

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Comorbidades e mortalidade na doença pulmonar  
obstrutiva crônica**

Tiago Spiazzi Bottega

Porto Alegre, 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**Comorbidades e mortalidade na doença pulmonar  
obstrutiva crônica**

Tiago Spiazzi Bottega

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marli Maria Knorst

Porto Alegre, 2014

## CIP - Catalogação na Publicação

Bottega, Tiago Spiazzi  
Comorbidades e mortalidade na doença pulmonar  
obstrutiva crônica / Tiago Spiazzi Bottega. -- 2014.  
81 f.

Orientador: Marli Maria Knorst.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Mortalidade. 2. Comorbidades. 3. Índice de  
Charlson. 4. Doença pulmonar obstrutiva crônica. I.  
Knorst, Marli Maria , orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um importante problema de saúde pública, que apresenta morbimortalidade considerável.

**Objetivos:** Identificar as principais comorbidades e causas de morte e estudar os fatores preditores de mortalidade na DPOC.

**Métodos:** Estudo de coorte com inclusão de pacientes ambulatoriais com DPOC. Foram coletados dados antropométricos, clínicos e funcionais. As comorbidades foram avaliadas através de um índice elaborado somando-se um ponto para cada comorbidade que o paciente apresentasse e através do índice de Charlson. O método de regressão de Cox foi utilizado para estudar os fatores associados à mortalidade.

**Resultados:** Dos 520 pacientes 303 (58,3%) eram homens, a idade foi de  $65,1 \pm 9,6$  anos e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) foi de  $1,18 \pm 0,57$  l,  $44,6 \pm 17,9\%$  do previsto. Dezesesseis pacientes (3,1%) não apresentavam comorbidades e 354 (68,1%) tinham três ou mais comorbidades, sendo a média de  $3,63 \pm 1,95$ . O índice de Charlson foi  $4,26 \pm 2,52$ . As principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (HAS; 46,5%), seguida por doença cardíaca (31,2%), dislipidemia (24,4%), diabetes mellitus (23,3%), obesidade (21,3%), desnutrição (21,3%), osteopenia/osteoporose (21,2%) e câncer (17,3%). Durante o tempo de seguimento de  $38,3 \pm 20,8$  meses 116 pacientes (22,3%) morreram. As principais causas de óbito foram respiratória (52,3%), câncer (22,4%), cardiovascular (10,3%) e abdominal (9,5%). Os fatores associados com a mortalidade na análise univariada foram idade, número de comorbidades, índice de Charlson, intensidade da dispneia, escore BODE (*Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*), história de câncer, VEF<sub>1</sub> (% do previsto) e distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos ( $p < 0,05$ ). Na análise multivariada apenas o escore BODE e o índice de comorbidades de Charlson permaneceram significativos. Um escore de BODE de 5 apresentou uma *hazard ratio* (HR) de 2,96 (intervalo de confiança - IC 95% 1,54-5,68;  $p = 0,0001$ ) e um índice de Charlson de 4 uma HR de 1,78 (IC 95% 1,04-3,04;  $p = 0,01$ ).

**Conclusões:** Comorbidades foram frequentes em pacientes com DPOC e a principal causa de morte foi respiratória. Tanto o escore de BODE como o índice de Charlson foram fatores preditores independentes de mortalidade.

