Índice de comorbidade de Charlson

OMS: Organização Mundial da Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

NPT: Neopterina

COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease*

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

CI: Corticosteroide inalado

LABA: *Long-acting Beta 2 agonist*

SABA: *Short-acting Beta 2 agonist*

Resumo

PRUDENTE, R. A. **Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos**. 2020. 69f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

Introdução: As manifestações sistêmicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) estão relacionadas ao aumento do processo inflamatório sistêmico, entretanto, não está totalmente esclarecido o quanto a inflamação sistêmica, em especial a interleucina-6 (IL-6), está associada com o risco de mortalidade. Dessa forma, o objetivo desse estudo consistiu em avaliar a evolução das concentrações séricas da IL-6 e sua associação com a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos.

Pacientes e métodos: 133 pacientes foram avaliados no momento basal entre 2004 e 2006 e reavaliados depois de três e nove anos por meio de avaliação clínica, espirometria, oximetria de pulso e gases arteriais, composição corporal, distância percorrida em seis minutos (DP6), qualidade de vida, intensidade de dispneia, Índice BODE, comorbidades, IL-6 e número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento.

Resultados: Durante acompanhamento, 19 pacientes perderam seguimento, quatro não tiveram a causa da morte identificada e 18 estavam com dados incompletos; assim, 92 pacientes foram incluídos na análise de mortalidade tendo a IL-6 como covariável tempo dependente. Na reavaliação dos sobreviventes, 64 pacientes morreram, 23 perderam seguimento, 12 recusaram continuar participando e um não pode ser reavaliado em decorrência de exacerbações frequentes; dessa forma, 33 foram incluídos na reavaliação após nove anos. Sobre o perfil inflamatório, nos pacientes que sobreviveram após nove anos, houve aumento significativo da IL-6 [0,4(0,2-0,8) vs 5,7(3,4-11); $p < 0,001$] e redução da contagem de linfócitos [2,1(1,6-2,4) vs 1,4(1,2-2,1); $p < 0,01$] com aumento da relação neutrófilos/linfócitos. O modelo de mortalidade não demonstrou influência estatisticamente significativa da IL-6 avaliada durante o período de seguimento.

Conclusão: A IL-6 aumentou progressivamente nos pacientes com DPOC que sobreviveram após nove anos de seguimento, entretanto, não foi preditora de mortalidade durante esse período.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Inflamação. Interleucina-6. Índice de Gravidade de Doença. Mortalidade.

Abstract

PRUDENTE, R. A. **Influence of Interleukin 6 in COPD patients over nine years.** 2020. 69f. Thesis (PhD) – São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, 2020.

Introduction: Systemic manifestations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) are related to increased systemic inflammatory process; however, it is not entirely clear how the systemic inflammation, in particular interleukin-6 (IL-6), is associated with mortality risk. Therefore, this study aimed to evaluate the evolution of serum IL-6 concentrations and its association with mortality of COPD patients over nine years.

Patients and methods: 133 COPD patients were assessed at baseline between 2004 and 2006 and reassessed after three and nine years through clinical evaluation, spirometry, pulse oximetry and arterial gases, body composition, 6-minute walk distance (6MWD), quality of life, dyspnea intensity, BODE Index, comorbidities, IL-6 and number of exacerbations in the first three years of follow-up.

Results: After nine years, 19 patients lost the follow-up, was not possible to identify the date of death of 4 patients and 18 had incomplete data; thus, 92 patients were included in the Cox mortality analysis with IL-6 as a time dependent covariate. In the reassessment of survivors, 64 patients died, 23 lost the follow-up, 12 refused to participate and 1 could not be involved due to recurrent exacerbations; therefore, 33 patients were included in the reassessment after nine years of follow-up. Regarding the inflammatory profile, in patients who survived after nine years, there was a significant increase in IL-6 [0.4(0.2-0.8) vs 5.7(3.4-11)pg/mL; $p<0.001$] and reduction in lymphocyte count [2.1(1.6-2.4) vs 1.4(1.2-2.1) $10^9/L$; $p<0.01$] with an increase in the neutrophil/lymphocyte ratio. The Cox mortality model did not show a statistical significance influence of IL-6 assessed during the follow-up.

Conclusion: There was a progressive increase in IL-6 during the follow-up, however, without influence on mortality.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation. Interleukin-6. Severity of Illness Index. Mortality.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma afecção frequente, prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo decorrentes de anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, normalmente causadas pela exposição a partículas ou gases tóxicos e influenciada por fatores como o desenvolvimento anormal dos pulmões (GOLD, 2020).

A prevalência global é de aproximadamente 10% em adultos com mais de 40 anos (Vijayan, 2013) e, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que cerca de 65 milhões de pessoas possuem DPOC moderada a grave. Na América Latina, conforme estudo PLATINO, sua prevalência foi superior a 10% nos indivíduos acima de 40 anos (Menezes *et al.*, 2005) e, no Brasil, mesmo os dados não sendo totalmente conhecidos (Moreira *et al.*, 2014), estudo de Gonçalves-Macedo *et al.*, (2019) apontou que a afecção foi a quarta principal causa de morte de 2000 a 2006, a quinta principal causa de morte de 2007 a 2014 e novamente a quarta principal causa de morte de 2015 a 2016. A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, sendo que aproximadamente 3 milhões de pessoas morreram em decorrência da DPOC no ano de 2012; estima-se que sua prevalência irá aumentar nos próximos 40 anos e, até 2060, poderá haver mais de 5,4 milhões de mortes por ano em decorrência da DPOC (Decramer, Janssens e Miravitlles, 2012; GOLD, 2020).

A DPOC é causada primariamente pelo tabagismo, estando associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos; entretanto, outros fatores como exposições ambientais – biomassa e poluição do ar, por exemplo – também podem contribuir para o desenvolvimento da doença (Jardim *et al.*, 2004; National Clinical Guideline, 2010; GOLD, 2020).

Suas manifestações locais se caracterizam por hiperinsuflação pulmonar e diminuição da força e resistência da musculatura respiratória que, juntos, reduzem o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), limitam a ventilação e pioram a dispneia. Estas alterações estão associadas à restrição das atividades de vida diária (AVDs) e, consequentemente, comprometimento da qualidade de vida (Mcardle *et al.*, 2001; Wouters, 2005; Dourado *et al.*, 2006; GOLD, 2020). Entretanto, estudos mostram que a afecção não acomete apenas os pulmões e musculatura respiratória, há também comprometimento sistêmico significativo como desnutrição proteico-energética, redução da força e resistência muscular periférica e diminuição da tolerância ao exercício, que também têm grande impacto na gravidade da doença e na qualidade de vida (Dourado *et al.*, 2006; Rabe *et al.*, 2007; GOLD, 2020).

Sabe-se ainda que as manifestações sistêmicas da DPOC estão relacionadas ao aumento do processo inflamatório sistêmico (Ahmadi-Abhari *et al.*, 2014) entretanto, a maneira pela qual o processo inflamatório influencia as manifestações da DPOC ainda não está totalmente

esclarecida. Uma das teorias se refere ao extravasamento do processo inflamatório pulmonar para o componente sistêmico que, assim, geraria cascata cíclica com ativação de células e citocinas inflamatórias (Macnee, 2005). Por outro lado, fatores comportamentais como o tabagismo e certas repercussões sistêmicas também podem aumentar e perpetuar a inflamação, dentre elas a hipoxemia crônica e a desnutrição proteico-energética são as mais citadas (Landbo *et al.*, 1999; Ferreira *et al.*, 2001; Dourado *et al.*, 2006; Tanni *et al.*, 2010). Estudo de Takabatake *et al.* (2000) mostrou que os pacientes com hipoxemia arterial apresentavam valores maiores de receptores solúveis de citocinas pró-inflamatórias quando comparados a pacientes controle, o que sugere que a hipoxemia ativaria o sistema inflamatório. De modo semelhante, análise transversal que comparou 53 pacientes com DPOC ex-fumantes, 24 pacientes com DPOC fumantes ativos, 24 controles fumantes e 34 controles não fumantes, demonstrou que os valores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foram maiores nos indivíduos que eram fumantes, independentemente da presença da DPOC. Igualmente, os valores de interleucina (IL-6) foram maiores nos pacientes com DPOC em comparação aos grupos sem a doença (Tanni *et al.*, 2010).

A IL-6 corresponde a uma citocina que atua tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa; é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente a interleucina-1 (IL-1) e TNF- α (Souza *et al.*, 2008). Na DPOC, durante o período de exacerbação da doença, os macrófagos são incapazes de ingerir bactérias e células apoptóticas, causando maior ativação das células inflamatórias e liberação de vários mediadores, dentre eles a IL-6. Esses mediadores podem causar lesões na estrutura pulmonar, perpetuando a inflamação (Shapiro, 2000; Barnes *et al.*, 2003).

Além disso, estudos mostram que a inflamação sistêmica está associada a marcadores prognósticos de exacerbação, piora dos sintomas e mortalidade (Mehrotra *et al.*, 2010; Agustí *et al.*, 2012; Celli *et al.*, 2012; Ferrari *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2018; Garudadri *et al.*, 2019). Agustí *et al.* (2012) quantificaram seis marcadores inflamatórios no sangue – dentre eles a IL-6 – de 1.755 pacientes com DPOC, 297 tabagistas com espirometria normal e 202 controles não fumantes, acompanhados durante o período de três anos. No início do estudo 30% dos pacientes com DPOC não apresentaram evidências de inflamação sistêmica, ao passo que 16% tinham inflamação sistêmica persistente e aumentaram significativamente todas as causas de mortalidade e frequência de exacerbação durante o seguimento, em comparação com aqueles que não apresentavam inflamação. Semelhantemente, estudo prospectivo com 133 pacientes mostrou que no período de três anos houve aumento significativo da IL-6 em comparação com valores basais, associado com maior risco de mortalidade e piora da capacidade física (Ferrari *et al.*, 2013).

