

Marcia Maria Faganello

**Fatores associados à ocorrência de exacerbação
em pacientes com DPOC**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação “Fisiopatologia em Clínica Médica”, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP - para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Prof^a Livre Docente Irma de Godoy

Botucatu

2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Faganello, Marcia Maria.

Fatores associados à ocorrência de exacerbação em pacientes com DPOC /
Márcia Maria Faganello. – Botucatu: [s.n.], 2007.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista, 2007.

Orientador: Profa. Dra. Irma de Godoy

Assunto CAPES: 40101002

1. Aparelho respiratório – Doença. 2. Dispnéia. 3. Fisiopatologia.
4. Clínica médica.

CDD 616.26

Palavras chave: DPOC; Exacerbação; Hipoxemia crônica; hospitalização;
Índice BODE.

Sumário

Lista de Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1 Introdução.....	16
2 Objetivos.....	25
3 Casuística e Métodos.....	26
3.1 Delineamento do estudo.....	27
3.2 Função pulmonar e gases arteriais.....	27
3.3 Avaliação nutricional.....	28
3.4 Distância percorrida em 6 minutos.....	29
3.5 Qualidade de vida relacionada à saúde.....	30
3.6 Dispneia.....	31
3.7 Comorbidades.....	32
3.8 Índice BODE.....	33
3.9 Exacerbações, hospitalizações e óbitos.....	33
3.10 Análise Estatística.....	33
4 Resultados.....	36
5 Discussão.....	46
6 Conclusão.....	54
7 Referências.....	55
8 Anexos.....	66

Lista de Abreviaturas

AMB	Área Muscular do Braço
ASTMI	Área Seccional Transversa do Membro Inferior
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
BDI	Índice de Dispneia Basal
BODE	B ody mass index, O bstruction, D yspnea, E xercise capacity
DP6	Distância Percorrida em 6 minutos
FR	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa do Corpo
IMMC	Índice de Massa Magra do Corpo
MMC	Massa Magra do Corpo
MMRC	Escala de dispneia do <i>Medical Research Council</i> Modificado
ODP	Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada
PA	Pressão Arterial
PaCO ₂	Pressão Arterial de Gás Carbônico
PaO ₂	Pressão Arterial de Oxigênio
PLATINO	<i>Proyecto Latino de Investigación en Obstrucción Pulmonar</i>
RP	Reabilitação Pulmonar
SaO ₂	Saturação Arterial de Oxigênio
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio (oximetria de pulso)
TVP	Trombose Venosa Profunda
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

Resumo

Nos últimos anos, vários estudos avaliaram os marcadores da doença associados à frequência de exacerbação, hospitalização, readmissão e mortalidade em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Entretanto, estudos que avaliaram os marcadores associados à ocorrência de exacerbação em pacientes ambulatoriais são limitados. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar os fatores de predição da ocorrência de exacerbação no período de um ano em 120 pacientes com DPOC atendidos no Ambulatório de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Os pacientes tiveram o diagnóstico de DPOC confirmado e foram submetidos às seguintes avaliações: espirometria pré e pós-broncodilatador, composição do corpo (antropometria e bioimpedância), qualidade de vida por meio do Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), intensidade da dispnéia por meio da escala modificada Medical Research Council (MMRC) e do índice basal de dispnéia (BDI) e tolerância ao exercício (distância percorrida em 6 minutos – DP6). Em seguida foi calculado o índice BODE de acordo com os pontos de corte do volume expiratório no primeiro segundo (VEF_1), do índice de massa do corpo, do MMRC e da DP6. Durante o período de acompanhamento de um ano, 60 pacientes (50%) apresentaram pelo menos um episódio de exacerbação da doença e, em consequência da agudização, 25 pacientes foram hospitalizados. Comorbidades extra-pulmonares foram causa de hospitalização em oito pacientes e de óbito em cinco pacientes. Na avaliação inicial, os pacientes que

exacerbaram tinham maior comprometimento da função pulmonar e da troca gasosa, valores mais elevados do índice BODE e maior proporção de pacientes com DPOC III e IV. Além disso, apresentavam menores valores de DP6, maior sensação de dispnéia e maior comprometimento da qualidade de vida. Não houve associação significativa entre o gênero, o uso de corticosteróide, os atributos de composição do corpo e a ocorrência de exacerbações. Houve associação significativa entre a ocorrência de exacerbação e a classificação da doença (DPOC IV versus DPOC I, $p<0,001$; DPOC IV versus DPOC II ou III, $p<0,05$), intensidade de dispnéia ($p=0,03$), presença de hipoxemia crônica ($p<0,006$), hospitalizações por causas extra-pulmonares ($p=0,02$) e índice BODE ($p=0,05$). Os resultados da análise de regressão logística múltipla mostraram que os pacientes nos estádios mais avançados da doença apresentaram maior risco de ocorrência de exacerbação quando comparados com pacientes nos estádios mais leves (DPOC IV vs I - OR=9,082, IC=2,452-33,638, $p=0,03$; DPOC IV vs II- OR=5,892, IC= 1,974-17,586, $p<0,05$; DPOC IV vs III- OR=3,779, IC= 1,065-13,403, $p<0,05$). Além disso, o índice BODE > 5 foi identificado como importante fator de predição da ocorrência de exacerbação (classe 3-4 vs classe 1 - OR= 4,968, IC=1,493-16,534, $p=0,009$). A ocorrência de hospitalização devido à comorbidades extra-pulmonares foi outro importante fator de risco para a ocorrência de exacerbação da DPOC (OR=10,033, IC=1,083-92,972, $p=0,04$). Em conclusão, aproximadamente metade de pacientes com DPOC em tratamento ambulatorial apresenta pelo menos um episódio de exacerbação ao

ano. Embora a classificação da doença de acordo com os critérios do GOLD identifique o grupo de pacientes (DPOC IV) que apresenta maior risco de ocorrência de exacerbação da doença, os pacientes classificados como DPOC leve, moderado ou grave não apresentaram riscos de exacerbação significativamente diferentes. Valores do índice BODE acima de 50% do valor máximo e hospitalização devido à comorbidades extra-pulmonares indicam risco elevado de ocorrência de exacerbação da doença. Entretanto, embora alguns marcadores sistêmicos da doença estejam relacionados com o risco de mortalidade e hospitalizações, neste estudo de pacientes ambulatoriais, a tolerância ao exercício e o estado nutricional, de forma isolada, não apresentaram associação significativa com a ocorrência de exacerbação. A qualidade de vida dos portadores de DPOC está adicionalmente comprometida nos pacientes que apresentaram exacerbações no período de um ano embora relação causa-efeito não tenha sido estabelecida.

Summary

Markers of disease severity have been associated with mortality, occurrence and frequency of hospitalization and readmission due disease exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. However, information about predictor factors for the occurrence of exacerbation in ambulatory COPD patients is scarce. Therefore, the aim of the present study was to identify predictor factors for the occurrence of exacerbation in 120 patients with COPD followed during one year in the outpatient clinic at Universidade Estadual Paulista (UNESP, Paulista State University) School of Medicine at Botucatu, located in the State of São Paulo, Brazil. The patients had the diagnosis of COPD confirmed and underwent to the following evaluations: pre- and post-bronchodilator spirometry, body composition (anthropometry and bioimpedance), health-related quality of life (Saint George's Respiratory Questionnaire -SGRQ), dyspnea scores (Medical Research Council –MMRC and basal dyspnea index -BDI) and exercise tolerance (6MWD). Bode index was calculated taking in consideration the cut off points for forced volume in the first second (FEV_1), body mass index, MMRC and 6MWD. During the follow-up period 60 patients (50%) presented at least one exacerbation episode and, as consequence, 25 patients were hospitalized. Eight patients were hospitalized and five died due to non-pulmonary comorbidities. At baseline, patients with exacerbations during the follow-up period presented lower values of airway obstruction indexes and of arterial blood gases and higher values of BODE score

and proportion of COPD patients class III and IV. In addition, the values of 6MWD were lower, dyspnea sensation was higher and the health-related quality of life was more deteriorated in these patients. No significant associations were found between gender, corticosteroid use, body composition attributes and exacerbation occurrence. There was significant association between COPD classification and exacerbation occurrence (COPD IV versus COPD I, $p < 0,001$; COPD IV versus COPD II ou III, $p < 0,05$), dyspnea intensity ($p = 0,03$), chronic hypoxemia ($p < 0,006$), and non-pulmonary hospitalizations ($p = 0,02$) and BODE index score ($p = 0,05$). Multiple logistic regression revealed that patients with advanced COPD present significantly higher risk of exacerbation occurrence when compared to other patients (COPD IV vs I - OR=9,082, IC=2,452-33,638, $p = 0,03$; COPD IV vs II- OR=5,892, IC= 1,974-17,586, $p < 0,05$; COPD IV vs III- OR=3,779, IC= 1,065-13,403, $p < 0,05$). Furthermore, value of BODE Index > 5 was identified as important predictor factor for exacerbation occurrence (class 3-4 vs class 1 - OR= 4,968, IC=1,493-16,534, $p = 0,009$). Non-pulmonary hospitalization also increased significantly the risk for exacerbation in COPD patients (OR=10,033, IC=1,083-92,972, $p = 0,04$). In conclusion, approximately 50% of ambulatory COPD patients present at least one exacerbation episode each year. Although GOLD staging system identifies a higher risk group for occurrence of exacerbation (COPD IV), patients with mild, moderate or severe COPD have similar risk for the occurrence of this complication. Values of BODE index over 50% of the maximum and non-pulmonary hospitalization

significantly increase the exacerbation occurrence risk. Some systemic markers of COPD as nutritional status and exercise tolerance, previously associated with higher risk of hospitalization and mortality, were not significantly associated with exacerbation in this study of ambulatory COPD patients. Health-related quality of life was further compromised in COPD patients who presented exacerbations during the follow-up although no cause-effect relationship could be established.

1 Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema de saúde pública e a condição respiratória crônica mais comum no mundo desenvolvido. Estudo recente, realizado na região metropolitana da cidade de São Paulo, indicou que 15,8% dos indivíduos maiores que 40 anos apresentam a doença (Menezes et al., 2005). O impacto econômico da DPOC é relevante devido à diminuição da capacidade ou da incapacidade para o trabalho, aos elevados custos advindos de tratamentos hospitalares prolongados e à mortalidade prematura (Fabbri et al., 2003; Miravittles, 2004). No Brasil, a DPOC ocupa o quinto lugar dentre as principais causas de morte e o número de óbitos, conseqüentes a ela, vêm aumentando nos últimos 20 anos, em ambos os sexos (SBPT, 2004). Em 2003, foi a quinta principal causa de internação, em indivíduos maiores de 40 anos, no setor público de saúde (SBPT, 2004).