**Palavras chave:** DPOC, comorbidades, mortalidade, preditores, índice de Charlson.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem involving considerable morbidity and mortality. **Objectives:** To identify major comorbidities and causes of death and to study the predictors of mortality in COPD. **Methods:** Cohort study including outpatients with COPD. Anthropometric, clinical and functional data were collected. Comorbidities were assessed through an index calculated by adding one point for each comorbidity the patient presented and using the Charlson index. The Cox regression method was used to study the factors associated with mortality. **Results:** Of the 520 patients 303 (58.3 %) were men, age was  $65.1 \pm 9.6$  years and forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), was  $1.18 \pm 0.57$  L,  $44.6 \pm 17.9$  % of predicted. Sixteen patients (3.1 %) had no comorbidities and 354 (68.1 %) had three or more comorbidities, with an average of  $3.63 \pm 1.95$ . The Charlson index was  $4.26 \pm 2.52$ . The most common comorbidities were systemic arterial hypertension (46.5 %), followed by heart disease (31.2 %), dyslipidemia (24.4%), diabetes mellitus (23.3 %), obesity (21.3 %), low body weight (21.3%), osteopenia/osteoporosis (21.2 %) and cancer (17.3%). During the follow-up time of  $38.3 \pm 20.8$  months 116 patients (22.3 %) died. The main causes of death were respiratory (52.3 %), cancer (22.4 %), cardiovascular (10.3%) and abdominal (9.5%). Factors associated with mortality in the univariate analysis were age, number of comorbidities, Charlson index, intensity of dyspnea, BODE score, history of cancer,  $FEV_1$  (% predicted) and distance on the six-minute walk test ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis only the BODE score (Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity) and Charlson comorbidity index remained significant. A BODE score of 5 was associated with an hazard ratio (HR) of 2.96 (95% CI 1.54 to 5.68,  $p = 0.0001$ ) and a Charlson index of 4 with an HR of 1.78 (95% CI 1, 04 to 3.04,  $p = 0.01$ ). **Conclusions:** Comorbidities were common in patients with COPD and the main cause of death was respiratory. Both the BODE score and the Charlson index were independent predictors of mortality.

**Keywords:** COPD, comorbidities, mortality, predictors, Charlson index.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Epidemiologia na DPOC	12
2.2 Manifestações clínicas e gravidade da DPOC	14
2.3 Comorbidades e DPOC	15
2.3.1 <i>Doenças cardiovasculares</i>	16
2.3.2 <i>Câncer</i>	19
2.3.3 <i>Alterações nutricionais</i>	20
2.3.4 <i>Comorbidades endocrinológicas e do metabolismo ósseo</i>	24
2.3.5 <i>Outras comorbidades</i>	25
2.3.6 <i>Índice de comorbidades de Charlson</i>	28
2.4 Mortalidade e fatores prognósticos na DPOC	31
3. JUSTIFICATIVA	39
4. OBJETIVOS	41
4.1 Objetivo Geral	41
4.2 Objetivos Específicos	41
5. REFERÊNCIAS	42
6. ARTIGO	58
7. CONCLUSÕES	80
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	81

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BNP</b>	<i>Brain natriuretic peptide</i>
<b>BODE</b>	<i>Body mass index / obstruction / dyspnea / exercise capacity</i>
<b>CI</b>	Capacidade inspiratória
<b>CID</b>	Código internacional de doenças
<b>CPT</b>	Capacidade pulmonar total
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>EGFR</b>	Receptores do fator de crescimento epidérmico
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FE</b>	Fração de ejeção
<b>GOLD</b>	<i>Global initiative for chronic obstructive lung disease</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>MMRC</b>	<i>Modified medical research council scale</i>
<b>NT-pro-BNP</b>	<i>Plasma Pro-B-Type Natriuretic Peptide</i>
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro minuto
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pressão arterial de oxigênio
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Pressão arterial de dióxido de carbono
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PSAP</b>	Pressão sistólica na artéria pulmonar
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa

## LISTA DE TABELAS

### Revisão da Literatura

Tabela 1 – Prevalência de comorbidades na DPOC (%)	29
Tabela 2 – Índice de comorbidade de Charlson: ponderação de condições clínicas presentes entre os diagnósticos secundários.	30
Tabela 3 – Causas de morte em pacientes com DPOC (%)	38

### Artigo

Tabela 1 – Características clínicas e funcionais basais	75
Tabela 2– Análise univariada dos fatores associados com mortalidade	76
Tabela 3– Análise multivariada dos fatores associados com mortalidade	79