Além do mais, tem-se demonstrado já há alguns anos a associação da depleção nutricional com maiores valores de marcadores inflamatórios em comparação a pacientes sem

depleção (Godoy *et al.*, 1996; Godoy *et al.*, 2000; Hugli e Fitting, 2003). Godoy *et al.* (1996) observaram que os pacientes com DPOC e perda ponderal maior que 5% no último ano apresentavam produção maior de TNF- α em comparação a pacientes com DPOC sem perda ponderal e controles saudáveis. No mesmo sentido, estudo realizado por Eagan *et al.* (2012) com mais de 400 pacientes com DPOC acompanhados durante três anos mostrou que os pacientes que apresentavam elevação sustentada dos níveis de TNF- α apresentaram maior perda de massa magra corporal. Outro estudo realizado com 80 pacientes com DPOC clinicamente estáveis, com IMC normal e que apresentavam depleção nutricional (dada pelo índice creatinina-altura menor que 80% do previsto) mostrou que os níveis séricos de IL-6 e TNF- α eram elevados (Eid *et al.*, 2001). Igualmente, Vernooy *et al.* (2002), Agustí *et al.* (2003) e Gan *et al.* (2004) demonstraram que pacientes com DPOC apresentam aumento de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6 e PCR no sangue periférico.

Os mecanismos exatos que levam à diminuição do peso ainda não estão totalmente esclarecidos, contudo, sabe-se que além da inflamação sistêmica, a redução da ingestão e o aumento do gasto energético são os fatores que estão relacionados com maior parte dos casos (Schols; Wouters, 2000; Ferreira *et al.*, 2001; Dourado *et al.*, 2006; Schols, 2014; Marchioro *et al.*, 2019). Estudo de (Broekhuizen *et al.*, 2006) mostrou que pacientes com DPOC e Proteína C-reativa (PCR) elevada apresentavam maiores valores de IL-6 e gasto energético basal. Outro estudo, realizado por (Hallin *et al.*, 2006), com 41 pacientes com DPOC mostrou que é comum a ingestão insuficiente, com consumo de energia menor do que a demanda em todos os casos. Por outro lado, Marchioro *et al.*, 2019, ao acompanharem 587 pacientes – dos quais 80 com diagnóstico de DPOC – observaram que ao final de nove anos apenas aqueles com as formas mais graves (GOLD II, III e IV) apresentaram perda ponderal e redução do IMC, ao passo que os pacientes com DPOC leve (GOLD I) apresentaram aumento de peso e IMC.

Quanto à tolerância ao exercício, estudos já demonstraram sua associação com a inflamação sistêmica (Broekhuizen *et al.*, 2006; Pinto-Plata *et al.*, 2006; Garrod *et al.*, 2007; Laveneziana e Palange, 2012; Smith *et al.*, 2018). Pinto-Plata *et al.* (2006) e Broekhuizen *et al.* (2006) demonstraram que pacientes com maior valor de inflamação sistêmica apresentam menor valor na DP6. Outro estudo realizado com 41 pacientes com DPOC, com objetivo de verificar as relações existentes entre os marcadores inflamatórios [IL-6, PCR, TNF- α e Neopterina (NPT)] e o estado funcional desses indivíduos, demonstrou que medidas de inflamação sistêmica, em particular da PCR, podem ser úteis para a avaliação da gravidade da DPOC (Garrod *et al.*, 2007). Assim, com elevada sensibilidade, a PCR pode ser tomada como um bom marcador para avaliação da energia, da capacidade funcional e do desconforto decorrente de sintomas respiratórios em pacientes com DPOC (Broekhuizen *et al.*, 2006).

A DPOC apresenta episódios de exacerbação que ocorrem durante sua evolução e são associadas com a mortalidade. Ela se caracteriza pelo rápido e sustentado agravamento dos sintomas, principalmente da dispneia com variações nos outros sintomas como febre, tosse produtiva e expectoração purulenta (Rodriguez-Roisin, 2000; GOLD, 2020). As exacerbações podem ser classificadas em leve, quando há necessidade de aumentar a dose do fármaco habitual sem necessidade de assistência médica adicional; em moderada, quando há necessidade de introdução de outros fármacos como corticoides sistêmicos e/ou antibióticos, mas sem necessidade de hospitalização; e em grave, quando o paciente necessita de hospitalização por apresentar deterioração de sua condição clínica (Rodriguez-Roisin, 2000).

Nesse sentido, tem-se demonstrado que os pacientes que apresentam exacerbações frequentes possuem maior risco de mortalidade, sendo que aqueles que necessitam de internação apresentam taxa de mortalidade hospitalar de 20 a 82% (Jezler *et al.*, 2007; Steer *et al.*, 2010) e taxa de mortalidade no primeiro ano após alta da unidade de terapia intensiva de 11 a 55%, dependendo da população em estudo (Connors *et al.*, 1996; Groenewegen *et al.*, 2003; Raurich *et al.*, 2004; Ai-Ping *et al.*, 2005). No entanto, ainda são poucos os estudos que confirmam a exacerbação da DPOC ou avaliam sua gravidade por marcador inflamatório (Donaldson *et al.*, 2005; Hurst *et al.*, 2006; Perera *et al.*, 2007).

Trabalho realizado por Hurst *et al.* (2006), com o objetivo de explorar a utilização de biomarcadores plasmáticos na exacerbação da DPOC, demonstrou que a concentração plasmática da PCR, em vigência de uma exacerbação importante, é útil para a confirmação da exacerbação, porém, não para avaliar sua gravidade. Além disso, Perera *et al.* (2007) verificaram que, após a exacerbação, níveis elevados de PCR podem ser considerados como preditores de risco para novas exacerbações. No mesmo sentido, Shaw *et al.* (2014) demonstraram que os valores de PCR, leucócitos e fibrinogênios se associavam a um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolvimento de comorbidades em pacientes com DPOC e Miller *et al.* (2013) verificaram que as comorbidades associadas ao aumento da mortalidade em 2164 indivíduos com DPOC estável, 337 fumantes e 245 não-fumantes com função pulmonar normal estavam associadas ao aumento da inflamação sistêmica.

Outro estudo que avaliou a inflamação (IL-6, contagem de neutrófilos e fibrinogênios plasmáticos) de 148 indivíduos com DPOC, apontou que os pacientes com exacerbações frequentes ($\geq 2,52$ ao ano) tiveram maior aumento ao longo do tempo no fibrinogênio plasmático e IL-6 no escarro quando comparados àqueles com exacerbações menos frequentes ($< 2,52$ ao ano). Além disso, foi visto que o número elevado dos marcadores inflamatórios se associava com o declínio mais rápido do VEF₁, o que sugere que os níveis mais altos destes marcadores se associam com o declínio mais rápido da função pulmonar (Donaldson *et al.*, 2005).

Todavia, embora a PCR esteja aumentada na DPOC, ainda não é certo se ela está relacionada com características clínicas adversas. Nesse sentido, Garudadri *et al.* (2019) verificaram que a PCR se associou ao aumento da carga de sintomas e maior número de exacerbações em um ano de fumantes sintomáticos com espirometria preservada, sugerindo uma sobreposição com a fisiopatologia subjacente da DPOC. Além disso, foram medidos os níveis séricos da PCR em 4.803 indivíduos com DPOC leve a moderada e, ao final do estudo, viu-se que os níveis da proteína foram associados com todas as causas de mortalidade (doença coronariana, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio), concluindo-se que as medidas de PCR fornecem informações prognósticas incrementais, o que permite, inclusive, detecção mais exata de pacientes com alto risco de mortalidade (Man *et al.*, 2006).

Estudo realizado por Dahl *et al.* (2007) com 1.302 indivíduos acompanhados durante oito anos, com o objetivo de determinar se o aumento da PCR sérica na DPOC é preditor de hospitalização e mortalidade, demonstrou que seus valores basais séricos maiores que 3mg/L estava associado com maior risco de hospitalização e de morte. No entanto, De Torres *et al.* (2008) ao realizarem acompanhamento semelhante com 218 indivíduos com DPOC moderada a muito grave não correlacionaram os valores basais séricos da PCR com mortalidade após três anos de acompanhamento. Nesse mesmo sentido, estudo com 133 pacientes com DPOC, acompanhados em um intervalo de tempo de três anos, mostrou que os valores de IL-6 aumentaram significativamente em comparação ao momento basal e esteve associado com piora da DP6 e com a mortalidade, ao passo que os valores de PCR não apresentaram alterações significativas; concluindo os autores que, aparentemente, o processo inflamatório sistêmico, avaliado pela IL-6, parece ser persistente e progressivo, estando associado com a mortalidade e piora do desempenho físico em pacientes com DPOC (Ferrari *et al.*, 2013).