A DPOC é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. Esta limitação está comumente associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões mediante inalação de partículas e gases nocivos decorrentes primariamente do tabagismo (Fabbri et al., 2003). Valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) pós-broncodilatador, expressos como porcentagem da capacidade vital forçada (CVF) - VEF_1/CVF , menores que 70%, indicam a presença de obstrução ao fluxo aéreo. A gravidade da obstrução é estabelecida por meio da análise dos resultados de VEF_1 , expressos como porcentagem dos valores previstos (Fabbri et al., 2003). A classificação da gravidade da DPOC de acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2003 está apresentado no **quadro 1**:

ESTADIO	DENOMINAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
0	Em risco	Sintomas crônicos: tosse e escarro Espirometria normal
I	Leve	$VEF_1/CVF < 70\%$ $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto
II	Moderada	$VEF_1/CVF < 70\%$ $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto
III	Grave	$VEF_1/CVF < 70\%$ $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto
IV	Muito grave	$VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ e $PaO_2 < 60$ mmHg ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita

Quadro 1. Classificação da gravidade da DPOC de acordo com o GOLD (Fabbri et al., 2003)

A evolução crônica e progressiva da DPOC é caracterizada por episódios frequentes de exacerbação da doença que ocorrem até duas vezes ao ano em pacientes com doença moderada/grave (Miravittles et al., 1999). A exacerbação é definida pelo aumento dos três sintomas principais (dispnéia, purulência e volume do escarro) que indicam a necessidade de alteração na medicação de manutenção (Anthonisen et al., 1987; Rodrigues-Roisin 2000). Esta definição pode ser qualificada também pela necessidade de introdução de tratamento com corticóide sistêmico e/ou antibiótico (Burge et al., 2000).

Vários marcadores tem sido associados à frequência de exacerbação e a morbi-mortalidade em pacientes com DPOC tais como, a intensidade da dispnéia, a gravidade de obstrução ao fluxo aéreo, o comprometimento das trocas gasosas e do estado nutricional e a tolerância ao exercício (Kessler et al., 1999; Nishimura et al., 2002; Pinto-Plata et al., 2004; Schols et al., 2005).

A associação da gravidade da obstrução das vias aéreas e do comprometimento alterado das trocas gasosas com a sobrevida em pacientes com DPOC foi observada em vários estudos (Boushy et al., 1973, Postma et al., 1979, Traver et al., 1979, Anthonisen et al., 1986). Sobrevida menor foi descrita nos pacientes com $VEF_1 < 0,75$ litros (Boushy et al., 1973 e Postma et al., 1979) e a melhora do VEF_1 após terapia broncodilatadora foi identificada como indicador da sobrevida nos pacientes com DPOC (Anthonisen et al., 1986; Traver et al., 1979; Postma et al., 1979).

Além da associação com mortalidade o VEF_1 pós-broncodilatador, expresso como porcentagem dos valores previstos, já foi associado à frequência de exacerbação (Dewan et al., 2000). Além disso, alguns estudos mostram que valores baixos de VEF_1 e a presença de hipersecreção brônquica, são fatores independentemente associados à frequência de exacerbações da DPOC e ao risco de hospitalização (Vestbo & Rasmussen, 1989; Vestbo et al., 1996; Miravittles et al., 2000; Niewoehner et al., 2007).

Por outro lado, dados referentes à associação da gravidade de obstrução das vias aéreas com a ocorrência de exacerbação são escassos na literatura. Encontramos um estudo que verificou valores basais significativamente menores de VEF_1 nos pacientes que apresentaram exacerbação quando comparados com os pacientes que não exacerbaram durante o período de 3 anos de acompanhamento (Spencer et al., 2004).

Alguns estudos encontraram associação das alterações das trocas gasosas com a frequência de exacerbação, hospitalização e com a sobrevida em pacientes com DPOC. A sobrevida foi menor em pacientes com valores menores de pressão arterial de oxigênio (PaO_2), pressão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) elevada e que desenvolveram de *cor pulmonale* (Renzetti, et al., 1966; Boushy et al., 1973; Postma et al., 1979). No mesmo sentido, Kessler et al., (1999)

mostraram que a hipercapnia e a hipertensão pulmonar são indicadores independentes de hospitalização por exacerbação da DPOC.

A dispnéia causada pelo exercício é um dos sintomas básicos em pacientes com DPOC, que aparece na fase inicial da doença e afeta as atividades de vida diária (Roca & Rabinovich, 2003). Seemungal et al., (1998) observaram que os escores de dispnéia, avaliados pelo MRC, apresentaram associação com o escore total e com domínios atividade e impacto do SGRQ, mas não com a frequência de exacerbação. Por outro lado Kessler et al., 1999 mostraram que pacientes com escores de dispnéia ≥ 3 , na escala MRC, apresentaram risco significativamente maior de hospitalização por exacerbação da DPOC quando comparados aqueles com escore de dispnéia igual a 2. Em 2002, Nishimura et al. mostraram que a intensidade da dispnéia teve maior associação com a sobrevida do que a classificação da gravidade da doença de acordo com os valores de VEF_1 , expressos como porcentagem dos valores previstos.

Dados referentes à associação entre os valores da PaO_2 e intensidade de dispnéia com a ocorrência de exacerbações em pacientes com DPOC não foram identificados na pesquisa bibliográfica realizada.

As manifestações sistêmicas da DPOC que incluem alterações da qualidade de vida, da composição do corpo e as repercussões sobre a tolerância ao exercício também estão associadas com a frequência de exacerbações, com hospitalizações e com a sobrevida destes pacientes (Fabbri et al., 2003; Miravittles et al., 2004; Ong et al., 2005; Hallin et al., 2006). O estado geral de saúde e a qualidade de vida são desfechos importantes em estudos que avaliam novas propostas terapêuticas para pacientes com DPOC (Tsukino et al., 1996). A frequência e ocorrência de exacerbações estão associadas com comprometimento da qualidade de vida. Em 1998, Seemungal et al., observaram que os escores do SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*)

apresentaram associação com a frequência das exacerbações. No mesmo sentido, Miravittles et al., (2004) observaram que pacientes com DPOC moderada/grave e exacerbações freqüentes apresentaram valores maiores em todos os domínios do SGRQ (Miravittles et al., 2004). Valores basais dos escores do questionário de qualidade de vida SGRQ foram significativamente maiores nos pacientes que exacerbaram comparados com os pacientes que não exacerbaram durante período de 3 anos de acompanhamento (Spencer et al., 2004). Em outro estudo realizado por Wang & Bourbeau (2005) a qualidade de vida estava significativamente associada à frequência de exacerbações, à intensidade de dispnéia, aos valores de VEF₁ em porcentagem do previsto, às visitas à sala de emergência e as re-hospitalizações por exacerbação da DPOC.

A perda de peso começou a ser descrita como um sinal clínico na evolução dos pacientes com DPOC na década de 60 e tem sido associada à menor sobrevida (Vandenbergh et al., 1967; Schols, 2000). A prevalência da desnutrição é variável, oscilando entre 26 a 47% nos pacientes portadores de DPOC (Laaban et al., 1993; Paiva et al., 1996; Godoy et al., 2000). Estudos retrospectivos indicam que reduções no peso do corpo, resultando em valores abaixo de 90% do peso ideal e em valores baixos de índice de massa do corpo (IMC), são fatores prognósticos negativos independentemente da gravidade da doença (Wilson et al., 1989; Gray-Donald et al., 1996; Landbo et al., 1999, Prescott et al., 2002). Além disso, valores baixos de IMC e a perda de peso são fatores de risco para a hospitalização, devido à exacerbação da doença e estão associados à pior prognóstico incluindo a necessidade de ventilação mecânica (Connors et al., 1996; Vitacca et al., 1996; Kessler et al., 1999; Hallin et al., 2006), e aumento da morbidade pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia redutora de volume pulmonar (Mazolewski et al., 1999).

As alterações da massa magra do corpo (MMC) também estão relacionadas com a capacidade funcional e com o prognóstico em pacientes com

DPOC. A diminuição da MMC contribui para a fraqueza muscular periférica e respiratória, que resulta em diminuição da capacidade para realizar exercícios, e interfere na qualidade de vida em portadores da doença (Schols et al., 1991; Palange et al., 1998; Engelen et al., 2000; Wouters et al., 2002). Estudos recentes mostram que a diminuição de MMC é freqüente e está associada a maior risco de mortalidade nos pacientes com DPOC, mesmo entre aqueles com valores normais de IMC (Schols et al., 2005; Vestbo et al., 2006). Avaliações da massa magra localizada de membros inferiores, por meio da tomografia computadorizada (TC), e superiores, por meio da estimativa antropométrica da área muscular do braço (AMB), também têm sido relacionadas ao prognóstico de pacientes com DPOC. Recentemente, valores da área seccional transversa do membro inferior (ASTMI) menores que 70 cm² e de AMB menores que o percentil 25 foram identificados como fatores de predição da mortalidade em portadores da doença (Marquis et al., 2002; Soler-Cataluña et al., 2005).

Resultados de estudos recentes mostram que a tolerância ao exercício, avaliada pela distância percorrida em 6 minutos (DP6), pode ser um indicador de mortalidade melhor do que outros marcadores tradicionais da gravidade da doença (Pinto-Plata et al., 2004; Celli et al., 2004). Estudo controlado longitudinal avaliou a influência na sobrevida das mudanças na DP6, ao longo do tempo, em 198 pacientes com DPOC grave (Pinto-Plata et al., 2004). Os resultados mostraram que a DP6 não apresentou boa correlação com o VEF₁ e foi o melhor indicador de sobrevida nesse grupo de pacientes (Pinto-Plata et al., 2004).

A associação entre as alterações nutricionais e a tolerância ao exercício com a ocorrência de exacerbação em pacientes com DPOC não está definida na literatura consultada.

Como relatado acima, vários estudos analisaram a influência de diferentes marcadores na morbi-mortalidade de pacientes com DPOC; no entanto, a maioria utilizou indicadores isolados, como a intensidade de obstrução ao fluxo aéreo (VEF_1), a tolerância ao exercício (DP6) ou atributos de composição do corpo (IMC). Entretanto, o caráter sistêmico da doença indica a necessidade de estudos que avaliem a influência da combinação de vários parâmetros na ocorrência de exacerbações e na mortalidade de portadores de DPOC.