## LISTA DE FIGURAS

### Artigo

Figura 1 – Comorbidades em 520 pacientes com DPOC	77
Figura 2 – Causas de óbito em 116 pacientes com DPOC	78

## 1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença crônica, prevenível e na maioria das vezes progressiva, caracterizada por obstrução não-reversível das vias aéreas de pequeno e médio calibre (*GOLD 2013*). Exposição a gases ou pequenas partículas são os principais responsáveis pelas duas manifestações fisiopatológicas mais importantes, que são a lesão de pequenas vias aéreas assim como dos alvéolos e parênquima pulmonar.

A evolução da doença é acelerada se a exposição ao agente nocivo inalatório não é descontinuada. Entre as manifestações clínicas a hipersecreção mucosa pode surgir precocemente. Nos estágios mais avançados dispneia, intolerância ao exercício, hipoxemia e achados clínicos relacionados à hiperinsuflação pulmonar e alçaponamento aéreo podem estar presentes. Adicionalmente, manifestações sistêmicas e complicações associadas à doença ou decorrentes do tratamento fazem parte do quadro clínico.

Por envolver uma injúria inalatória prolongada e por seu caráter crônico a DPOC é geralmente diagnosticada em indivíduos a partir da quinta década de vida e com frequência se acompanha de comorbidades. As prevalências de comorbidades variam nas diferentes séries de pacientes com DPOC e a frequência das mesmas neste grupo de pacientes, em comparação com a população em geral da mesma faixa etária, ainda foi pouco estudada (*VARELA, 2013. Estudo Platino*). Por outro lado, a avaliação adequada e o manejo das comorbidades são importantes no acompanhamento dos pacientes com DPOC.

As causas de morte na DPOC também foram tema de interesse em diferentes estudos. (Antonelli-Incalzi,1997). Várias destas causas de morte são passíveis de prevenção quando identificadas adequadamente, melhorando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Outro aspecto que ainda é foco de discussão é a interação entre comorbidades e mortalidade na DPOC.

Este estudo pretende fazer uma revisão sobre comorbidades e mortalidade na DPOC, revendo os principais achados de uma coorte retrospectiva de pacientes com DPOC em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia na DPOC

A DPOC é uma doença crônica, prevenível e na maioria das vezes progressiva, caracterizada por obstrução fixa ou apenas parcialmente reversível das vias aéreas de pequeno e médio calibre e que resulta de uma injúria inalatória (Vestbo *et al.* 2013).

A DPOC é hoje uma das poucas doenças crônicas que vem aumentando tanto a prevalência como a mortalidade. Segundo a Organização Mundial da Saúde a DPOC foi a quarta causa de morte no mundo em 2004, e poderá ocupar a terceira posição em 2020 (Murray *et al.* 1997).

O projeto PLATINO (Projeto Latino-americano para Investigação da Doença Obstrutiva Pulmonar) avaliou a prevalência de DPOC diagnosticada através de espirometria, em adultos com mais de 40 anos, em cinco grandes cidades da América Latina (São Paulo, Santiago, México, Montevideo e Caracas). A prevalência variou de 7,8% na cidade do México a 19,7% em Montevideo e foi de 15,8% (13,5-18,1) na cidade de São Paulo. O mesmo estudo mostrou que a prevalência da doença aumenta com a idade, principalmente acima de 60 anos, e que é mais prevalente no sexo masculino (Menezes *et al.* 2005).

Com a alta prevalência da doença e com o aumento da sobrevida dos pacientes os gastos relacionados à DPOC são altos. Estima-se que nos EUA os gastos anuais diretos cheguem a 29,5 bilhões e os indiretos a 20,4 bilhões de dólares (*National Heart, Lung and Blood Institute*, EUA, 2009). O que mais

preocupa é que a doença ainda é uma das principais causas de dias de vida perdidos, sendo projetada como a sétima maior causa em 2030, muito maior que há 20 anos (Mathers, Loncar 2006).