No entanto, poucos são os estudos com maiores períodos de seguimento relacionando inflamação e mortalidade de pacientes com DPOC (Hurst *et al.*, 2010; Garudadri *et al.*, 2019), sendo que estudos brasileiros com seguimento longitudinal dessa população são ainda mais escassos (Menezes *et al.*, 2005; Faganello *et al.*, 2010; Ferrari *et al.*, 2011; Ferrari *et al.*, 2013; Moreira *et al.*, 2014; Tanni *et al.*, 2015; Prudente *et al.*, 2018; Marchioro *et al.*, 2019) e, dessa forma, nossa hipótese é que a IL-6 tenha associação com a mortalidade da DPOC

Objetivos

Avaliar a evolução das concentrações séricas da IL-6 e sua associação com a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos.

Pacientes e Métodos

3.1 Pacientes

Entre os anos de 2004 e 2006 foram convidados a participar desta coorte pacientes com DPOC atendidos no ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Ao longo dos anos esses pacientes foram incluídos nos seguintes estudos: “*BODE index and GOLD staging as predictors of one-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease*” (Faganello et al., 2010) – estudo basal; “*Three-year follow-up study of respiratory and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease*” (Ferrari et al., 2011a) – seguimento de três anos; “*Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients?*” (Tanni et al., 2015) – seguimento de cinco anos – e “*Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years*” (Prudente et al., 2018) – seguimento de nove anos.

Para análise dos períodos de acompanhamento foram considerados os seguintes momentos: basal, após três anos e após nove anos. O seguimento de cinco anos não foi considerado em decorrência da não análise do perfil inflamatório dos pacientes nesse período.

3.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com diagnóstico de DPOC – realizado por meio da história clínica (incluindo carga tabágica de ao menos 10 anos/ maço e exposição aos fatores de risco), mais confirmação dada pela presença de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria pós-broncodilatador (em pacientes com $VEF_1/CVF < 0,70$ – $VEF_1 \geq 80\%$ do predito: leve; $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do predito: moderada; $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do predito: grave; $VEF_1 < 30\%$ do predito: muito grave);
- Indivíduos com estabilidade clínica – considerada como a ausência de exacerbação três meses antes da avaliação dos marcadores;
- Pacientes em terapia medicamentosa otimizada, o que inclui a oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP).

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com asma – definida como o aumento maior que 12% ou 200ml no VEF₁ após administração de broncodilatador;
- Pacientes com diagnósticos de outras doenças respiratórias (síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono e câncer de pulmão, por exemplo);
- Não conformidade com o tratamento da DPOC;
- Pacientes com infarto do miocárdio dentro de quatro meses antes do início da reavaliação;
- Angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV.

3.4 Delineamento

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Parecer: 2.655.452) foi realizado contato telefônico com os pacientes participantes dos estudos prévios (ou seus familiares em caso de óbito) para convidá-los a participarem do estudo atual, com elucidação dos objetivos, riscos e benefícios da pesquisa (Apêndice A).

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

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

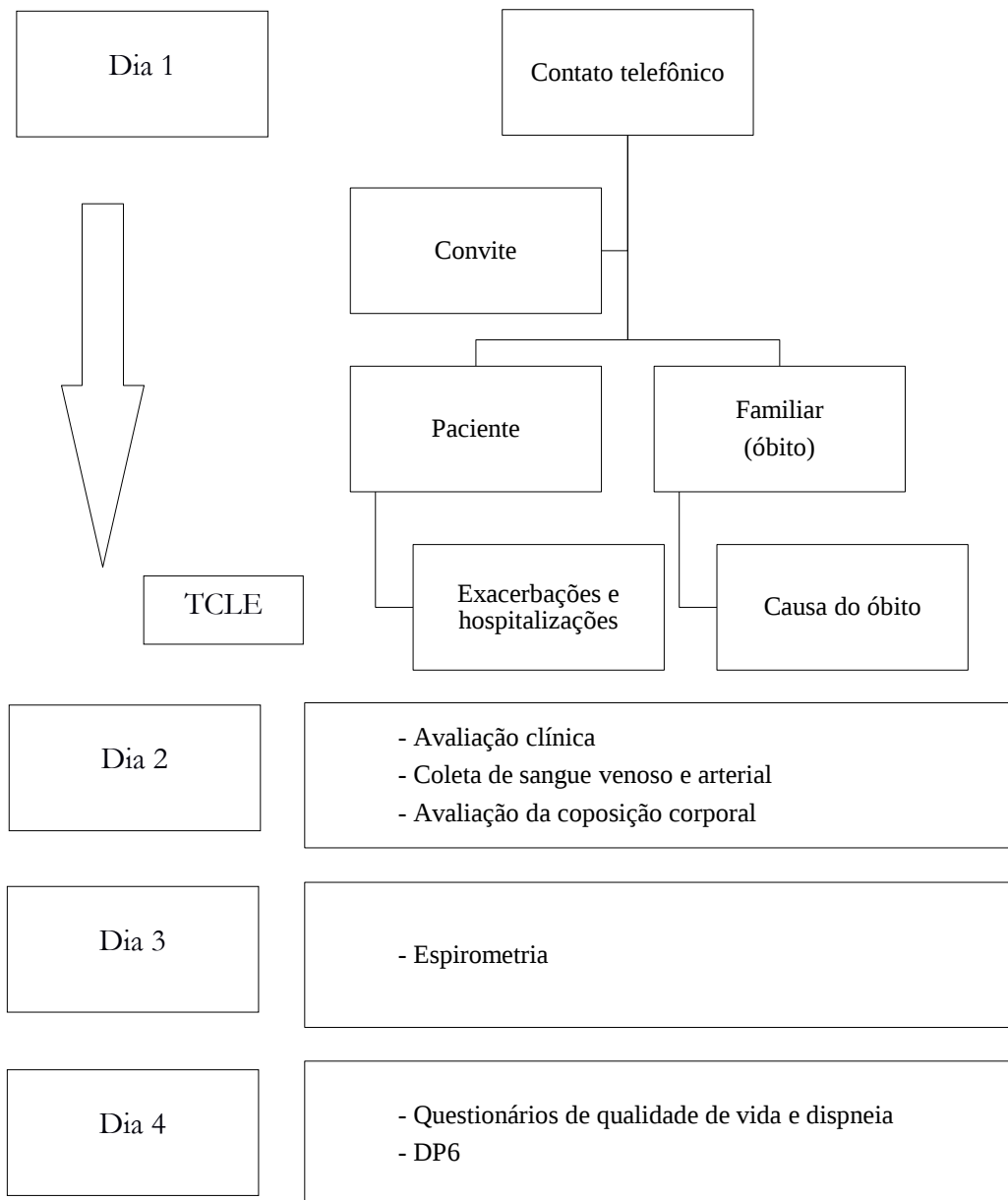


Figura 1 – Delineamento da pesquisa

3.5 Métodos

Todos os métodos seguiram as mesmas normatizações e técnicas realizadas nos estudos prévios citados no tópico 3.1.

3.5.1 Avaliação clínica

Todos os participantes da pesquisa foram avaliados por meio da história clínica e exame físico completo (Campana, 2010).

3.5.2 Função Pulmonar e monóxido de carbono exalado

Foi realizado o teste espirométrico em sistema computadorizado da função pulmonar (*Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA*) conforme critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS/ERS) (2005). Determinou-se o VEF₁ e a CVF em litros (L) e calculada a relação VEF₁/CVF antes e após a administração de 400mcg de Salbutamol por via inalatória. Os valores de VEF₁ e CVF foram expressos também em porcentagem dos valores de referência (Knudson et al., 1983).

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

O monóxido de carbono exalado foi avaliado por meio de Monoxímetro portátil (*Pico Plus Smokerlyzer; Bedfont Scientific Ltd.; Kent, England*), com paciente sentado, realizando expiração total a partir da capacidade pulmonar total.

3.5.3 Oximetria de pulso e gases arteriais

A oximetria de pulso foi monitorada em todos os participantes do estudo por meio de oxímetro portátil Onyx (*Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc.; Minneapolis, MN, USA*). Nos pacientes com DPOC grave e muito grave também foram colhidas amostras dos gases arteriais por punção da artéria radial, com o paciente respirando ar ambiente, após 20 minutos de repouso e com dosagem realizada por analisador de gases (Stat Profile 5 Plus - Nova Biomedical, Waltham, MA, USA).

3.5.4 Composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada através da antropometria e impedância bioelétrica. A estatura e peso dos participantes foram determinados por estadiômetro e balança eletrônica Filizola[®] respectivamente, com os pacientes em posição ereta, sem calçados e

utilizando roupas leves. O IMC foi calculado através da relação entre o peso em quilogramas (kg) e a estatura em metros quadrados (m^2) ($IMC = peso/estatura^2$).

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

3.5.5 Distância percorrida em seis minutos

A DP6 foi avaliada também segundo critérios estabelecidos pela ATS (Crapo et al., 2002). Os participantes foram instruídos a caminhar o máximo possível durante o tempo de seis minutos em um corredor de 30 metros, com chão devidamente demarcado. Após seis minutos os pacientes foram instruídos a interromper a caminhada e pararem no ponto onde estivessem para mensuração da distância percorrida. Durante a caminhada foi dado encorajamento verbal padronizado no momento adequado de acordo com o protocolo de aplicação do teste e os participantes puderam interromper a avaliação a qualquer momento, contudo, foram orientados a retomar a caminhada assim que fossem capazes. Antes e após o teste foram mensurados os valores da pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), SpO_2 e percepção da dispneia e fadiga nos membros inferiores segundo escala de Borg (Anexo A). Os pacientes com hipoxemia crônica ou que apresentaram $SpO_2 < 85\%$ durante o teste foram suplementados com oxigênio através de cateter nasal.