Em 2004, Celli et al., desenvolveram o índice BODE, englobando quatro aspectos fundamentais da doença: índice de massa do corpo (**B**ody mass index), obstrução das vias aéreas (**O**bstruction), intensidade da dispnéia (**D**yspnea) e capacidade de exercício (**E**xercise). Estudaram 625 pacientes com DPOC, caracterizada pela presença de $VEF_1/CVF < 0,70$, mensurada 20 minutos após o uso de salbutamol, e carga tabágica de 20 anos/maço ou mais. A mortalidade em um ano foi relacionada aos seguintes fatores: idade, gênero, tabagismo (anos/maço), CVF e VEF_1 (expresso em litros e como porcentagem dos valores previstos), a DP6, a intensidade da dispnéia (escore do *Medical Research Council* Modificado -MMRC), o IMC (Kg/m^2), a capacidade residual funcional, a capacidade inspiratória, o hematócrito e a albumina. A influência dos valores de cada uma destas variáveis na sobrevida foi avaliada e quatro delas apresentaram forte associação com a mortalidade: o IMC, o VEF_1 , o escore do MMRC e a DP6. Estes marcadores foram então selecionados para constituir o índice BODE, de acordo com pontos de corte definidos (**Quadro 2**).

VARIÁVEIS	PONTUAÇÃO			
	0	1	2	3
VEF ₁ (% do previsto)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia percorrida em 6 minutos (DP6)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Escala de Dispneia (MMRC)	0-1	2	3	4
Índice de massa do corpo (IMC)	> 21	≤ 21	-	-

Quadro 2. Pontos de corte para computação do índice BODE (Celli et al., 2004)

As análises mostraram que o índice BODE foi o melhor indicador de mortalidade para as causas respiratórias, mesmo após a correção para condições coexistentes. As curvas de sobrevida mostraram que valores do índice BODE, entre sete e dez, estavam associados à mortalidade de 80% em dois anos e quatro meses. Além disso, o índice BODE associou-se à mortalidade com valor de R igual a 0,74, mais alto do que o obtido com o VEF₁ (R=0,65) (Celli et al., 2004).

Além da influência na sobrevida, o índice BODE tem sido relacionado à frequência de hospitalizações. Ong et al., 2005 estudaram a associação dos fatores de risco para hospitalização e mortalidade em 127 pacientes com DPOC estadio I a IV, de acordo com os critérios do GOLD. Os fatores analisados incluíam dados de função pulmonar, composição do corpo, dispneia e tolerância ao exercício, além do índice BODE que engloba todas estas variáveis. Os resultados mostraram que o índice BODE foi um indicador de hospitalização melhor que a classificação da gravidade da doença (pelos critérios do GOLD) em pacientes com DPOC. Pacientes com alto escore no índice BODE apresentaram maior frequência de hospitalização (**escore de 5 a 6**, IRR=0,32; IC=0,15-0,60; p=0,001 e **escore de 7 a 10**, IRR=4,18; IC=3,00-5,83; p<0,001) e mortalidade (**escore de 5 a 6**, HR=9,41; IC=1,16-76,49 e **escore de 7 a 10**,

HR=4,18; IC=3,00-5,83; $p<0,001$). Na análise do VEF₁ foi encontrada associação com a frequência de hospitalização (IRR=0,08; IC=0,04-0,16; $p<0,001$), mas não com a mortalidade (HR=0,41; IC=0,03-5,57; $p=0,503$). Na análise individual das variáveis que compõem o índice BODE, todas apresentaram associação com hospitalização ($p<0,001$), entretanto somente a dispnéia ($p=0,027$) e a tolerância ao exercício ($p=0,001$) estavam associadas à mortalidade (Ong et al., 2005).

Em outro estudo realizado por Cote & Celli, 2005, foram encontradas alterações significativas em algumas variáveis do índice BODE em pacientes submetidos ao programa de reabilitação pulmonar (RP) no período de 2 anos. O VEF₁ apresentou declínio de 20 mL no grupo de pacientes que participaram do programa de RP, comparado com 160 mL no grupo que não participou do programa (grupo controle) ($p<0,0001$). O declínio da tolerância ao exercício foi menor no grupo em RP (-14 m, *versus* -53 m; $p<0,001$). Foi observado também, um decréscimo na intensidade da dispnéia de 0,14 unidades nos pacientes em RP e aumento da mesma no grupo controle (0,38 unidades); $p<0,001$. Não houve alteração no IMC nos dois grupos analisados. A hospitalização assim como o tempo de permanência no hospital foi significativamente menor nos pacientes em RP. A mortalidade relacionada à classe 4 do índice BODE foi menor no grupo de pacientes em RP (26%) comparada com o grupo controle (71%), $p<0,001$.

Em resumo, estudos mostram que a exacerbação da DPOC compromete a qualidade de vida, pode estar associada com a queda da função pulmonar e tem repercussões financeiras importantes (Spencer et al., 2004; Kanner et al., 2001). A maioria dos resultados disponíveis mostra a associação das alterações locais e sistêmicas da DPOC com a mortalidade (Schols et al., 1998; Landbo et al., 1999; Schols et al., 2005) e a frequência de exacerbações e hospitalizações (Kessler et al., 1999; Miravittles et al., 2004; Hallin et al., 2006); entretanto, os

marcadores da doença associados com a ocorrência de exacerbações, seguida ou não de hospitalização, em pacientes ambulatoriais foram pouco avaliados (Spencer et. al., 2004, Neiwoehner et al., 2007). Embora a hospitalização seja um evento importante, muitos pacientes que apresentam exacerbações da DPOC são tratados ambulatorialmente. Portanto, novas investigações são necessárias para auxiliar a identificação dos pacientes com DPOC que apresentam riscos maiores de exacerbação durante a evolução da doença.

2 Objetivo do Estudo

O objetivo principal do estudo foi:

- Avaliar os marcadores associados com a presença de exacerbação da DPOC no período de um ano.

3 Casuística e Métodos

Este estudo é um dos projetos incluídos na pesquisa clínica intitulada “*Papel dos Mediadores Inflamatórios e da Vitamina A em Diferentes Estádios e nas Manifestações Clínicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*” que foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - processo nº. 2004/00517-4.

Foram avaliados cento e vinte pacientes com DPOC nos estádios I, II, III e IV, atendidos no Ambulatório de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. O diagnóstico de DPOC foi feito por meio da história clínica, incluindo a exposição aos fatores de risco, evidências de hiperinsuflação ao exame físico e no estudo radiológico e confirmado pela presença de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria pós-broncodilatador ($VEF_1/CVF < 70\%$) (Fabbri et al., 2003). Os pacientes estavam em fase estável da doença caracterizada por ausência de exacerbação nas últimas seis semanas. Os portadores de hipoxemia crônica estavam recebendo dose estável de oxigenoterapia durante os últimos 6 meses.

Foram excluídos pacientes com asma, definida como aumento maior que 15% ou 200 ml no VEF_1 após administração de broncodilatador; incapacidade de realizar testes de função pulmonar e teste de caminhada de 6 minutos, infarto do miocárdio dentro de quatro meses do início do estudo, angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe III e IV.

Todos os objetivos e procedimentos do estudo foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp (Ofício 4006/2004-CEP). Os pacientes receberam todas as informações sobre o estudo e somente foram

incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 1**).

3.1 *Delineamento do estudo*

Os pacientes foram recrutados à medida que preencheram os critérios de inclusão, mediante a documentação existente no prontuário, e desde que concordassem e estivessem aptos em participar da investigação. Em seguida foram submetidos à avaliação clínica e realizaram a espirometria pré e pós-broncodilatador. A coleta e dosagem dos gases sanguíneos foram realizadas nos pacientes com DPOC III e IV e a avaliação da oximetria de pulso em todos os sujeitos da pesquisa. Em dias adicionais foram realizadas as seguintes avaliações: composição do corpo, avaliação da qualidade de vida por meio do questionário SGRQ, avaliação da intensidade da dispnéia pela escala MMRC e BDI, e a DP6. Os pacientes ou seus familiares, em caso de óbito, foram contactados trimestralmente para verificação da sua evolução, onde foram feitas perguntas relacionadas à frequência das exacerbações, frequência e causas de hospitalizações e em caso de óbito o motivo do mesmo.

3.2 *Função pulmonar e gases arteriais*

Provas de Função Pulmonar: foi realizada em sistema computadorizado de função pulmonar (*Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA*) de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (1987). Foram determinados o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), a capacidade vital forçada (CVF) e a relação (VEF_1/CVF), antes e após a administração de 400 mcg de fenoterol por via inalatória. O VEF_1 foi expresso em litros (l), em porcentagem da CVF e como porcentagem dos valores de referência (Knudson et al., 1983).

Gases Arteriais e Oximetria de Pulso: os gases arteriais foram colhidos por meio de punção na artéria radial, estando o paciente em repouso e respirando ar ambiente utilizando analisador de gases (*Stat Profile 5 Plus - Nova Biomedical, Waltham, MA, USA*). A monitorização da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foi realizada com oxímetro portátil Onyx (*Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc.; Mineapolis, MN, USA*).

3.3 Avaliação nutricional

Antropometria: O peso (kg) e a estatura (m) foram medidos e o IMC calculado ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$). A estatura e o peso foram determinados com o paciente descalço e com roupas leves (**Figuras 1 e 2**).



Figura 1. Mensuração da estatura



Figura 2. Mensuração do peso

4 Resultados

4.1 Características dos pacientes de acordo com a gravidade da doença

Foram avaliados 120 pacientes com DPOC classificados de acordo com a gravidade da doença (**Tabela 1**). Houve predomínio de pacientes do gênero masculino (71%) com idade média de $65 \pm 9,5$ anos, sendo que 20% apresentavam doença leve, 38% doença moderada, 17% doença grave e 25% doença muito grave. Como esperado, os pacientes nos estádios III e IV apresentaram maior gravidade da obstrução ao fluxo aéreo quando comparados com os demais grupos. Os pacientes do grupo IV apresentaram valores significativamente menores de SpO_2 quando comparados aos grupos I, II e III.

Tabela 1. Características gerais de função pulmonar e trocas gasosas de acordo com o estadiamento da DPOC

Características Gerais	DPOC I N=23	DPOC II N=46	DPOC III N=21	DPOC IV N=30	Valor p
Gênero, M/F	20/3	29/17	16/5	20/10	NS
Idade, anos	$65,3 \pm 12,1$	$63,9 \pm 9,2$	$67,6 \pm 7,4$	$63,7 \pm 9,2$	NS
CVF, L	4 (3-5)	3 (2-3)*	2 (2-3)*‡	2 (2-3)*‡	p<0,05
CVF, %	$126,1 \pm 19,9$	$94,4 \pm 15,2^*$	$75,8 \pm 14,1^{*‡}$	$72,7 \pm 16,9^{*‡}$	p<0,05
VEF ₁ , (L)	2 (2-3)	2 (1-2)*	1 (1-1)*‡	1 (1-1)*‡	p<0,05
VEF ₁ , % previsto	94 (87-111)	63 (55-73)*	41 (37-46)*‡	39 (29-45)*‡	p<0,05
VEF ₁ /CVF, %	66 (61-68)	55 (51-63)*	46 (38-50)*‡	40 (33-53)*‡	p<0,001
PaO ₂ , mmHg	-	-	$69,0 \pm 8,7$	$53,7 \pm 9,0$	p<0,001
PaCO ₂ , mmHg	-	-	$37,2 \pm 5,4$	$44,7 \pm 8,7$	p=0,002
SpO ₂ , %	$95,6 \pm 2,2$	$94,4 \pm 2,3$	$94,9 \pm 1,8$	$91,1 \pm 3,5^{\S}$	p<0,05

M/F = masculino/feminino; CFV = capacidade vital forçada; VEF₁= volume expiratório no primeiro segundo; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; NS = não significativo; * quando comparado com DPOC I; ‡ quando comparado com DPOC II; § quando comparado com DPOC I, II e III.