O fator de risco mais importante para DPOC é o tabagismo. Estima-se que no Brasil 14,8% da população adulta fume (VIGITEL 2011). O tabagismo é responsável pela acentuação dos sintomas, por um declínio mais acentuado do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e por aumento da morbimortalidade em pacientes com DPOC (Kohansal *et al.* 2009). Ainda, com o decorrer dos anos a associação entre tabagismo passivo, sintomas respiratórios e desenvolvimento de DPOC ficou mais evidente (Dayal *et al.* 1994, Leuenberger *et al.* 1994), o que levou a várias mudanças legislativas e comportamentais na regulamentação das leis antitabaco.

Fatores ambientais, como a exposição a poeiras orgânicas e inorgânicas, também podem causar DPOC. O estudo NHANES III, de base populacional envolvendo mais de 10 mil pessoas, revelou dados importantes em relação à etiologia da DPOC. A fração de DPOC relacionada ao trabalho nesta população dos EUA foi de 19,2%, e mais, em pacientes não fumantes chegou a 31,1% (Hnizdo *et al.* 2002). Ainda, fatores genéticos podem estar ligados à gênese da DPOC. Entre estes fatores está a deficiência de alfa-1-antitripsina, que responde por 1 a 3% dos casos da doença (McClosKey *et al.* 2001).

Uma vez que a exposição que causa DPOC pode ser multifatorial é fundamental que todas as possíveis injúrias inalatórias sejam identificadas na avaliação inicial da doença. Isto é importante uma vez que, a descontinuação

do fator de risco tem impacto na história natural da doença e consequências prognósticas.

## **2.2 Manifestações clínicas e gravidade da DPOC**

Os fatores de risco citados anteriormente, tanto ambientais como genéticos, fazem parte de um complexo ambiente multifatorial que leva a inflamação crônica de via aérea, com ativação de células inflamatórias e liberação de diversos mediadores, levando a um desequilíbrio entre proteases e antiproteases, que vão causar alterações nas vias aéreas (principalmente pequenas vias aéreas) e no parênquima pulmonar (Vestbo *et al*, 2013).

As alterações estruturais têm consequências fisiológicas e funcionais e estão relacionadas com o surgimento de sintomas. A obstrução do fluxo aéreo é crônica, persistente e progressiva. Com o avançar da doença ocorre alçaponamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar. Estas alterações reduzem a capacidade inspiratória, aumentam a capacidade residual funcional e levam ao aumento da dispneia e limitação de atividades de vida diária em pacientes com DPOC (O`Donnel *et al*. 2009). O fenômeno de hiperinsuflação dinâmica é o principal responsável pela intolerância ao exercício nestes pacientes (Hogg *et al*. 2004). A dispneia e a intolerância ao exercício pioram ainda mais nos episódios de exacerbação.

A tosse é um achado clínico frequente na DPOC e pode ser o primeiro sintoma a aparecer. Esta costuma ser produtiva, isto é, se acompanha de expectoração mucóide e caracteriza o padrão bronquítico. Um aumento de volume ou mudança de característica da expectoração, associado à piora da

dispneia fazem parte do quadro clínico da exacerbação da doença (Burows B *et al.* 1965).

Com a evolução da doença, a perda progressiva de parênquima pulmonar, e conseqüentemente de membrana alveolar para troca gasosa, leva à hipoxemia crônica, e posteriormente a alterações arteriolares pulmonares com presença de cor pulmonale. A hipercapnia também se mostra presente nas fases terminais, quando o volume corrente e a capacidade inspiratória, associado à perda do *drive* ventilatório, já não conseguem compensar a demanda ventilatória, com posterior fadiga muscular e retenção de gás carbônico. Nesta fase da doença são comuns sintomas como emagrecimento, astenia, adinamia e inclusive caquexia (Cano *et al.* 2002).