3.5.6 Qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada foi avaliada por meio do SGRQ na versão validada para a Língua Portuguesa e cultura brasileira (Anexo B) (Sousa et al., 2000). Os domínios abrangidos pelo questionário são: sintomas, impacto, atividades e escore total – que considera a

somatória dos três domínios anteriores. O primeiro domínio diz respeito ao desconforto causado pelos sintomas respiratórios, o segundo avalia o impacto global causado nas atividades de vida e bem-estar do paciente e, por fim, o terceiro domínio considera as alterações da atividade física do indivíduo. Tanto o escore total quanto o escore de cada domínio possuem pontuação que vai de zero (ausência de disfunção) a 100 pontos (disfunção máxima). Os resultados foram expressos em porcentagem e, sabe-se que modificações acima de 4% para cada domínio já refletem diferença clinicamente significativa para o paciente (Schunemaan et al., 2003).

3.5.7 Avaliação da dispneia

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

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

3.5.8 Índice BODE

As variáveis e pontos de corte estão representados na tabela abaixo (Quadro 1), conforme estudo de Celli et al. (2004). Este índice é dividido nas seguintes classes: classe 1 (escore 0 a 2); classe 2 (escore 3 e 4); classe 3 (escore 5 e 6); e classe 4 (escore 7 a 10).

Quadro1. Classificação do Índice BODE

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

3.5.9 Comorbidades

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

3.5.10 Avaliação laboratorial

3.5.10.1 Hemograma

Os exames laboratoriais foram realizados conforme os critérios empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC/UNESP/Botucatu.

3.5.10.1 Análise da interleucina 6

O sangue foi coletado em tubo *vacutainer* de 10ml com heparina e foi centrifugado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 1000rpm durante 5 minutos. O plasma do topo dos tubos foi retirado e centrifugado novamente para a obtenção de plasma límpido. As amostras foram armazenadas em tubos eppendorf de 1,5ml em refrigerador à -80°C até a análise.

As dosagens da citocina IL-6 foram realizadas em duplicatas por meio de ensaios imunoenzimáticos (ELISA), comercialmente disponíveis (Biosource International, inc, Ca, USA). Para as dosagens séricas foram utilizados ELISA ultrassensíveis 0,16 a 10,0pg/ml para IL-6

(Human IL6 US – Cytoscreen). A sequência da dosagem das citocinas seguiu a recomendação da empresa fornecedora dos kits.

De forma resumida, esta técnica corresponde a ELISA tipo sanduíche, de fase sólida, onde as células da microplaca são cobertas por anticorpo específico para cada citocina. Foram pipetadas amostras controle e padrão. Durante a primeira incubação a citocina se liga ao anticorpo imobilizado no local (captura) e, após lavagem, o anticorpo biotilnado específico para a citocita é adicionado. Durante a segunda incubação, este anticorpo se liga à citocina capturada durante a primeira incubação e, após a remoção de excesso do segundo anticorpo, a enzima estreptavidina-peroxidase é adicionada para, com isso, se ligar ao anticorpo biotilnado para completar o sanduiche 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 e, assim, produz cor. A intensidade desse produto colorido é diretamente proporcional à concentração de citocina presente na amostra original.

3.5.11 Exacerbações

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

3.5.12 Análise estatística

Estatística descritiva foi utilizada para descrever as características de todos os participantes. Os dados estudados foram apresentados em gráficos, figuras e tabelas, sendo as variáveis contínuas com distribuição normal expressas em valores médios e desvio padrão e as variáveis com distribuição não-normal em mediana e interquartil (25-75%). A avaliação da evolução dos marcadores foi realizada por meio do Teste t de Student para medidas repetidas para variáveis contínuas e o Teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas. Para a comparação de dois grupos (pacientes avaliados após nove anos e pacientes que morreram ou foram excluídos) foi utilizado o Teste t de Student para variáveis com distribuição normal e Teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. O Teste de Qui-quadrado foi utilizado para avaliação de duas variáveis qualitativas binárias com frequência maior que cinco e McNemar para comparações de proporções do mesmo grupo.

A curva de sobrevida de Kaplan Meier, seguida do teste de log-rank, foi utilizada para avaliar a taxa de mortalidade relacionada a categorização dos pontos de corte da IL-6. O modelo de riscos proporcionais de Cox com covariável no tempo foi utilizado para identificar a associação entre IL-6 e mortalidade, incluindo 110 pacientes que tiveram todos os dados das avaliações ao longo do período de acompanhamento. Os modelos foram ajustados para o gênero masculino, idade, SpO₂, índice BODE, comorbidades, número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento e IL-6.

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

Resultados

Dos 133 pacientes participantes do estudo basal 110 foram para a análise de mortalidade (porém, em decorrência de dados faltantes, 92 foram incluídos no modelo de Cox) e 33 na avaliação dos marcadores após nove anos (Figura 2). As causas da morte podem ser consultadas em estudo prévio (Prudente et al., 2018).

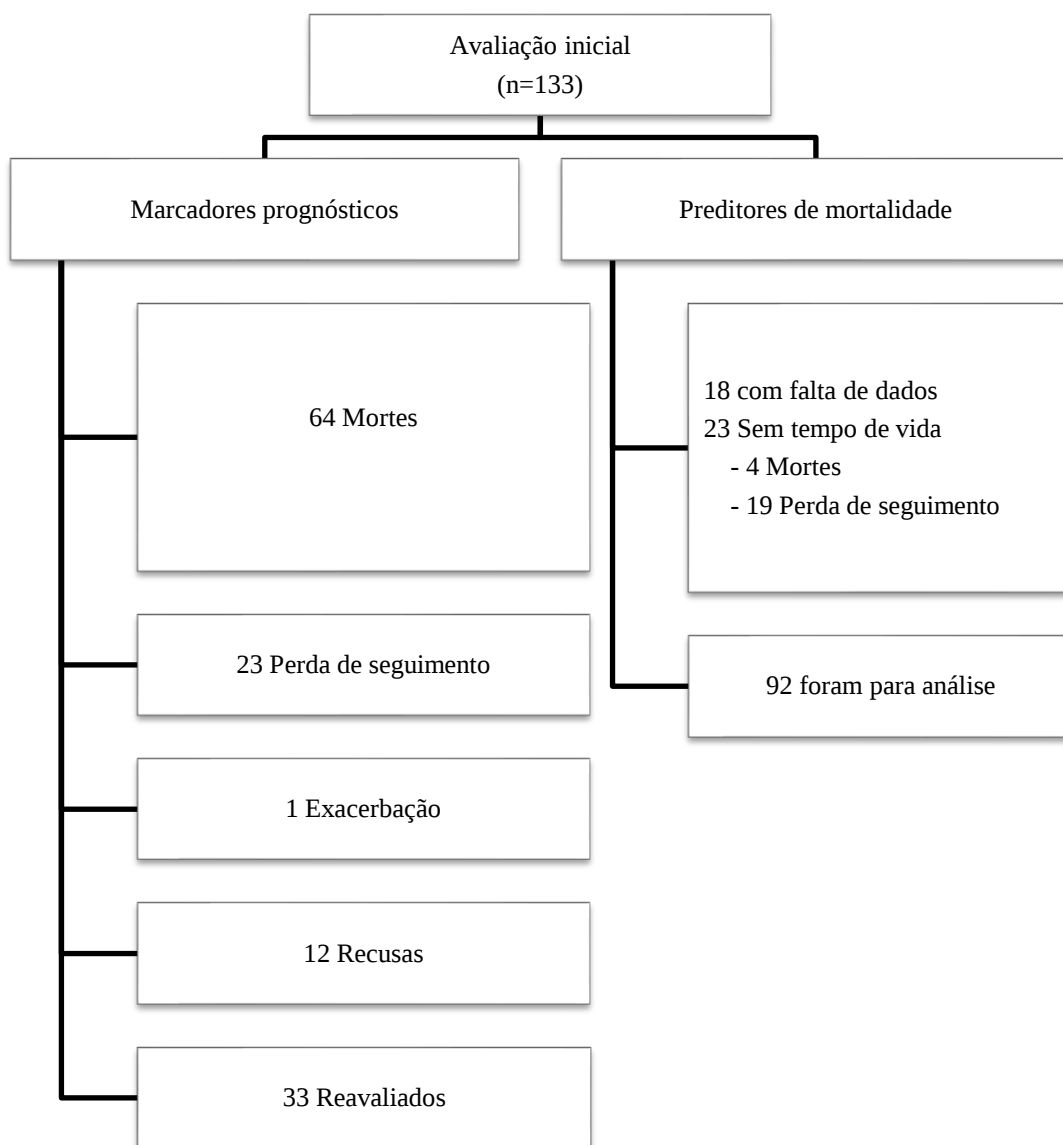


Figura 2. Diagrama de acompanhamento dos pacientes no período de nove anos

A caracterização geral dos pacientes incluídos no seguimento de nove anos, evolução dessas características e comparação entre os reavaliados e não reavaliados também foi apresentada em estudo prévio (Prudente et al., 2018) (Apêndice C). Em geral, 72 pacientes eram tabagistas no momento inicial, sem diferença entre os grupos conforme gravidade da DPOC. A maioria era do sexo masculino nos grupos grave e muito grave em comparação aos classificados

com DPOC leve ou moderada. Não houve diferenças no IMC entre os grupos conforme gravidade da DPOC e 19% dos pacientes com DPOC leve a moderada e 23% dos pacientes com DPOC grave ou muito grave apresentaram IMC <21Kg/m². Foi encontrada alta prevalência de depleção de massa corporal e 38% em ambos os grupos tinham depleção de massa magra corporal.