Na **tabela 2** estão os valores relacionados à tolerância ao exercício, índices BODE e de comorbidades. Os pacientes do grupo IV apresentaram valores significativamente menores de tolerância ao exercício, representada pela DP6 em metros, quando comparados aos grupos I e II. Quando a DP6 foi representada pela porcentagem dos valores previstos o grupo de pacientes com DPOC IV apresentou diferenças significativas quando comparado com os grupos I, II e III. Como esperado, os pacientes nos estádios III e IV apresentaram maiores valores do índice BODE quando comparados com os demais grupos; entretanto quando foram comparadas as proporções de pacientes em cada classe, verificamos menor proporção de pacientes com BODE classe 1 entre os pacientes com DPOC III e IV quando comparados com os pacientes com DPOC I. O índice de comorbidades não foi diferente entre os quatro grupos analisados.

Tabela 2. Valores das variáveis relacionadas à tolerância ao exercício, índice BODE e comorbidades de acordo com o estadiamento da DPOC

Variáveis	DPOC I	DPOC II	DPOC III	DPOC IV	Valor
	N=23	N=46	N=21	N=30	p
DP6, m	479,5±103,3	447,8±78,1	443,7±69,0	383,1±88,5 [§]	p<0,05
DP6, % previsto	146,3±28,0	134,4±25,6	139,5±22,8	112,3±29,6 [¶]	p<0,05
Índice BODE	0 (0-1)	1 (0-2)	3 (2-4) [§]	4 (3-5) [§]	p<0,05
Classe 1, N (%)	23 (100)	40 (88)	7 (33)*	5 (17)*	p<0,05
Classe 2, N (%)	0 (0%)	5 (11)	11 (52)	11 (37)	NS
Classe 3-4, N (%)	0 (0%)	1 (2)	3 (47)	14 (47)	NS
Charlson	3 (3-5)	3 (3-4)	4 (3-5)	3 (2-4)	NS

DP6 = distância percorrida em 6 minutos; BODE = *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity*; NS = não significativo; *p<0,05 quando comparado com DPOC I; [§] quando comparado com DPOC I e II; [¶] quando comparado com DPOC I, II e III.

Na **tabela 3** estão relacionadas às medicações de manutenção utilizadas pelos pacientes estudados; 35% não faziam uso de qualquer medicação e apenas um paciente usava corticosteróide por via oral. Quatorze pacientes estavam em uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP), entretanto somente 7

pacientes apresentavam $SpO_2 < 90\%$. Nos demais pacientes a indicação de suplementação de ODP foi devido à presença de poliglobulia e/ou *cor pulmonale*.

Tabela 3. Medicamentos de uso contínuo dos pacientes estudados

	DPOC I	DPOC II	DPOC III	DPOC IV
Medicamentos	N=23	N=46	N=21	N=30
Nenhuma medicação	17	19	3	3
B ₂ de curta duração inalado	-	6	1	6
B ₂ de longa duração inalado	2	7	8	7
Corticóide inalado	1	2	-	1
Corticóide via oral	-	-	1	-
Brometo de Ipratrópio	-	2	2	2
Brometo de Tiotrópio	-	-	-	2
B ₂ longa + Corticóide inalado	4	9	7	8
B ₂ curta + Brometo de Ipratrópio	-	4	1	5
ODP	-	-	-	14

ODP = oxigenoterapia domiciliar prolongada

A análise dos atributos de composição do corpo dos pacientes estudados não mostrou diferença significativa entre os grupos (**Tabela 4**). A análise individual mostrou que 18% dos pacientes apresentaram $IMC < 21 \text{ kg/m}^2$ (DPOC I = 2%; DPOC II = 6%; DPOC III = 5% e DPOC IV = 9%). Quarenta e nove pacientes (41%) apresentaram valores de IMMC compatíveis com depleção muscular ($< 15 \text{ kg/m}^2$ para mulheres e $< 16 \text{ kg/m}^2$ para homens); (DPOC I = 43%, DPOC II = 39%, DPOC III = 38% e DPOC IV = 43%).

Tabela 4. Características da composição corporal dos pacientes com DPOC de acordo com o estadiamento

Composição	DPOC I	DPOC II	DPOC III	DPOC IV	Valor
do corpo	N=23	N=46	N=21	N=30	p
IMC, Kg/m^2	25 (22-28)	26 (22-32)	25 (22-28)	24 (20-27)	NS
MMC, Kg	44,1±5,9	42,9±6,9	41,7±7,2	41,5±7,9	NS
IMMC, Kg/m^2	16,5±1,7	16,2±1,9	15,9±2,3	16,0±2,3	NS

IMC = índice de massa do corpo; MMC = massa magra do corpo; IMMC = índice de massa magra do corpo; NS = não significativo.

Os pacientes com DPOC IV apresentaram maior intensidade de dispnéia, avaliada pelo MMRC, e qualidade de vida mais deteriorada, com exceção do escore do domínio sintoma do SGRQ, quando comparados com os portadores de DPOC I e II (**Tabela 5**). Quando o BDI foi utilizado para avaliar a dispnéia os pacientes com DPOC IV diferiram significativamente de todos os outros grupos.

Tabela 5. Avaliação inicial dos escores de dispnéia e qualidade de vida nos pacientes analisados.

	DPOC I	DPOC II	DPOC III	DPOC IV	Valor
Variáveis	N=23	N=46	N=21	N=30	p
MMRC	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (2-3)	3 (2-4) [§]	p<0,05
BDI	2,7±0,9	2,5±1,0	2,2±0,9	1,5±0,8 [¶]	p<0,05
SGRQ, %	29,8±17,1	36,5±19,0	41,9±13,9	48,8±16,2 [§]	p<0,05
Sintoma, %	37,4±23,2	42,7±23,3	49,4±14,1	55,1±20,9 [*]	p<0,05
Atividade, %	38,5±22,9	46,6±20,9	56,0±14,0 [*]	63,8±16,1 [§]	p<0,05
Impacto, %	18 (12-27)	23 (9-38)	31 (22-38)	34 (23-53) [§]	p<0,05

MMRC = Medical Research Council Modificado; BDI = Baseline Dyspnea Index; SGRQ = Saint George's Respiratory Questionnaire; ; ^{*} quando comparado com DPOC I; [§] quando comparado com DPOC I e II; [¶] quando comparado com DPOC I, II e III.

4.2 Evolução do pacientes e comparação entre os grupos de acordo com a ocorrência ou não de exacerbação

Durante o período de acompanhamento de um ano, 60 pacientes (50%) apresentaram pelo menos um episódio de exacerbação da doença de acordo com os critérios definidos em casuística e métodos. Ocorreu pelo menos uma exacerbação em 48% dos homens e em 54% das mulheres e, entre os pacientes que exacerbaram 94% apresentaram até duas exacerbações/ano e apenas 6% mais que duas exacerbações. Vinte e cinco pacientes foram hospitalizados devido à exacerbação da doença. Oito pacientes foram hospitalizados devido a complicações extra-pulmonares. Cinco pacientes faleceram: dois por complicações pulmonares decorrentes da DPOC, dois por doença cardiovascular

(rompimento de aneurisma de aorta abdominal) e um por abscesso esplênico e choque séptico.

Na **tabela 6** estão contidos os resultados da comparação entre as características basais dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de exacerbação no período de acompanhamento. O grupo de pacientes que apresentou exacerbação teve maior comprometimento da função pulmonar e da troca gasosa, maior proporção de pacientes com DPOC III e IV e valores mais elevados do índice BODE. A proporção de pacientes na classe I do índice BODE foi significativamente maior entre os pacientes que não exacerbaram. Não houve diferença entre as proporções de pacientes nas outras classes do índice BODE com relação à ocorrência de exacerbação.

Tabela 6. Características gerais dos pacientes com DPOC relacionados à ocorrência de exacerbação.

Características	Exacerbação ausente (N=60)	Exacerbação presente (N=60)	p
Gênero, M/F	44/16	41/19	NS
Idade, anos	63,5±8,7	66,0±10,2	NS
DPOC I-II / DPOC III-VI, n	44/16	25/35	p=0,001
CVF, L	3,0±1,0	2,5±0,7	p<0,05
CVF, %	96,2±24,0	87,5±25,7	NS
VEF ₁ , L	2 (1-2)	1 (1-2)	p<0,001
VEF ₁ , % previsto	67 (49-79)	49 (39-62)	p<0,001
VEF ₁ /CVF, %	55,0±10,6	49,5±12,7	p<0,05
SpO ₂ , %	95 (93-97)	93 (91-95)	p<0,001
Índice BODE	1 (0-3)	2 (1-4)	p<0,001
Classe 1, N (%)	44 (73)	31 (52)	p=0,02
Classe 2, N (%)	12 (20)	15 (25)	NS
Classe 3-4, N (%)	4 (7)	14 (23)	NS
Charlson	3 (3-4)	4 (3-4)	NS

M/F = masculino/feminino; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; CFV = Capacidade Vital Forçada; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; PaO₂ = Pressão Arterial de Oxigênio; PaCO₂ = Pressão Arterial de Gás Carbônico; SaO₂ = Saturação Arterial de Oxigênio; SpO₂ = Saturação Periférica de Oxigênio; Índice BODE = *Body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity*; NS = não significativo

Os resultados da comparação das características de composição do corpo, intensidade da dispnéia e escores de qualidade de vida entre os pacientes com exacerbação presente ou ausente estão apresentados na **tabela 7**. De acordo com

os dados da avaliação inicial os pacientes com exacerbação apresentaram menor tolerância ao exercício, maior sensação de dispnéia, de acordo com os valores do BDI, e pior qualidade de vida. Não observamos diferença entre os grupos quanto à composição do corpo.

Tabela 7. Características de composição do corpo, dispnéia e qualidade de vida dos pacientes com DPOC relacionados à exacerbação.