O exame considerado como padrão para diagnosticar DPOC é a espirometria. É um método facilmente reproduzível, e amplamente disponível. O critério diagnóstico usado para confirmar DPOC é o valor da relação  $VEF_1$ /capacidade vital forçada (CVF) após o uso de broncodilatador  $< 0,7$ . A gravidade espirométrica da doença é classificada como leve ( $VEF_1 \geq 80$  % do previsto), moderada ( $VEF_1 \geq 50$  % e  $<$  que 80% do previsto), grave ( $VEF_1 \geq 30$  % do previsto e  $<$  que 50% do previsto) ou muito grave ( $VEF_1 < 30$  % do previsto) (Vestbo *et al.* 2013).

### **2.3 Comorbidades e DPOC**

Identificar as complicações e comorbidades que podem acompanhar a DPOC é primordial para o manejo adequado dos pacientes. A presença de

comorbidades pode aumentar o risco de hospitalizações e a mortalidade em pacientes com DPOC (Mannino *et al.* 2008).

O fato da DPOC apresentar alguns sintomas e sinais em comum com possíveis comorbidades (como por exemplo a dispneia), o compartilhamento dos fatores de risco, assim como a idade avançada podem dificultar a identificação adequada das doenças coexistentes. Ainda, medicações usadas para tratar DPOC, como anticolinérgicos, podem apresentar efeitos colaterais como glaucoma ou disfunção vesical (Stephenson *et al.* 2011). O uso de beta-bloqueadores pode piorar a obstrução brônquica, mas o seu desuso em pacientes com cardiopatia isquêmica pode aumentar o risco de síndrome coronariana nestes pacientes (Dransfield *et al.* 2008).

Medicações utilizadas para tratamento de manutenção e das exacerbações, como beta-2 agonistas, podem aumentar a incidência de fibrilação atrial em cardiopatas, assim como piorar o seu controle (Rutten *et al.* 2006). Corticosteroides, amplamente usados na forma inalatória no tratamento de manutenção e sistêmica nas exacerbações, apresentam diversos efeitos colaterais como fraqueza muscular, diabetes mellitus tipo 2 e osteoporose (Silva *et al.* 2011). Ainda, o uso do corticóide inalatório (fluticasona) pode aumentar a ocorrência de pneumonias (Drummond MB *et al.*, 2008).

### **2.3.1 Doenças cardiovasculares**

Doenças cardiovasculares estão entre as comorbidades mais prevalentes em pacientes com DPOC (Mannino *et al.* 2008). A associação entre DPOC e doenças cardiovasculares ainda é parcialmente entendida. O



fato da fisiologia e fisiopatologia dos sistemas respiratório e cardiovascular estarem intrinsicamente relacionados, e os fatores de risco em comum para DPOC e doenças cardiovasculares, podem ter um papel nesta relação.

A aterosclerose parece ocorrer mais frequentemente em pacientes com DPOC que em indivíduos sem a doença (Williams *et al.* 2014), porém este é um tema ainda em estudo. Uma explicação razoável para esta possível associação, além dos fatores de riscos conhecidos, é a inflamação presente tanto na aterogênese quanto na DPOC (Agusti *et al.* 2008), pois as mesmas substâncias pró-inflamatórias envolvidas na DPOC, como Interferon-gama e Interleucina-6, estão presentes nas placas de aterosclerose (Frostegard *et al.* 1999).

A limitação do fluxo aéreo é considerada fator de risco independente para infarto agudo do miocárdio (Sinn *et al.* 2005), mesmo em pacientes não tabagistas. Ainda, pacientes com limitação leve do fluxo aéreo tem mais chance de morrer de doença cardíaca isquêmica do que de insuficiência respiratória (Calverley *et al.* 2007).

No estudo TORCH, 27% de todas as mortes em pacientes com DPOC foram diretamente atribuídas a eventos cardiovasculares (McGarvey *et al.* 2007). Ainda, Anthonissen *et al.* (2002) descreveram que em paciente com DPOC moderada a grave, 42% dos pacientes apresentaram eventos cardíacos na primeira internação e 48% na segunda internação.