A Tabela 1 mostra a caracterização dos participantes em relação ao perfil inflamatório e, a comparação entre as características iniciais dos pacientes reavaliados e dos não reavaliados, mostrou que os não reavaliados apresentavam maior inflamação no momento inicial (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização geral dos pacientes incluídos após nove anos

Variáveis (n=33)	Valores
IL-6 (pg/mL)	5,2(3,3-8,5)
Linfócitos (10 ⁹ /L)	1,4(1,2-2,2)
Neutrófilos (1000/mm ³)	3,8(3-5)
Leucócitos (1000/mm ³)	6,7±2,2
Relação N/L	2,5±1,2
Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). IL-6: interleucina-6; N/L: neutrófilos/linfócitos.	

Tabela 2. Características iniciais dos pacientes reavaliados após nove anos e dos não reavaliados

Variáveis	Não reavaliados (n=100)	Reavaliados (n=33)	Valor p
IL-6 (pg/mL)	1(0,6-1,5)	0,5(0,2-0,9)	0,006
Linfócitos (10 ⁹ /L)	1,9(1,5-2,4)	2,1(1,6-2,4)	0,54
Neutrófilos (1000/mm ³)	4,7(4,1-5,8)	4,1(3,4-4,7)	0,001
Leucócitos (1000/mm ³)	8,5(7,1-9,3)	7,2(6,1-8,4)	0,009
Relação N/L	2,4(1,8-3,2)	2,0(1,5-2,3)	0,015
Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). IL-6: interleucina-6. Mann-Whitney Rank Sum Test. p<0,05.			

A Tabela 3 apresenta a comparação do perfil inflamatório inicial entre os pacientes que sabidamente morreram durante período de seguimento e aqueles reavaliados após nove anos. Observa-se um maior perfil inflamatório no momento basal dos pacientes que morreram, com exceção apenas na contagem de linfócitos.

Tabela 3. Características iniciais dos pacientes que morreram durante período de seguimento e dos reavaliados após nove anos

Variáveis	Óbitos (n=64)	Reavaliados (n=33)	Valor p
IL-6 (pg/mL)	1,29(0,68-2,14)	0,56(0,24-0,99)	0,004 ^a
Linfócitos (10 ⁹ /L)	1,78(1,47-2,42)	2,03(1,61-2,44)	0,32 ^a
Neutrófilos (1000/mm ³)	4,94±1,11	4,16±1,21	0,006 ^b
Leucócitos (1000/mm ³)	8,40(6,80-9,20)	7,20(6,10-8,47)	0,04 ^a
Relação N/L	2,0(1,5-2,3)	2,4(1,9-3,5)	0,006 ^a
Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). IL-6: interleucina-6; N/L: neutrófilos/linfócitos. ^a Mann-Whitney Rank Sum Test; ^b Teste t de Student. p<0,05.			

Na caracterização dos reavaliados, em relação ao perfil inflamatório, após nove anos houve aumento significativo da IL-6 e redução na contagem de linfócitos – com aumento da relação neutrófilos/linfócitos. As demais células não apresentaram variação no momento basal e final (Tabela 4). Além disso, ao analisar a IL-6 daqueles que tiveram um aumento ou redução do VEF₁ de, no máximo, 40ml após nove anos de seguimento (n=6), igualmente foi possível observar um aumento da inflamação no momento final [0,48(0,23-0,72) vs 5,65(3,81-9,74); p<0,006] (Tantucci; Modina, 2012).

Tabela 4. Evolução do perfil inflamatório dos pacientes com DPOC após nove anos

Variáveis	Avaliação inicial (n=33)	Avaliação final (n=33)	Valor p
IL-6 (pg/mL)	0,4(0,2-0,8)	5,7(3,4-11)	<0,001 ^a
Linfócitos (10 ⁹ /L)	2,1(1,6-2,4)	1,4(1,2-2,1)	<0,001 ^a
Neutrófilos (1000/mm ³)	4,1±1,2	4,3±1,8	0,57 ^b
Leucócitos (1000/mm ³)	7,2(6,1-8,4)	6,5(5,1-8,1)	0,28 ^a
Relação N/L	2,0±0,7	2,7±1,2	0,003 ^b
Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). IL-6: interleucina-6; N/L: neutrófilos/linfócitos. ^a Wilcoxon, ^b Teste “t pareado”; p<0,05.			

A evolução do perfil inflamatório dos pacientes no momento inicial, após três e nove anos pode ser observada na Tabela 5 e, na Tabela 6, os demais marcadores da Doença. Em geral, observa-se aumento da inflamação pela IL-6 e alteração da função pulmonar apenas na redução da CVF e aumento da relação CVF/VEF₁; aumento da massa magra corporal, piora da sensação de dispnéia pelo BDI, redução da qualidade de vida apenas no domínio “atividade” e aumento das comorbidades.

Tabela 5. Evolução do perfil inflamatório no momento inicial, após três e nove anos

Variáveis	Avaliação inicial (n=33)	Avaliação após 3 anos (n=33)	Avaliação final (n=33)	Valor p
IL-6 (pg/mL)	0,5(0,2-0,9)	2,3(0,9-4,5)	5,2(3,3-8,5)	<0,001
Linfócitos (10 ⁹ /L)	2,1(1,6-2,4)	1,9(1,5-2,1)	1,4(1,2-2,2)	0,10
Neutrófilos (1000/mm ³)	4,1(3,4-4,7)	4,2(3,4-6,2)	3,8(3-5)	0,25
Leucócitos (1000/mm ³)	6,5(6,1-8,4)	7,1(5,4-9,2)	6,5(5,2-7,9)	0,32
Relação N/L	2,0(1,5-2,3)	2,4(1,8-2,9)	2,5(1,5-3,3)	0,14

Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). IL-6: interleucina-6; N/L: neutrófilos/linfócitos. Modelo misto; p<0,05.

Tabela 6. Evolução dos demais marcadores no momento inicial, após três e nove anos

Variáveis	Avaliação inicial (n=33)	Avaliação após 3 anos (n=33)	Avaliação final (n=33)	Valor p
VEF ₁ (%)	58(44,5-79,5)	54(47-78,5)	54(34,5-69,5)	0,33 ^b
VEF ₁ (l)	1,4 (1-1,9)	1,2(0,9-1,9)	1,2(0,7-1,7)	0,38 ^b
CVF (%)	88(74-107)	88(71,5-101)	72(60-87,5)	0,004 ^b
CVF (l)	2,6(2,2-3,1)	2,4(1,8-3,2)	2,2(1,7-2,6)	0,08 ^b
VEF ₁ /CVF	54,6 $\pm$ 11,5	53,3 $\pm$ 10,6	69,8 $\pm$ 16,1	<0,001 ^a
IMC (kg/m ²)	25,4(22,3-28)	25,1(22-31,4)	26,2(21,9-31,6)	0,95 ^b
IMMC (Kg/m ²)	15,8(14,9-17,6)	16(14,8-17)	18,3(17,1-20,6)	<0,001 ^b
MMC (kg)	41,1 $\pm$ 6,4	40,7 $\pm$ 6,5	47,7 $\pm$ 7,9	<0,001 ^a
SpO ₂ (%)	94(93-96)	94(92-95)	93(90-95)	0,06 ^b
DP6 (m)	457,4 $\pm$ 98,7	449,8 $\pm$ 81,7	409,3 $\pm$ 128	0,17 ^a
BDI (pontos)	7,6 $\pm$ 3,2	5,8 $\pm$ 2,9	5,9 $\pm$ 2,8	0,03 ^a
mMRC (escore)	1(1-2)	1(1-3)	2(1-3)	0,72 ^b
SGRQ Atividade (ponto)	46,9 $\pm$ 21,4	56,8 $\pm$ 21,7	61,4 $\pm$ 24	0,03 ^a
SGRQ Sintomas (ponto)	54,9(26,4-63,8)	54,8(32,4-73,6)	48,1(29,6-67,6)	0,68 ^b
SGRQ Impacto (ponto)	23,1(10,1-42,5)	23,8(17,5-53,7)	33,7(15,5-49,6)	0,57 ^b
SGRQ Total (ponto)	35,4(19,4-52,1)	37,4(27,8-65,7)	42(28,2-60,2)	0,31 ^b
Índice BODE (classe)	1(1-1,5)	1(1-2)	1(1-2,7)	0,19 ^b
Índice Charlson (ponto)	3(2-4)	3(2,5-4)	4(3-5)	0,004 ^b

Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal; IMMC: índice de massa magra corporal; MMC: massa magra corporal; SpO₂: oximetria de pulso; DP6: distância percorrida em 6 minutos; BDI: *baseline dyspnea index*; mMRC: *medical research council* modificado; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; Índice BODE: classe 1 (escore 0 a 2), classe 2 (escore 3 e 4), classe 3 (escore 5 e 6) e classe 4 (escore 7 a 10). ^aOne Way Analysis of Variance ou ^bmisto; p<0,05.

A distribuição da IL-6 no momento basal pode ser observada na Figura 3 e, na Figura 4, a distribuição no momento inicial e final dos pacientes reavaliados após nove anos.