Características	Exacerbação ausente (N=30)	Exacerbação presente (N=30)	p
IMC, Kg/m ²	26 (22-30)	25 (22-28)	NS
MMC, Kg	43,5±6,1	41,8±7,8	NS
IMMC, Kg/m ²	16,4±1,8	16,0±2,2	NS
DP6, m	459,2±87,6	414,7±87,8	p<0,05
DP6, % previsto	132,5±32,5	131,6±25,1	NS
MMRC	2 (2-3)	2 (2-3)	NS
BDI	2,6±1,0	1,9±0,9	p<0,001
SGRQ, %	34,9±19,6	43,5±15,6	p<0,05
Sintoma, %	38,7±21,9	53,1±19,9	p<0,001
Atividade, %	45,3±22,4	56,5±18,0	p<0,05
Impacto, %	24,8±17,7	33,4±17,2	p<0,05

IMC = índice de massa do corpo; MMC = massa magra do corpo; IMMC = índice de massa magra do corpo; MMRC = *Medical Research Council* Modificado; BDI = *Baseline Dyspnea Index*; DP6 = distância percorrida em 6 minutos; SGRQ = *Saint George's Respiratory Questionnaire*; NS = não significativo.

4.3 Resultados do estudo de associação entre as variáveis categóricas e a presença de exacerbação

Não houve associação significativa entre gênero (p=0,55), uso de corticóide (p=0,09) e os atributos de composição do corpo (IMC: p=1,00; IMMC: p=0,39) com a presença de exacerbação entre os pacientes com DPOC.

As **figuras 7 a 11** correspondem às variáveis que mostraram associação com presença de exacerbação nos pacientes estudados de acordo com o teste χ^2 e modelo linear generalizado com resposta binomial.

A porcentagem de pacientes com DPOC IV que apresentou exacerbações foi significativamente mais elevada que a observada nos pacientes com DPOC I, II e III ($\chi^2 = 16,10$; * $p < 0,001$ e ** $p < 0,05$) (Figura 7).

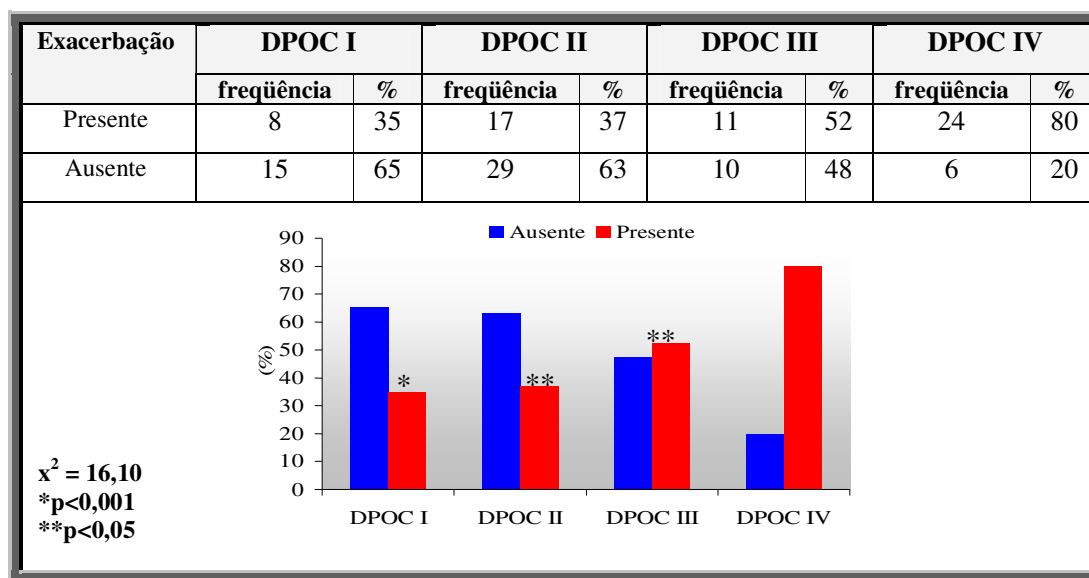


Figura 7. Distribuição dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de exacerbação relacionada ao estadiamento da doença; * $p < 0,001$ e ** $p < 0,05$ quando comparados com DPOC IV.

Na análise da sensação de dispnéia pelo BDI a ocorrência de exacerbação foi mais elevada nos pacientes com maior sensação de dispnéia ($\text{BDI} \leq 1$) ($\chi^2 = 4,35$; $p = 0,03$) (Figura 8).

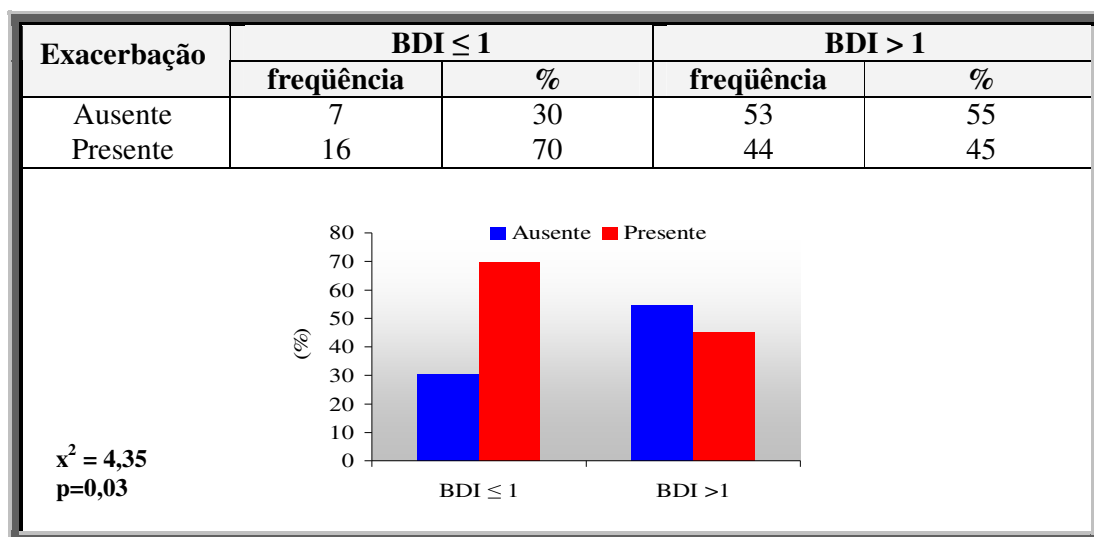


Figura 8. Distribuição dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de exacerbação relacionada à intensidade da dispnéia pelo índice basal de dispnéia (BDI)

Quando os pacientes foram classificados de acordo com o valor de SpO_2 ($<$ ou $\geq 90\%$) todos pacientes com hipoxemia crônica apresentaram exacerbações no período de um ano, embora o número de pacientes com esta alteração fosse pequeno ($\chi^2=7,43$; $p=0,006$) (**Figura 9**).

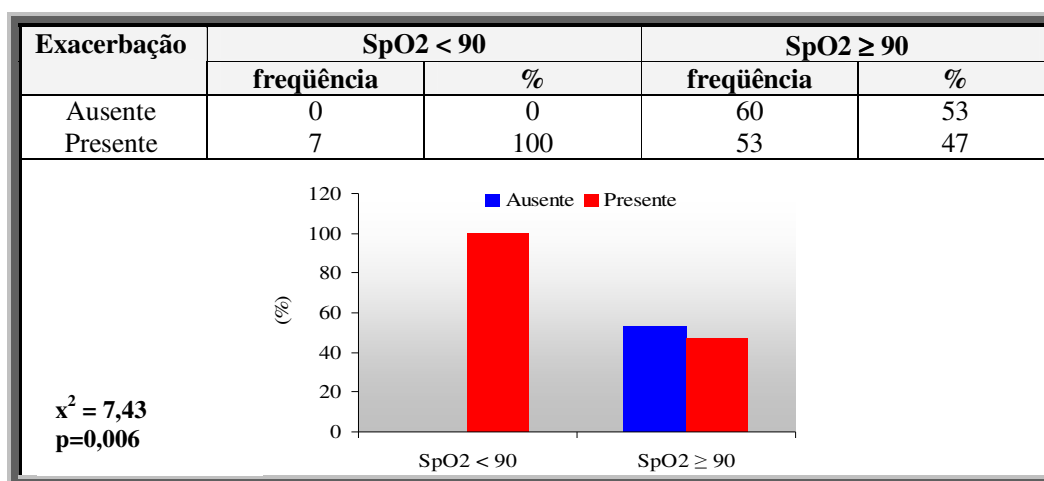


Figura 9. Distribuição dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de exacerbação relacionada à presença ou ausência de hipoxemia crônica ($\text{SpO}_2 < 90$).

A presença de exacerbação foi significativamente maior nos oito pacientes que foram hospitalizados por causas extra-pulmonares ($\chi^2=4,82$; $p=0,02$) (**Figura 10**).

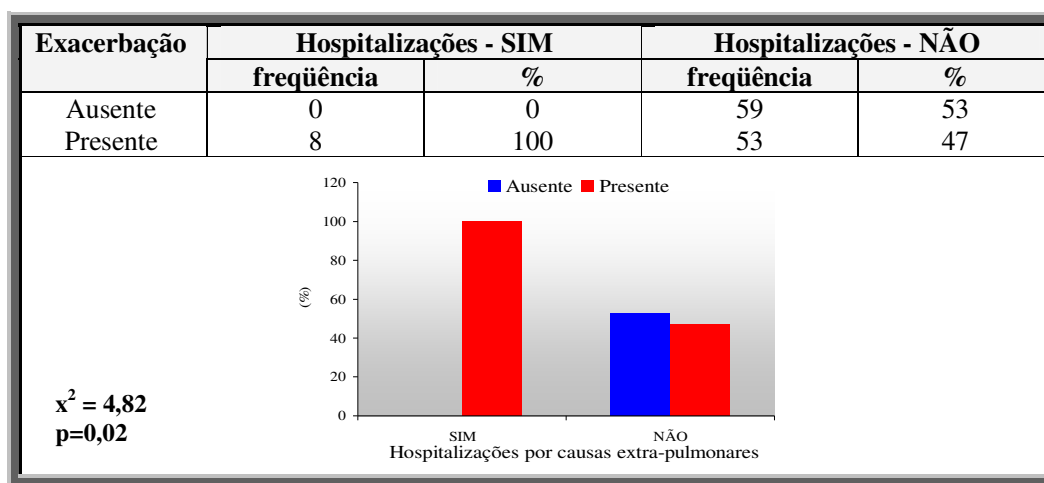


Figura 10. Distribuição dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de exacerbação relacionada à presença ou ausência de hospitalizações por causas não pulmonares

Os resultados da classificação do índice BODE, mostraram que a porcentagem de pacientes que apresentaram exacerbação foi significativamente maior na classe 3-4 quando comparada com a classe 1 ($\chi^2=0,14$; $*p<0,05$) (Figura 11).