Dados relacionando DPOC e insuficiência cardíaca são escassos, mesmo que diversos fatores de riscos sejam compartilhados por ambas as doenças. A prevalência de disfunção ventricular esquerda em pacientes com

DPOC é de aproximadamente 20% (Rutten *et al.* 2006). Sabe-se que uma grande porcentagem de pacientes apresentam insuficiência cardíaca diastólica, e que o prognóstico, em longo prazo é muito semelhante aqueles pacientes com fração de ejeção diminuída.

Pacientes com doença estrutural pulmonar grave apresentam alterações relacionadas à insuficiência de ventrículo direito, com posterior aumento da resistência vascular pulmonar e falência de ventrículo esquerdo. À medida que a hipoxemia se agrava, o remodelamento e a hipertrofia das arteríolas pulmonares vai se desenvolvendo. O ecocardiograma é considerado o método diagnóstico inicial de avaliação nestes pacientes, com medidas de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) raramente ultrapassando valores acima de 35 mmHg. Valores mais elevados devem ser melhor avaliados através de cateterismo cardíaco direito, considerado padrão ouro para diagnóstico de hipertensão pulmonar primária (Badesh *et al.* 2009).

A proteína C reativa (PCR) encontra-se elevada em pacientes com cardiopatia isquêmica e portadores de DPOC, principalmente nos períodos de exacerbação. Muitos sinais e sintomas são comuns as duas doenças, sendo então a dosagem de BNP (*Brain natriuretic peptide*) e NT-pro-BNP (*Plasma Pro-B-Type Natriuretic Peptide*), ferramenta importante no diagnóstico diferencial, tanto na doença estável quanto na exacerbação da DPOC (Padeletti *et al.* 2008).

### **2.3.2 Câncer**

A prevalência de câncer de pulmão em pacientes com DPOC é quatro vezes maior que a população geral. Acredita-se que a inflamação sistêmica e seus mediadores, como a liberação de citocinas e fator de necrose tumoral sejam responsáveis pelo mecanismo inicial do câncer (Tockmann *et al.* 1987, Wasswa-Kintu *et al.* 2005).

Os tipos mais comuns de neoplasia são o adenocarcinoma (este cada vez mais prevalente) e o carcinoma de células escamosas. A prevalência em mulheres também vem aumentando nas últimas décadas, devido à presença de carcinógenos relacionados ao tabaco e estimulação hormonal (De Boer *et al.* 2006).

Neoplasia pulmonar é uma das principais causas de morte em pacientes com DPOC, principalmente em fases avançadas. Chama atenção o fato da cessação do tabagismo implicar em pouca ou nenhuma redução do risco de neoplasia (Anthonissen *et al.* 2005), assim como o risco maior de neoplasia em pacientes com DPOC que nunca fumaram, demonstrando uma provável influência de substâncias inflamatórias sistêmicas citadas anteriormente (Turner *et al.* 2007).

O tratamento do câncer de pulmão ainda é mais frequentemente paliativo do que curativo. A detecção precoce do câncer de pulmão ainda é alvo de muitos debates em relação a exames de imagem, tornando a detecção precoce e terapia cirúrgica curativa uma oportunidade apenas em uma pequena proporção de pacientes. Entre as opções quimioterápicas, parece

haver uma melhor sobrevida em pacientes com receptores EGFR (receptores do fator de crescimento epidérmico) positivos (Mitsudomi *et al.* 2007).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2014), além do câncer de pulmão, líder de mortes em todo mundo, outros tipos de câncer são muito prevalentes. O câncer de cavidade oral é 27 vezes mais prevalente e o câncer de laringe 12 vezes mais prevalente em tabagistas do que em não tabagistas.