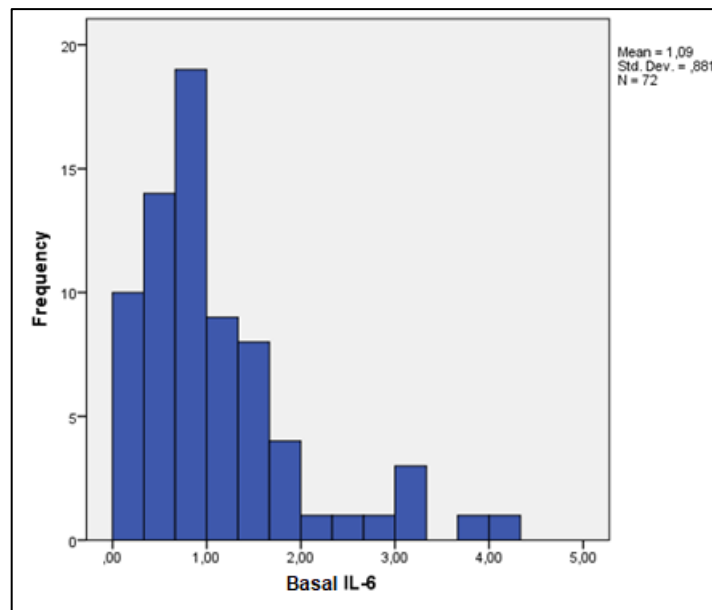


Figura 3. Distribuição da IL-6 no momento inicial

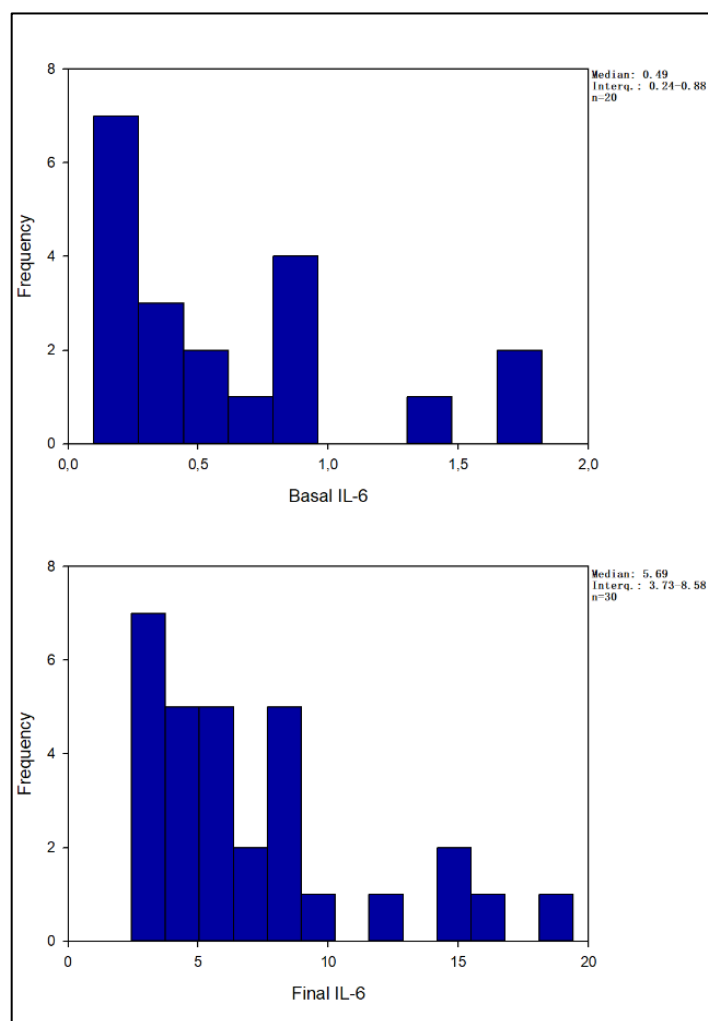


Figure 4. Distribuição da IL-6 nos momentos inicial e final dos pacientes reavaliados após nove anos

Para avaliar a associação do percentil 90% da IL-6 no momento basal com a mortalidade dos pacientes, a curva de Kaplan-Meier seguido do teste Log-Rank mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos categorizados entre $<2,3\text{pg/mL}$ ou $\geq 2,3\text{pg/mL}$. Pacientes com maiores valores de IL-6 no momento basal apresentaram maior risco de morte durante nove anos, contudo, salienta-se que o grupo com IL-6 $\geq 2,3\text{pg/mL}$ foi constituído por apenas sete indivíduos (Figura 5).

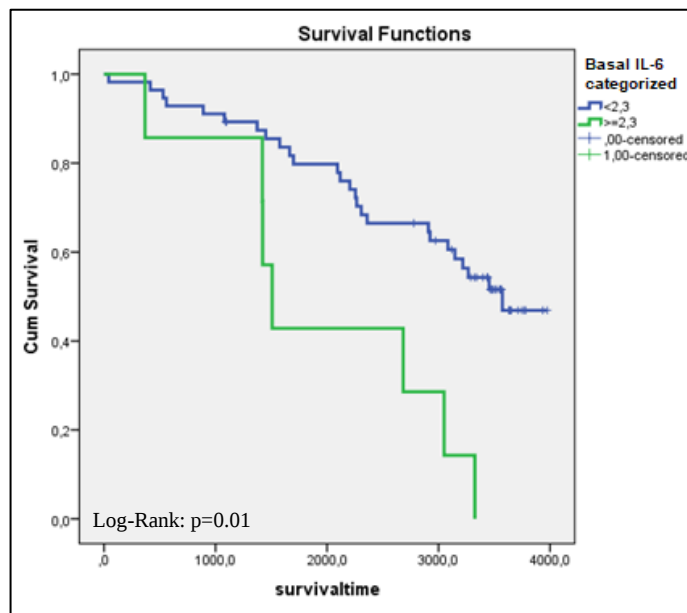


Figura 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier em relação aos pacientes com IL-6 $\geq 2,3\text{pg/mL}$.

Em relação à análise de regressão de Cox, não foram observadas associações entre as variações da IL-6 ao longo do tempo e a taxa de mortalidade em nove anos. Nesse modelo, apenas o número de comorbidades teve influência na mortalidade dos pacientes, aumentando em duas vezes o risco de morte de acordo com a pontuação no ICC ($n=92$) (Tabela 7). Além disso, mesmo quando realizada a imputação múltipla dos dados faltantes, igualmente a IL-6 como covariável tempo-dependente não influenciou na morte desses indivíduos, sendo que, nesse ajuste, apenas o índice BODE se mostrou como preditor de mortalidade em nove anos [HR: 1,4 (95% IC: 1,1-1,7); $p=0,003$].

Tabela 7. Avaliação da IL-6 como covariável tempo-depende na análise de regressão de Cox

Variáveis	Parâmetro estimado	Erro padrão	Qui-quadrado	Valor p	Risco (HR)
Idade, anos	-0.07069	0.04440	2.5352	0.1113	0.932
Gênero masculino	-0.16364	0.56907	0.0827	0.7737	0.849
Índice BODE, classes	0.12288	0.14311	0.7373	0.3905	1.131
ICC, escore	0.84229	0.31803	7.0144	0.0081	2.322
Exacerbações, n	0.29959	0.22177	1.8248	0.1767	1.349
SpO ₂ , %	0.03991	0.07682	0.2699	0.6034	1.041
IL-6, pg/mL	0.02757	0.07842	0.1236	0.7252	1.028

Índice BODE: classe 1 (escore 0 a 2), classe 2 (escore 3 e 4), classe 3 (escore 5 e 6) e classe 4 (escore 7 a 10); ICC: índice de comorbidade de Charlson; Exacerbações: número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento; SpO₂: oximetria de pulso; IL-6: Interleucina-6. $p < 0,05$.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a evolução das concentrações séricas da IL-6 e sua associação com a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos. Estudos prévios já demonstraram que pacientes com DPOC estável apresentam maiores concentrações de IL-6 em comparação a controles saudáveis (Wei et al., 2015; Garcia-Rio et al., 2010) e, além disso, nossos achados indicaram que o aumento da IL-6 é gradual ao longo do tempo, conforme evolução da própria doença.

O aumento da inflamação, inclusive naqueles com menor variação do VEF₁, chama atenção ao fato de que a inflamação sistêmica pode ser um processo persistente e progressivo inclusive naqueles que melhoram a função pulmonar, a mantém inalterada ou com pouca perda; além disso, em nossa amostra reavaliada no momento final, apenas dois pacientes apresentaram aumento da IL-6 após três anos de seguimento com redução após nove anos, sendo que todos tiveram aumento no momento final em comparação ao momento inicial, sugerindo, portanto, que a análise isolada de marcadores prognósticos da DPOC requer certa cautela, haja vista que mesmo aqueles sem grandes alterações da função pulmonar ao longo dos anos, igualmente apresentam piora da inflamação.

Quanto ao VEF₁, já foi demonstrado que ele se relaciona intimamente a sintomas respiratórios crônicos na população em geral (Jakeways et al., 2003), contudo, Tantucci e Modina (2012) igualmente já alertaram que seria mais lógico empreender esforços para a detecção precoce da DPOC baseada em fatores de risco, ao invés de apenas em sintomas. Portanto, baseado nessa premissa e em nossos achados, inferimos que a avaliação associada desses marcadores, como marcadores prognósticos e inflamatórios em conjunto, pode ser mais apropriada na avaliação de pacientes com DPOC em maiores períodos.

Além disso, na análise da IL-6 ao longo do tempo, observamos que pacientes que sobreviveram após nove anos de seguimento tinham menos inflamação no momento basal em comparação àqueles que sabidamente morreram, demonstrando melhor prognóstico dos pacientes com menores valores de IL-6. Também verificamos que ao serem considerados os sujeitos com maiores valores da citocina (percentil 90% da amostra) há maior risco de morte, no entanto, neste caso, é preciso considerar o pequeno número de indivíduos categorizados nesse grupo.