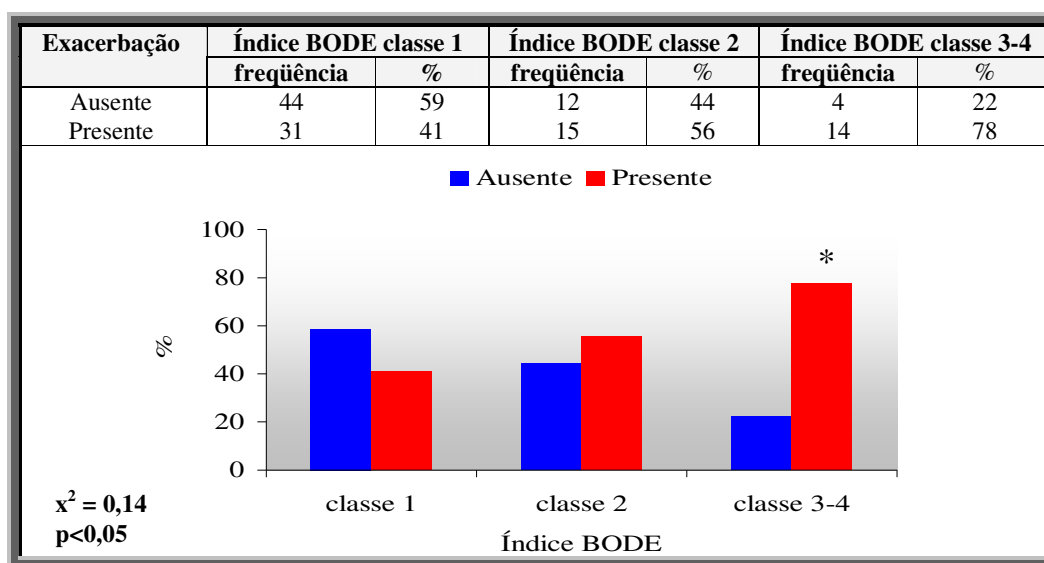


Figura 11. Distribuição dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de exacerbação relacionada à classificação do índice BODE; $*p<0,05$ quando comparada com a classe 1.

4.4 Resultados da análise de regressão

Para a análise de regressão logística múltipla e obtenção do *Odds Ratio* (OR) foi realizado o método de seleção de variáveis *stepwise* de acordo com os modelos especificados. As variáveis determinantes de acordo com os modelos analisados encontram-se nas **tabelas 8 e 9**.

No modelo que incluía idade e as variáveis categorizadas (índice BODE, hospitalizações por causas extra-pulmonares e uso de corticóide), os pacientes com BODE classe 3-4 apresentaram risco aproximadamente cinco vezes maior de desenvolver exacerbação no período de um ano quando comparados aos pacientes com BODE classe 1 (**Tabela 8**). O risco de exacerbar não foi significativamente mais elevado quando os pacientes com BODE classe 2 foram comparados aos classe 1 (OR: 1,774; IC: 0,730- 4,309) e 3-4 (**Tabela 8**).

No modelo em que o BODE foi substituído pelo estadiamento da doença e pela DP6 e que foram incluídas a depleção muscular (IMMC), hospitalizações por causas extra-pulmonares e uso de corticóide, as variáveis associadas com maior risco de exacerbação foram o estadiamento e presença de hospitalizações por causas extra-pulmonares. Neste último modelo os pacientes com DPOC IV apresentaram risco nove vezes maior de exacerbar que os DPOC I, aproximadamente seis vezes maior que os DPOC II e 3,8 vezes maior que os DPOC III. Não foram observadas diferenças significativas na comparação entre as outras gravidades de doença. Além disso, os pacientes que foram hospitalizados devido a complicações extra-pulmonares apresentaram maior risco de exacerbações no período de acompanhamento.

Tabela 8. Análise de regressão logística múltipla do modelo 1 para a presença de exacerbação nos pacientes analisados.

Variável	Coefficiente $\pm$	Odds Ratio	IC (95%)	p
determinante	Erro padrão	(OR)		
BODE 3-4 vs 1	0,725 $\pm$ 0,277	4,968	1,493-16,534	0,009
BODE 3-4 vs 2	0,152 $\pm$ 0,329	2,800	0,729-10,755	0,644

Ajustado para as variáveis: idade, gênero, hospitalizações por causas extra-pulmonares e uso de corticóide.

Tabela 9. Análise de regressão logística múltipla do modelo 2 para a presença de exacerbação nos pacientes analisados.

Variável	Coefficiente $\pm$	Odds Ratio	IC (95%)	p
determinante	Erro padrão	(OR)		
DPOC IV vs I	0,879 $\pm$ 0,403	9,082	2,452-33,638	0,03
DPOC IV vs II	0,446 $\pm$ 0,310	5,892	1,974-17,586	<0,05
DPOC IV vs III	0,002 $\pm$ 0,384	3,779	1,065-13,403	<0,05
Hospitalizações 1 vs 0	1,153 $\pm$ 0,568	10,033	1,083-92,972	0,04

Ajustado para as variáveis: idade, gênero, BDI, DP6, IMMC e uso de corticóide.

5 Discussão

O principal achado deste estudo foi que pacientes com DPOC IV, com índice BODE ≥ 5 e que foram hospitalizados devido a doenças extra-pulmonares apresentaram risco significativamente mais elevado de desenvolver exacerbação da doença no período de um ano. Além disso, a presença de hipoxemia crônica e intensidade de dispnéia mais elevada foram outros atributos associados com a ocorrência de exacerbações nos pacientes com DPOC.

Durante o período de acompanhamento 50% dos pacientes apresentaram pelo um episódio de exacerbação da doença. Os pacientes que exacerbaram tinham maior intensidade de obstrução das vias aéreas, prejuízo das trocas gasosas e da qualidade de vida, maior escore do índice BODE, maior intensidade de dispnéia e menor tolerância ao exercício quando comparados com aqueles que não apresentaram exacerbação. O estudo de associação mostrou aumento na ocorrência de exacerbação em paralelo com o aumento da gravidade da doença (**Figura 7**); entretanto, houve diferença estatisticamente significativa apenas quando os pacientes com DPOC IV quando comparados aos DPOC I ($p<0,001$), DPOC II ($p<0,05$) e DPOC III ($p<0,05$). Na análise de regressão múltipla os pacientes com DPOC muito grave apresentaram risco 9 vezes maior de desenvolver exacerbação da doença que os pacientes com DPOC leve, aproximadamente seis vezes maior que aqueles com DPOC moderada e 3,8 vezes maior que os pacientes com DPOC grave. Não encontramos diferença significativa no risco de exacerbações quando os pacientes com DPOC II ou III foram comparados entre si com aqueles com DPOC I.

A proporção de pacientes ambulatoriais que apresentam exacerbação no período de um ano encontrada em nosso estudo (50%) é semelhante à observada por Collet et al. (1997), no período de seis meses (43,7%), e também à

proporção de exacerbação após hospitalização no período de um ano (58%) descrita por Hallin et al. (2006).

Na presente investigação, os pacientes que exacerbaram apresentavam obstrução de vias aéreas mais acentuada. O estudo de associação e a análise de regressão logística múltipla mostraram que os pacientes com DPOC muito grave apresentam risco muito elevado de ocorrência de exacerbação no período de um ano. Entretanto, não foi possível identificar diferenças no risco de ocorrência de exacerbação quando os pacientes com DPOC leve, moderada e grave foram comparados. Encontramos apenas um estudo que avaliou a influência da intensidade de obstrução das vias aéreas na ocorrência de exacerbação em pacientes com DPOC ambulatoriais (Spencer et al., 2004). Os autores acompanharam 613 pacientes, com obstrução moderada ou grave, durante o período de três anos e, de acordo com nossos achados, verificaram que os valores basais do VEF_1 foram significativamente menores nos pacientes que exacerbaram quando comparados com aqueles que não exacerbaram. Entretanto, os autores não realizaram o estudo de regressão logística múltipla.

Os outros estudos disponíveis avaliaram a associação entre a intensidade da obstrução das vias aéreas e a presença de hospitalização e/ou readmissão devido à exacerbação da doença com resultados contraditórios. Collet et al., (1997) avaliaram o risco de hospitalização, no período de seis meses, em pacientes com DPOC em tratamento ambulatorial; 190 pacientes em uso de placebo e 191 em uso de imuno-estimulante. Os resultados mostraram que o risco de hospitalização foi maior entre aqueles com obstrução mais grave ($20\% < FEV_1 \leq 40\%$) (Collet et al., 1997). Em estudo transversal, multicêntrico de pacientes com DPOC em tratamento ambulatorial Mivavittles et al. (2000) verificaram associação entre VEF_1 e o risco de hospitalização devido à exacerbação da doença ($OR=0,72$; $IC=0,58-0,88$ para cada 10 unidades). Os resultados mostraram também que o menor VEF_1 estava associado com maior

freqüência de exacerbações (OR=0,82; IC=0,70-0,96 para cada 10 unidades). No mesmo sentido, Garcia-Aymerich et al., 2001 encontraram que o decréscimo nos valores de VEF₁ estava independentemente associado à hospitalização por exacerbação em pacientes com DPOC (OR=0,97; IC=0,95-0,99; p=0,002). Por outro lado, em estudo prospectivo de 64 pacientes com DPOC, acompanhados durante período médio de 30 meses, o VEF₁ não estava associado e não foi selecionado com preditor de hospitalização (Kessler et al., 1999). Os marcadores associados com a hospitalização foram o IMC < 20 kg/m², a PaO₂ diminuída ($\leq$ 65 mmHg), a PaCO₂ aumentada (>44 mmHg), o aumento da pressão da artéria pulmonar (>18 mmHg) e o uso de suplementação de oxigênio. Na análise multivariada somente a PaCO₂ e a pressão da artéria pulmonar foram preditores de hospitalização (Kessler et al., 1999). No mesmo sentido, outros estudos que avaliaram os fatores preditores de readmissão após exacerbação da DPOC e utilização de recursos de saúde não encontraram associação destes desfechos com a intensidade de obstrução das vias aéreas (Decramer et al., 1997; Osman et al., 1997, Gonzalez et al., 2004).