Também, tabagistas apresentam risco duas e três vezes maior de desenvolver câncer de rim, assim como risco maior de desenvolver neoplasia de cólon e pâncreas (INCA – Ministério da saúde – 2014; <http://www.inca.gov.br/tabagismo>).

Entre as mulheres, 30 % das mortes por câncer de colo uterino são associadas com o tabagismo. Ainda, mulheres que fumaram por 30 anos apresentaram um risco 60% para câncer de mama (INCA – Ministério da saúde – 2014; <http://www.inca.gov.br/tabagismo>).

### **2.3.3 Alterações nutricionais**

O estado nutricional tem papel fundamental na evolução de muitas doenças crônicas. A perda de peso e de massa muscular pode influenciar no prognóstico na doença pulmonar avançada (Celli *et al.* 2004). Por outro lado a obesidade pode estar relacionada com a prevalência de comorbidades na DPOC. A perda de peso pode envolver quatro compartimentos do corpo (tecido adiposo, esqueleto, material intracelular e extracelular), sendo a massa

muscular predominantemente afetada. (Grönberg *et al.* 2005, Gray Donald *et al.* 1996).

A prevalência de desnutrição varia em pacientes com DPOC de acordo com a população estudada. Dados epidemiológicos do estudo Platino mostraram que 7% dos pacientes portadores de DPOC com mais de 40 anos apresentaram baixo peso (IMC <20 Kg/m<sup>2</sup>) (Montes de Oca *et al.* 2008). Por outro lado, a prevalência de desnutrição em pacientes ambulatoriais com DPOC varia de 22 a 24% e em pacientes internados de 34 a 50% (Waitzberg DL, 2000). A desnutrição contribui para piorar o desempenho físico e aumenta o risco de infecções. Dificuldade de mastigação e deglutição de alimentos, assim como sintomas decorrentes da própria doença, como tosse e dispneia, são determinantes comuns da diminuição de ingesta energética (Mueller *et al.* 2002).

Outros fatores também são importantes. O uso crônico de corticosteroides, comum principalmente nos pacientes exacerbadores, leva a perda óssea e conseqüente osteopenia e osteoporose, assim como diminuição do apetite e enfraquecimento da massa muscular. (*American Academy of Family Physicians; American Dietetic Association. A physician's guide to nutrition, 2002*)

O metabolismo basal dos pacientes com DPOC é maior devido ao aumento do trabalho respiratório. Com o avanço da doença, as atividades da vida diária se tornam extenuantes. A fraqueza dos músculos respiratórios (intercostais e diafragma), associada ao alçapamento aéreo (estático e

dinâmico), contribui de maneira decisiva para o aumento do consumo energético (Pereira *et al.* 1988).

Em períodos de exacerbação, o gasto energético torna-se ainda maior. O sistema imune pode sofrer alterações com o avançar da doença. O sistema linfático é atrofiado, prejudicando principalmente a imunidade celular, com diminuição dos linfócitos T auxiliares, assim como de interleucina 1 e de linfocinas. O sistema do complemento pode ficar comprometido, ocorrendo aumento dos níveis de fator de necrose tumoral, grande estimulante na produção de catecolaminas, com níveis até dez vezes maiores em desnutridos que em indivíduos normais (Di Francia *et al.* 1994, Moreira *et al.* 2000).

Hallin *et al.* (2005) observaram que desnutrição e perda de peso foram fatores independentes de mortalidade em estudo prospectivo com pacientes avaliados durante hospitalização por exacerbação de DPOC e após um ano do evento.

Pacientes em uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada apresentam prevalência muito alta de desnutrição, sendo que o índice de massa corporal é fator independente de mortalidade nesta população, com um risco relativo de 1,4 para pacientes com IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup> e de 2,4 para IMC <20 Kg/m<sup>2</sup> (Chailleux *et al.* 2003, Landbo *et al.* 1999). Cano *et al.* (2002) estudaram um grupo de 744 pacientes com doença pulmonar avançada, usuários de oxigênio domiciliar e ventilação não invasiva. Os autores observaram IMC < 20 Kg/m<sup>2</sup> em 23,2% dos pacientes e redução da massa magra em 53,6% dos casos. Estas alterações nutricionais se associaram significativamente com o VEF<sub>1</sub> e com a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. A albumina

sérica apresentou uma associação fraca com a pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ).