Achados semelhantes foram encontrados no estudo conduzido por Mehrotra et al. (2010), onde a IL-6 foi preditor significativo de mortalidade em 268 pacientes com obstrução das vias aéreas, contudo, já há alguns anos, estudos prospectivos têm demonstrado que a IL-6 elevada tem sido um marcador útil para prever piores desfechos na DPOC (Ferrari et al., 2013; Agusti et al., 2012; Celli et al., 2012; Pinto-Plata et al., 2012). Igualmente, com a própria população desse estudo, em três anos de seguimento, já foi demonstrado que o aumento significativo da IL-6 esteve associado com maior mortalidade desses sujeitos (Ferrari et al., 2013).

Por outro lado, outros estudos não verificaram maiores associações entre a IL-6 e piores desfechos na DPOC. O estudo ECLIPSE (Hurst et al., 2010), por exemplo, não encontrou relação entre a IL-6 com um maior número de exacerbação em três anos. De modo semelhante, Fermont et al. (2019), não mostrou associação entre a IL-6 e o número de exacerbações e mortalidade desses pacientes, mesmo tendo encontrado relação entre a taxa de hospitalização e altos níveis da citocina. Da mesma forma, nosso modelo com análise seriada da IL-6 em três momentos, igualmente não apresentou influência da citocina na taxa de mortalidade desses indivíduos. Todavia, não podemos afirmar que nossos resultados apresentam uma relação exata entre a IL-6 e mortalidade da DPOC, haja vista que não temos poder suficiente quanto ao tamanho da amostra.

Nesse sentido, embora alguns autores como Celli et al. (2012) tenham demonstrado que a IL-6, por si só, melhora a capacidade de prever a mortalidade da DPOC, os próprios autores apontam que a associação de biomarcadores melhora ainda mais essa capacidade, o que corrobora com o conceito de que a avaliação combinada de marcadores inflamatórios e outros marcadores da DPOC pode ser mais precisa. Dentre os marcadores não inflamatórios da DPOC que influenciaram na mortalidade em nove anos dos indivíduos incluídos no presente estudo, destacam-se o número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento, maior gravidade pelo índice BODE, maior pontuação no ICC e menor IMC (Prudente et al., 2018).

Além do mais, viu-se que na imputação múltipla dos dados faltantes na análise de regressão de Cox, tendo a IL-6 como covariável tempo dependente, o índice BODE igualmente foi capaz de prever a mortalidade dessa população em nove anos. Especificamente em relação ao índice BODE e a IL-6, Khan et al. (2016) também já demonstraram que as concentrações séricas da citocina apresentavam correlação significativa com o índice BODE, contudo, as limitações relacionadas à imputação de dados exigem que nossos resultados sejam analisados com maior cautela para que conclusões equivocadas sejam evitadas (Nunes et al., 2009) e, por conta disso, sugere-se a realização de estudos futuros considerando essas variáveis.

Sobre o número de linfócitos, observamos que houve redução na contagem das células com aumento significativo da relação N/L. Sabe-se que a baixa contagem de linfócitos se associa com piores prognósticos tanto em condições agudas quanto crônicas e fatores como idade avançada e estado nutricional deficiente (Sørensen et al., 2015) e, em concordância com isso, Acanfora et al. (2018) em estudo prospectivo com 218 pacientes com DPOC e idade em torno de 75 anos, observou que a redução relativa na contagem das células esteve associada com maior mortalidade.

Além disso, Xiong et al. (2017) demonstraram que neutrófilos e linfócitos independentemente se correlacionam com a mortalidade, porém com menor relevância em

comparação à relação N/L. A esse respeito, estudo conduzido por Lee et al. (2016) demonstrou que o VEF₁ de pacientes com DPOC se correlacionou apenas com a relação N/L e não com a contagem das células sozinha, semelhante a nossos achados, onde foi observado que apenas a contagem de linfócitos dos pacientes que morreram no período de nove anos não era estatisticamente diferente no momento basal daqueles que sobreviveram, ao passo que a relação N/L já se apresentava significativamente maior. Entretanto, análises adicionais devem ser realizadas para melhores conclusões.

O presente estudo apresenta limitações que precisam ser esclarecidas. Durante o período de acompanhamento, tivemos cerca de 17% de perda, o que pode ter interferido em nossos resultados, contudo, estudos populacionais longitudinais mostram que a perda de seguimento é acentuada em maiores períodos de acompanhamento; além disso, a porcentagem apresentada em nosso trabalho é similar ao encontrado em outros estudos (Moreira et al., 2014).

Além disso, salientamos que o presente estudo não objetiva identificar causa e efeito e, dessa forma, podemos apenas afirmar possíveis associações entre a IL-6 e a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos.

Conclusão

Ao avaliar a evolução das concentrações séricas da IL-6 e sua associação com a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos, foi observado que houve aumento progressivo da citocina ao longo do tempo, porém sem influência na mortalidade. Sugere-se, todavia, que para avaliação prognóstica e da mortalidade dessa população, em maiores seguimentos longitudinais, ambos marcadores inflamatórios e demais marcadores da DPOC sejam analisados em conjunto.

Referências

- Acanfora D, Scicchitano P, Carone M, Acanfora C et al. Relative lymphocyte count as an indicator of 3-year mortality in elderly people with severe COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018; 18(116):1-8.
- Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37483.
- Agustí A, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(2):347-60.
- Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Longitudinal Association of C-Reactive Protein and Lung Function Over 13 Years. The EPIC Norfolk Study. *Am J Epidemiol*. 2014 Jan 1; 179(1): 48-56.
- Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*. 2005; 128:518-24.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22(4):672-88.
- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006; 61:17-22.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:1005-12.
- Celli BR, Locantore N, Yates J et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(10):1065-72.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245-51
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:959-67. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:386.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:111-7.
- Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(3):250-5.
- de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008; 133(6):1336-1343.
- Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379(9823):1341-51.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128(4):1995-2004.

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

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

Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(8):1414-8.

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

Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019; 74(5):439-46.

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

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

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

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

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.

Garcia-Rio F1, Miravittles M, Soriano JB et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010; 11(1):63.

Garrod R, Marshall J, Barley E et al. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J*. 2007; 16(4):236-40.

Garudadri S, Woodruff PG, Han MK et al. Systemic Markers of Inflammation in Smokers With Symptoms Despite Preserved Spirometry in SPIROMICS. *Chest*. 2019; 155(5):908-17.

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

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

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Disponível em: <<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>> Acesso em 5. Fev. 2020.

- Gonçalves-Macedo L, Mattos LE, Markman-Filho B et al. Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(6):e20180402.
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124:459-67.
- Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, et al. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2006; 100:561-7.
- Hugli O, Fitting JW. Alterations in metabolism and body composition in chronic respiratory disease. *Eur Respir J Monograph*. 2003; 8:11-22.
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(8):867-74.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1128–38.
- Jakeways N, McKeever T, Lewis SA et al. Relationship between FEV₁ reduction and respiratory symptoms in the general population. *Eur Respir J*. 2003;21(4):658-63.
- Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento, O. II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004; 30:S1-S42.
- Jezler S, Holanda MA, José A, et al. Mechanical ventilation in decompensated chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Bras Pneumol*. 2007; 33:S111-8.
- Khan, NA; Daga, MK, Istaq Ahmad et al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. *J Inflamm Res*. 2016; 9: 187–198.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow–volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725–734.
- 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.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
- 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.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1856-61.
- Laveneziana P, Palange P. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2012; 40(3):522-9.

- Lee H, Um SJ, Kim YS et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156511.
- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:50-60.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, inter-observer agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984; 85:751-8.
- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61(10); 849-53.
- Marchioro J, Gazzotti MR, Moreira GL, et al. Anthropometric status of individuals with COPD in the city of São Paulo, Brazil, over time - analysis of a population-based study. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(6): e20170157.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2001). *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: the PILE score. *Ann Epidemiol*. 2010; 20(3):223-32.
- Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21:1565-73.
- Miller J1, Edwards LD, Agustí A et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013; 07(9):1376-84.
- Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol*. 2014; 40:37-37.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and second care (partial update). NICE Clinical Guideline 101. London: NICE, 2010.
- Nunes LN, Klück, MM, Fachel JMG. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. *Cad. Saúde Pública*. 25(2):268-78.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007; 29(3):527-34.
- Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H. et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern. Association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res*. 2012;13:71.
- Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61:23:28.28.
- Prudente R, Franco EAT, Mesquita CB et al. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:3389-98.

- Rabe KF, Beghé B, Luppi F et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(12):1222-32.
- Raurich JM, Pérez J, Ibáñez J, et al. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:295-300.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117:398S-401S.
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82:53-9.
- Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504-20.
- Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000; 21(4):753-62.
- Schunemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, et al. Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer and the St' George's Respiratory Questionnaire in patients with airflow obstruction. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 1170-6.
- Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):621-32.
- Shaw JG, Vaughan A, Dent AG et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *J Thorac Dis*. 2014;6:1532-47
- Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019; 53(5). pii: 1900164.
- Smith BM, Jensen D, Brosseau M et al. Impact of pulmonary emphysema on exercise capacity and its physiological determinants in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2018; 8(1):15745.
- Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J Inflamm (Lond)*. 2015; 12:20.
- Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with chronic obstructive disease in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2000; 26:119-25.
- Souza JRM, Oliveira RT, Blotta MHSL, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90(2):94-99.
- Standardization of spirometry–1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-98.
- Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010; 103:817-29.

- Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt1):1179-84.
- Tanni SE, Pelegrino NRG, Angeleli AYO, et al. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *Journal of Inflammation*. 2010; 7:29.
- Tanni SE, Zamuner AT, Coelho LS, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Metab Syndr Relat Disord*. 2015: 13:52-4.
- Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:95-9.
- Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(9):1218-24.
- Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res*. 2013; 137:251-69.
- Wei J, Xiong XF, Lin YH et al. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2015; 27;3:e1199..
- Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:26-33.
- Xiong W, Xu M, Zhao Y et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 13(12):615-25.

Anexos e Apêndices

Anexo A. Escala de Dispneia de Borg

Escala de Borg

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

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

The St. George's Respiratory Questionnaire – Paul Jones

Parte 1

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

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

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

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

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
☐	☐	☐	☐	☐

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

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

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

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

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

Não	Sim
-----	-----

Parte 2

Seção 1

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

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

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

Minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	☐
---	--------------------------

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

• Seção 2

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

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

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

• Seção 3

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

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

• Seção 4

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

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

• Seção 5

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

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

• Seção 6

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

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

• Seção 7

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

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

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

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

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

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

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

Anexo C. Índice de Dispneia Basal (BDI)

Índice de Dispneia Basal

1 Incapacidade Funcional

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

2 Magnitude da tarefa

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

3 Magnitude do esforço

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

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

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

Anexo E. Índice de Comorbidade de Charlson

Lista de comorbidades de acordo com o Índice Charlson

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

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

Apêndice A. Avaliação das exacerbações

Avaliação das exacerbações

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

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

Exacerbação: () Sim () Não

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

Hospitalização: () Sim () Não

- Causa: _____

Óbito: () Sim () Não

- Causa: _____

Apêndice B. Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) – RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “*Evolução no período de dez anos dos marcadores inflamatórios de pacientes com DPOC*”, que será desenvolvido por mim, Robson Aparecido Prudente, Fisioterapeuta, Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica, com orientação do profissional Médico e Professora Doutora Suzana Erico Tanni Minamoto da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Estou estudando uma doença denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Para que eu possa ter um resultado nesse momento preciso coletar o seu sangue que será realizado os seguintes exames: ácido úrico, AST/ALT, proteínas totais, fosfatase alcalina, gama GT, glicose, colesterol total, triglicérides, ureia, creatinina, cálcio, HDL colesterol, PCR, Alfa 1 glicoproteína, Hemograma, PTH-basal, 25-OH Vitamina D3, PCR, TNF-alfa e IL6. O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e uma manchinha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Além da coleta de sangue, precisarei realizar os seguintes exames: oximetria de pulso, antropometria, impedância bioelétrica, espirometria, distância percorrida em seis minutos e radiografia de tórax (quando não houver exame recente). Esses são exames não invasivos, o que não acarretará em riscos à sua saúde e, em relação à radiografia, será realizada em serviço especializado dentro dos parâmetros estabelecidos pela legislação atual. Sobre a distância percorrida em seis minutos, o risco que você corre pode ser de sentir falta de ar, aumento do batimento cardíaco e da pressão arterial, contudo, será realizado por equipe especializada e treinada em primeiros socorros, e em conformidade com os protocolos de segurança vigentes.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como: exacerbações de sua doença e outros exames realizados como, por exemplo, espirometria, referentes a consultas feitas anteriormente pelo(a) Senhor(a).

Além disso o(a) Senhor (a) responderá alguns questionário que levará uns 15 minutos de duração, são eles: Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) na versão validada para a Língua Portuguesa e cultura brasileira; Avaliação da dispneia pela versão traduzida para a Língua Portuguesa do *Baseline Dyspnea Index* (BDI) e pelo instrumento desenvolvido pela *Medical Research Council Modificado* (MMRC), também validado para o idioma português e avaliação da presença de comorbidades associadas à DPOC por meio do Índice de Charlson.

Seu benefício em participar será identificar variáveis associadas à mortalidade na DPOC, identificar fatores de riscos decorrentes da DPOC e, caso algum exame se encontre alterado, você será encaminhado para tratamento adequado.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da pesquisa

Pesquisador: Robson Aparecido Prudente
Rua: Antonio Brasilino Fávero, 106 – Jardim Flamboyant.
Botucatu / SP – 18610-101
Tel: (14) 3354-1316
E-mail: robsonapp@hcfmb.unesp.br

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto

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

Apêndice C. Resultados de estudo prévio

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

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

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

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). M: masculino; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal; MMC: massa magra corporal; IMMC: índice de massa magra corporal; DP6: distância percorrida em 6 minutos; BDI: *baseline dyspnea index*; MMRC: *medical research council modificado*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; SpO₂: oximetria de pulso; Índice BODE: classe 1 (escore 0 a 2), classe 2 (escore 3 e 4), classe 3 (escore 5 e 6) e classe 4 (escore 7 a 10).

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

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

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal; DP6: distância percorrida em 6 minutos; MMRC: *Modified Medical Research Council*; SpO₂: oximetria de pulso; Índice BODE: classe 1 (escore 0 a 2), classe 2 (escore 3 e 4), classe 3 (escore 5 e 6) e classe 4 (escore 7 a 10). Teste "T", Mann-Whitney ou χ^2 . p<0,05.

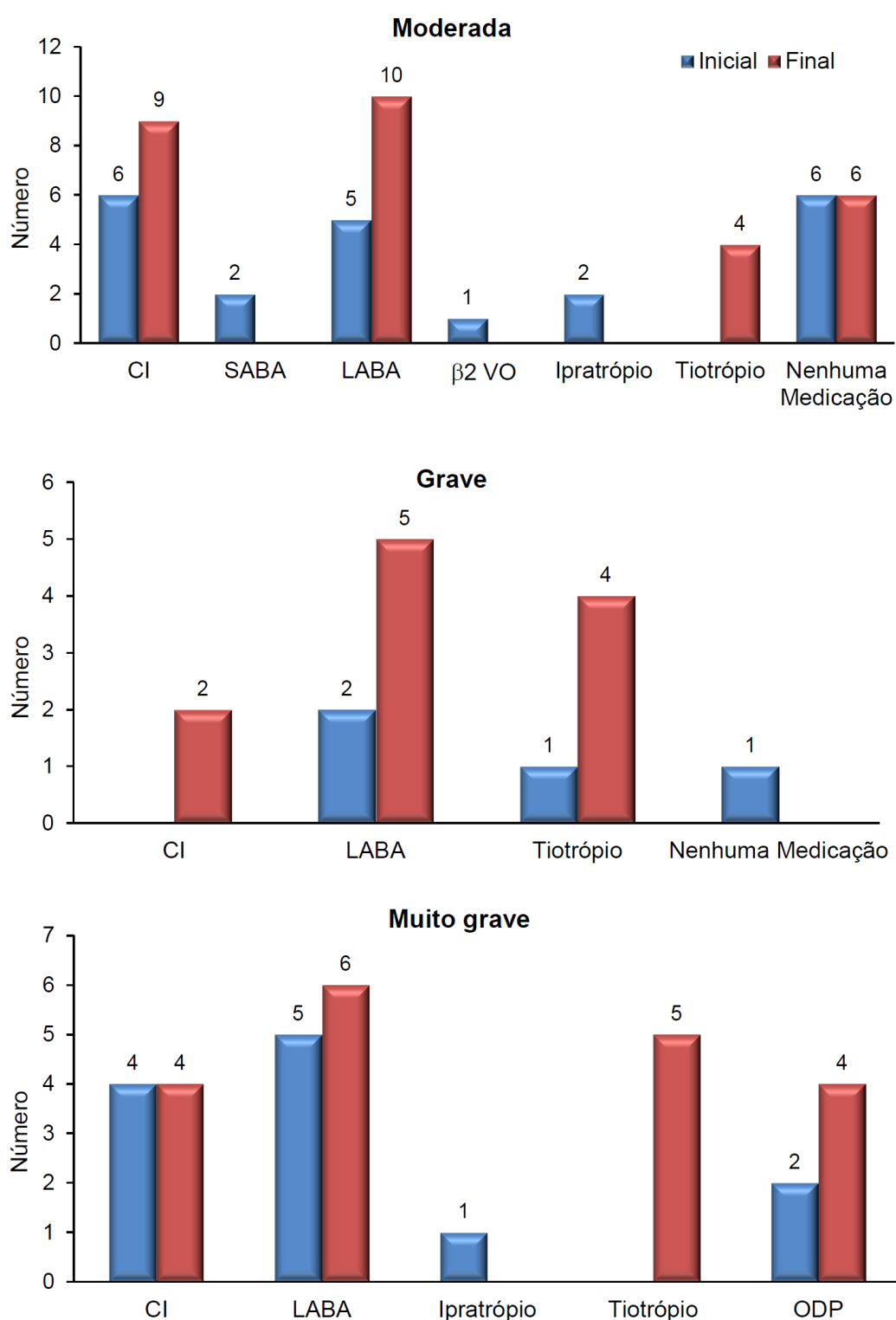


Figura 5. Classe de medicamentos em uso contínuo no momento basal e após nove anos conforme gravidade da doença (CI: Corticosteroide inalado; LABA: β2 agonista de longa duração inalado; SABA: β2 agonista de curta duração inalado; ODP: Oxigenoterapia domiciliar prolongada).

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

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