Em nosso estudo os pacientes que exacerbaram apresentaram maior escore do índice BODE e a análise de associação mostrou aumento progressivo na ocorrência de exacerbação à medida que aumentou o escore do índice BODE; entretanto, a diferença significativa ocorreu quando os pacientes com BODE classe 3-4 foram comparados com os pacientes da classe 1 (p<0,05). A análise de regressão logística mostrou que os pacientes da classe 3-4 apresentaram risco de ocorrência de exacerbação 4,96 (IC: 1,49-16,53) maior que os pacientes da classe 1 (p=0,009). O achado da associação entre os valores do índice BODE e a ocorrência de exacerbação em pacientes com DPOC ambulatoriais é novo. O Índice BODE foi inicialmente descrito por Celli et al. (2004) e mostrou-se melhor indicador de mortalidade em pacientes com DPOC que o VEF₁. Os autores mostraram que o risco de mortalidade por qualquer causa aumentou 1,34

(IC: 1,26-1,42) para cada aumento de um ponto no escore do Índice BODE; para a mortalidade devido à doença respiratória o risco aumentou 1,62 (IC: 1,48-1,77). Estes achados foram confirmados no estudo de Ong et al. (2005).

Além disso, estudo recente mostra a importância da classificação do paciente de acordo com o índice BODE na frequência de hospitalização (Ong et al., 2005). Os autores acompanharam 127 pacientes com DPOC, VEF_1 de $43,7 \pm 19,8\%$, durante período médio de 16,2 meses e verificaram que aqueles com BODE classe 4 apresentaram risco de hospitalização 4,18 vezes maior que aqueles com BODE classe 1. Estes valores são similares aos encontrados em nosso estudo, para o risco de ocorrência de exacerbação, quando os pacientes na classe 3 e 4 foram comparados aos da classe 1. Os autores verificaram que nos pacientes com BODE classe 2 o risco de hospitalização foi 1,94 vezes maior que naqueles com BODE classe 1 (Ong et al., 2005). Entretanto, um achado inesperado e não explicado pelos autores foi que os pacientes com BODE classe 3 apresentaram menor risco de hospitalização quando comparados com aqueles com BODE classe 1. Os autores observaram também que todos os componentes individuais do índice BODE estavam significativamente associados com o número de hospitalização e verificaram ainda que a influência do VEF_1 foi menos importante que a do índice BODE (Ong et al, 2005).

No período de acompanhamento cinco pacientes morreram, sendo dois devido a complicações da DPOC e dois por problemas cardiovasculares. Em um paciente a causa de óbito foi choque séptico e abscesso esplênico. Oito pacientes foram hospitalizados devido a doenças extra-pulmonares e todos apresentaram exacerbação da DPOC durante o período de acompanhamento; antes ou após a hospitalização. A ocorrência de exacerbação apresentou associação significativa ($p=0,02$) com a hospitalização por causas extra-pulmonares e a análise de regressão múltipla mostrou que os pacientes hospitalizados apresentaram risco 10 vezes maior de desenvolver exacerbação quando comparados aos que não

foram hospitalizados. Que seja de nosso conhecimento o achado da associação entre hospitalização por doenças extra-pulmonares e exacerbação da DPOC é novo. Na revisão de literatura não encontramos estudos que tenham avaliado esta associação em pacientes com DPOC ambulatoriais.

Os resultados do nosso estudo mostram que os pacientes que exacerbaram apresentaram menor SpO_2 quando comparados com aqueles que não exacerbaram; além disso, os sete pacientes hipoxêmicos ($SpO_2 < 90\%$) apresentaram exacerbação da doença no período de um ano e houve associação significativa entre a presença de hipoxemia e a exacerbação da doença. Estudos prévios mostraram que a hipoxemia, principalmente quando não corrigida, está associada à presença de hospitalizações por exacerbação da doença (Kessler et al., 1999; Garcia-Aymerich et al., 2001). No estudo de Kessler et al. (1999) a PaO_2 esteve associada com o risco de hospitalização apenas na análise univariada. Em outro estudo foi observado risco aumentado de hospitalização no período de um ano entre os pacientes que apresentaram hipoxemia e não estavam recebendo suplementação de oxigênio (Garcia-Aymerich et al., 2001).

Os pacientes avaliados neste estudo que apresentaram exacerbação no período de acompanhamento referiam dispnéia mais intensa, avaliada pelo BDI e foi observada associação significativa entre valores de $BDI \leq 1$ e a ocorrência de exacerbação. Entretanto, maior sensação de dispnéia (BDI) não foi selecionada como fator preditor de exacerbação na análise de regressão múltipla. Neste sentido, Kessler et al. (1999) verificaram que os pacientes com DPOC, com valores de MRC igual a 3, 4 e 5 apresentaram risco similar de hospitalização durante o período de um ano, enquanto que aqueles com MRC igual a 2 não necessitaram hospitalização por exacerbação da doença. Por outro lado, estudo anterior mostrou que a intensidade da dispnéia avaliada pela escala MRC apresentou associação com os escores de todos os domínios do

questionário SGRQ, mas não com a frequência de exacerbações (Seemungal et al., 1998).

Quando os pacientes que apresentaram exacerbações foram comparados com aqueles que não exacerbaram verificamos que a qualidade de vida relacionada à saúde estava mais comprometida nos pacientes que exacerbaram. Este atributo não foi incluído na análise de regressão devido à alta associação dos escores do SGRQ com os valores do Índice BODE ($r=0,56$; $p<0,001$) e os escores de dispnéia (BDI, $r=-0,73$; $p<0,001$ e MMRC, $r=0,60$; $p<0,001$) para evitar os efeitos da colinearidade. Os nossos resultados estão de acordo com estudo que realizou comparação entre pacientes com e sem exacerbação durante o período de 6 meses a 3 anos e mostrou que os valores basais dos escores do SGRQ eram significativamente mais elevados nos pacientes que exacerbaram durante o estudo ($p<0,0001$) Spencer et al. (2004). Os autores verificaram também que a piora na qualidade de vida estava independentemente associada à ocorrência e à frequência de exacerbações. Em nosso estudo da qualidade de vida analisada foi a obtida no período basal e não foi verificada a variação entre o início e o final do estudo. Seemungal et al. (1998), verificaram que todos os domínios do SGRQ estavam significativamente associados com a frequência de exacerbações e que um alto escore do SGRQ pode ser utilizado para predizer o risco da frequência de exacerbações em pacientes com DPOC.

Nossos resultados não mostraram diferença na composição do corpo quando os pacientes que apresentaram exacerbação foram comparados aos sem exacerbação. O estudo de associação entre a ocorrência de exacerbação e evidências de depleção nutricional ($IMC<21 \text{ kg/m}^2$) ou depleção de MMC ($<15 \text{ kg/m}^2$, para mulheres, e $<16 \text{ kg/m}^2$ para homens) também não mostrou significância estatística. A prevalência de desnutrição ($IMC <21 \text{ kg/m}^2$) na amostra estudada (18%) foi similar à descrita anteriormente em estudos realizados em nosso meio e na literatura internacional (Dourado et al., 2006;

Schols et al., 1993; Engelen et al., 1994). A prevalência de depleção de MMC foi em média de 41% sem diferença entre os pacientes com diferentes gravidades da doença. Na literatura a prevalência de depleção de MMC varia em 18% (Schols et al., 1993; Engelen et al., 1994) a 52,% (Steuten et al., 2006) na dependência do grupo de pacientes, da gravidade da doença e do critério de depleção empregado.

Encontramos, um estudo prospectivo multicêntrico em que foi avaliada a influência do estado nutricional no risco de nova exacerbação após alta hospitalar em pacientes internados devido à agudização da DPOC (Hallin et al. 2006). Os autores verificaram que o baixo peso ($IMC < 20 \text{ kg/m}^2$), na avaliação inicial, e a perda de peso durante o período de acompanhamento foram fatores de risco independentemente associados ao risco de nova exacerbação.

A amostra analisada em nosso estudo foi constituída de 71% de pacientes homens e a idade do grupo foi ≥ 44 anos. Estes dados estão de acordo com a maior prevalência de DPOC no gênero masculino e no aumento da prevalência com a idade (Menezes et al., 2005, Camelier et al, 2006, Fabbri et al., 2003). Em nosso estudo, 57% dos pacientes tinham doença leve/moderada e 43% doença grave/muito grave diferente do predomínio das formas leves observadas em estudos epidemiológicos. No estudo *Proyecto Latino de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO)*, 12,6% eram formas leves da doença, 10,1% moderada, 0,9% grave e 0,2% formas muito graves de DPOC (Menezes et al., 2005). No mesmo sentido, a avaliação de tabagistas realizada em nosso serviço mostra predomínio das formas leves/moderadas da doença em pacientes sem diagnóstico prévio da doença (Godoy et al. no prelo). Entretanto, entre os pacientes com diagnóstico prévio de DPOC 56% apresentavam doença leve/moderada e 44% doença grave, valores similares ao do presente estudo (Godoy et al. no prelo). Dados semelhantes, 47% para formas leves/moderada e

53% para formas grave/muito grave foram também observados em estudo de pacientes com diagnóstico prévio por Camelier et al. (2006).

6 Conclusões

- Aproximadamente metade de pacientes com DPOC em tratamento ambulatorial apresenta pelo menos um episódio de exacerbação ao ano;
 - A classificação da doença de acordo com os critérios do GOLD identifica grupo de pacientes (DPOC IV) que apresenta maior risco de ocorrência de exacerbação da doença; entretanto, não permite discriminar o risco entre os pacientes com DPOC leve, moderado ou grave;
 - A classificação dos pacientes de acordo com escore multidimensional (BODE) permite verificar que valores do índice acima de 50% do máximo indicam risco elevado de ocorrência de exacerbação da doença;
 - A ocorrência de exacerbação da DPOC é elevada entre os pacientes hospitalizados devido a comorbidades extra-pulmonares;
 - Marcadores sistêmicos da doença como a tolerância ao exercício e o estado nutricional, de forma isolada, não apresentam associação significativa com a ocorrência de exacerbação em pacientes com DPOC ambulatoriais;
 - A ocorrência de exacerbações está associada a maior comprometimento da qualidade de vida, sem relação causa/efeito estabelecida.
-

7 Referências

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

American Thoracic Society Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111-7.

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987; 106:196-204.

Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133:14-20.

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

Boushy SF, Thompson HK Jr, North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1973; 108: 1373-83.

Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000; 320:1297-1303.

Camelier A, Rosa FW, Salim C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2006; 32:114-22.

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

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity Index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47:1245-51.

Coleta DK. Atributos associados à mortalidade nos pacientes em oxigenoterapia domiciliar prolongada.[dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2006.

Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1719-24.

Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:959-67.

Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26:630-6.

Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997; 10:417-23.

Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest*. 2000; 117:662-71.

Dourado VZ, Antunes LC, Tanni SE, Paiva SA, Padovani CR, Godoy I. Relationship of upper-limb and thoracic muscle strength to 6-min walk distance in COPD patients. *Chest*. 2006; 129:551-7.

Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Wouters EFM. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:733-8.

Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling, GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J*. 1994; 7:1793-7.

Fabbri LM, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J*. 2003; 22:1-2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update

Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarabill J, Felez MA, Sunyer J, Anto JM; EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1002-7.

Godoy I, Castro e Silva MH, Togashi RH, Geraldo RR, Campana AO. 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.

Godoy I, Tanni SE, Coelho LS, Martin RSS, Parenti LC, Andrade LM et al. Programa de cessação de tabagismo como ferramenta para o diagnóstico precoce de doença pulmonar obstrutiva crônica. No prelo.

Gonzalez C, Servera E, Ferris G, Blasco ML, Marin J. Risk factors of readmission in acute exacerbation of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:502-7.

Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro ST, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 961-6.

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

Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:358-64.

Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weintzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:158-64.

Kundson RJ, Lebowitz M, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the expiratory flow-volume curve with growth and ageing. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127:725-34.

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

Laaban J-P, Kouchakji B, Dore M-F, Orvoen-Frija E, David P, Rochemaure J. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest*. 1993; 103:1362-8.

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

Lukaski Henry C. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46:537-56.

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

Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988; 93(3):580-6.

Marquis KDR, Lacasse Y, Leblanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Midthigh Muscle Cross-Sectional Area Is a Better Predictor of Mortality than Body Mass Index in Patients with Chronic Obstructive pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:809-813.

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

Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T, Little AG. The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery: a prospective study. *Chest*. 1999; 116:693-6.

Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21:1565-1573.

Miravittles M. Avaliação econômica de doença pulmonar obstrutiva crônica e de suas agudizações. Aplicação na América Latina. *J Bras Pneumol*. 2004; 30:274-285.

Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59:387-395.

Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000; 67:495-501.

Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med*. 1999; 93:173-9.

Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, Krumpe P, Pieper K, Kesten S. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007; 131:20-8.

Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121:434-40.

Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A Multidimensional Grading System (BODE Index) as Predictor of Hospitalization for COPD. *Chest*. 2005; 128:3810-6)

Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52:67-71.

Paiva SA, Godoy I, Vannucchi H, Favaro RM, Geraldo RR, Campana AO.. Assessment of vitamin A status in chronic pulmonary disease patients and health smokers. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64:928-934.

Palange P, Forte S, Onorati P, Pavarati V, Manfredi F, Serra P, et al. Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest*. 1998; 114:12-8.

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

Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ, et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119:357-67.

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

Renzetti AD, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration Cooperative Study of Pulmonary Function. *Am J Med.* 1966; 41:115-129

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

Rodriguez-Roisin R. Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations. *Chest* 2000; 117:398-401

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

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

Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1791-7.

Schols AMWJ, Wouters EFM, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53:421-4.

Schols AMWJ. Nutrition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6:110-15.

Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic

Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1418-22.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004; 30:1-42.

Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-Arm Muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005; 128:2108-15

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

Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* 2004; 23:698-702.

Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006; 15:84-91

Stokes ME, Davis CS, Koch GG. Categorical data analysis using the SAS[®] System, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1997; p.499

Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:895-902)

Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Izumi T. Physiologic Factors that Determine the Health-related Quality of life in Patients with COPD. *Chest* 1996; 110:896-903.

Vandenbergh E, Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1967; 95:556-66.

Vestbo J, Rasmussen FV. Respiratory symptoms and FEV₁ as predictors of hospitalization and medication in the following 12 years due to respiratory disease. *Eur Respir J.* 1989; 2:710-5.

Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:1530-5.

Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:79-83.

Vitacca M, Clini E, Porta R, Foglio K, Ambrosino N. Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1996; 9:1487-93.

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

Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health

Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. Am Rev Respir Dis. 1989; 139:1435-8.

Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002;121:127-30.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa:

"Caracterização dos pacientes com DPOC de acordo com o índice de BODE e associação com o prognóstico no período de um ano".

O objetivo deste estudo será avaliar a influência do índice que inclui o peso do corpo, a gravidade da obstrução das vias aéreas, a capacidade para caminhar e a intensidade da dispnéia na sobrevida de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), conhecida como Bronquite Crônica e Enfisema Pulmonar. O (a) Sr (a) está sendo consultado para participar deste estudo porque tem DPOC.

Para a realização do mesmo será necessária a realização de testes para avaliar a função do pulmão e a intensidade da dispnéia (falta de ar). Você terá seu peso e estatura mensurados e deverá caminhar no plano, sob supervisão, durante 6 minutos.

Será submetido à coleta de sangue arterial para verificar seus gases sanguíneos (a quantidade de oxigênio no sangue). Esses exames são regularmente utilizados em pacientes com DPOC.

Após a avaliação inicial o (a) Sr (a) deverá ter retornos com intervalos de 3 a 6 meses, para reavaliações. Nestas, somente serão colhidos novos exames necessários para o tratamento da sua doença.

Os riscos associados aos procedimentos utilizados na realização do estudo são mínimos.

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

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

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

Assinatura do paciente ou seu representante legal

Eu declaro que expliquei ao paciente acima a natureza e os objetivos da pesquisa, os prováveis benefícios, e possíveis riscos com a participação neste estudo.

Pesquisadora: Márcia Maria Faganello

Rua 15 de novembro, 267 – Lins-SP. Telefone (14) 3532-3411

E-mail: marciafaganello@terra.com.br

Orientadora: Profa Adjunta Irma de Godoy

Disciplina de Pneumologia/ Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina Botucatu - Telefone: (14) 3882-2969 ou 3882-3822

E-mail: irma@fmb.unesp.br

ESCALA DE BORG

0 - NENHUM (A)

0,5 - MUITO, MUITO LEVE

1 - MUITO LEVE

2 - LEVE

3 - MODERADA

4 - POUCO INTENSA

5 - INTENSA

6

7 - MUITO INTENSA

8

9 - MUITO, MUITO INTENSA

10 EXAUSTIVO (MÁXIMO)

QUESTIONÁRIO ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE

PARTE 1

Nas questões abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios no último ano. Obs: assinale um só quadrado nas questões de 1 a 8:

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias da semana (2-4 dias)	Alguns dias do Mês	Só com infecções respiratórias	nunca
1. Durante o último ano tossi	80.6	63.2	29.3	28.1	0
2. Durante o último ano tive catarro	76.8	60.0	34.0	30.2	0
3. Durante o último ano tive falta de ar	87.2	71.4	43.7	35.7	0
4. Durante o último ano tive "chiado no peito"	86.2	71.0	45.6	36.4	0

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

Mais de 3	3	2	1	nenhuma
86.7	73.5	60.3	44.2	0

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

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de 1 dia
89.7	73.5	58.8	41.9

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

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias
93.3	76.6	61.5	15.4	0

8. No caso de ter apresentado "chiado no peito", é pior de manhã ?

NÃO	SIM
0	62.0

PARTE 2**SEÇÃO 1**

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

É o meu maior problema	Causa-me muitos problemas	Causa-me alguns problemas	Não me causa nenhum problema
83.2	82.5	34.6	0

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

Minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar	88.9
Minha doença respiratória interfere no o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	77.6
Minha doença respiratória não afeta o meu trabalho	0

SEÇÃO 2

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

A) Assinale com um (X) no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, de acordo com o seu caso atualmente:

	SIM	NÃO
Sentado ou deitado	90.6	0
Tomando banho ou se vestindo	82.8	0
Caminhando dentro de casa	80.2	0
Caminhando em terreno plano	81.4	0
Subindo um lance de escada	76.1	0
Subindo ladeiras	75.1	0
Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	72.1	0

SEÇÃO 3

A) Assinale com um (X) no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, para definir o estado de sua tosse e falta de ar atualmente:

	SIM	NÃO
Minha tosse causa-me dor	81.1	0
Minha tosse deixa-me cansado	79.1	0
Falta-me o ar quando falo	84.5	0
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	76.8	0
Minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	87.9	0
Fico exausto com facilidade	84.0	0

SEÇÃO 4

A) Assinale com um (X) no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta sim ou não, para definir o efeito que a doença respiratória tem sobre você:

	SIM	NÃO
Minha tosse ou falta de ar, deixam-me envergonhado em público	74.1	0
Minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	79.1	0
Tenho medo ou pânico quando não consigo respirar	87.7	0
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	90.1	0
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	82.3	0
Minha doença debilitou-me física e mentalmente, fazendo com que eu precise da ajuda de alguém	89.9	0
Parece-me perigoso fazer exercício	75.5	0
Tudo o que faço, parece ser demais para minha capacidade	84.5	0

SEÇÃO 5

A) Assinale com um (X) no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, para definir os efeitos da medicação na sua doença respiratória: (*passa para a seção 6 se não toma medicamento*)

	SIM	NÃO
Minha medicação não está me ajudando muito	88.2	0
Fico envergonhado ao tomar medicamentos em público	53.9	0
Minha medicação provoca efeitos colaterais desagradáveis	81.1	0
Minha medicação interfere muito no meu dia a dia	70.3	0

SEÇÃO 6

A) A) Assinale com um (X) no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, para indicar as atividades que podem ser afetadas pela sua respiração:

	SIM	NÃO
Demoro muito tempo para lavar-me ou vestir-me	74.2	0
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	81.0	0
Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	71.7	0
Demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar	70.6	0
Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	71.6	0
Se estou apressado ou caminho com pressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	72.3	0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve	74.5	0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer "cooper" ou nadar	71.4	0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes de competição	63.5	0

SEÇÃO 7

A) Assinale com um (X) no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta SIM ou NÃO, para indicar outras atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória:

	SIM	NÃO
Praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	64.8	0
Sair de casa para me divertir	79.8	0
Sair de casa para fazer compras	81.0	0
Fazer o trabalho de casa	79.1	0
Sair da cama ou da cadeira	94.0	0

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

Dar passeios a pé ou passear com o seu cão
Fazer o trabalho doméstico ou jardinagem
Ter relações sexuais
Ir a 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	0
Impede-me de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	42.0
Impede-me de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	84.2
Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	96.7

ÍNDICE BASAL DE DISPNEIA (BDI)

1. INCAPACIDADE FUNCIONAL

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

2. MAGNITUDE DA TAREFA

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

3. MAGNITUDE DO ESFORÇO

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

Lista de Comorbidades de acordo com o índice de Charlson

COMORBIDADES	PESO (1)	PESO (2)	PESO (3)	PESO (6)
Infarto do miocárdio	X			
ICC	X			
Doença vascular periférica	X			
Doença cerebrovascular	X			
Demência	X			
Doença pulmonar crônica	X			
Doença do tecido conjuntivo	X			
Úlcera péptica	X			
Doenças do fígado (leve)	X			
Diabetes	X			
Hemiplegia		X		
Doença renal (moderada-grave)		X		
Diabetes com prejuízo orgânico		X		
Algum tumor		X		
Leucemia		X		
Linfoma		X		
Doenças do fígado (moderada-grave)			X	
Tumor sólido metastático				X
AIDS				X