Por outro lado, as alterações metabólicas que costumam acompanhar a obesidade são fatores de risco para doenças cerebrovasculares. Sabe-se ainda, por estudos prévios, que pequenas diminuições no  $\text{VEF}_1$ , aumentam o risco de acidente vascular cerebral (AVC), doença cardíaca isquêmica e morte súbita (Hole *et al.* 1996, Schroeder *et al.* 2003, Schunemann *et al.* 2000). Do mesmo modo, a perda de função pulmonar está associada com insulino-resistência e diabetes mellitus tipo 2, e conseqüentemente com síndrome metabólica (aumento da circunferência abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo 2) (Lawlor *et al.* 2004, Lazarus *et al.* 1998, Engstrom *et al.* 2003). Uma relação inversamente proporcional entre níveis de insulina sérica, resistência insulínica e função pulmonar foi descrita (Lawlor *et al.* 2004, Collins *et al.* 1995, Lazarus *et al.* 1997). O tabagismo também é citado como fator de risco para insulino-resistência, assim como para síndrome metabólica, tema que ainda é motivo de discussão (Attvall *et al.* 1993, Park *et al.* 2003).

Em pacientes com DPOC, um “paradoxo da obesidade” foi descrito. Pacientes obesos teriam um menor risco de morrer do que pacientes desnutridos (Poulain *et al.* 2006). Ainda, pacientes obesos apresentaram maior capacidade de exercício e maior força da musculatura respiratória, avaliados pelo IMC e massa magra (Celli *et al.* 2004).

O efeito da reposição nutricional nos pacientes com DPOC foi avaliado através de uma revisão sistemática e metanálise. Foram incluídos 13 estudos

com critérios de inclusão bem definidos, que usaram como suporte nutricional desde suplementos orais até alimentação enteral. Após avaliação da ingesta energética e proteica, peso, altura e força muscular, os autores chegaram à conclusão que estratégias nutricionais podem melhorar vários índices relacionados indiretamente com a sobrevida em pacientes DPOC que apresentem desnutrição. Este é um achado que não havia sido observado anteriormente em muitos outros estudos (Collins *et al.* 2012).

#### **2.3.4 Comorbidades endocrinológicas e do metabolismo ósseo**

Osteoporose é uma doença muito comum em pacientes com DPOC. Um estudo realizado com 95 pacientes com DPOC avaliados sequencialmente através de densitometria óssea, 15% tinham massa óssea normal; 42,1% tinham osteopenia e 42,1% tinham osteoporose (Silva *et al.* 2011). Estes resultados são superiores ao do estudo TORCH, que encontrou uma prevalência de 50% de osteopenia e osteoporose (Calverley *et al.* 2007). A osteoporose esteve relacionada com redução do índice de massa magra e foi mais frequente em pacientes do sexo masculino (Vrieze *et al.* 2007, Jorgenssem *et al.* 2007)

Os mecanismos da osteoporose envolvem uma série de fatores de riscos comuns a DPOC, como imobilidade, idade avançada, desnutrição, tabagismo e uso de corticoide oral. Desnutrição é fator de risco para osteoporose em pacientes com DPOC, mas a própria DPOC é fator de risco para osteoporose, sendo que, assim como na aterosclerose, os fatores inflamatórios sistêmicos também têm papel preponderante. Uma associação



positiva entre grau de enfisema e nível de osteoporose foi descrita (Sabit *et al.* 2007).

Fraturas são comuns em pacientes com DPOC e osteoporose, levando à inatividade e piora da função pulmonar. Parece não haver risco no uso de corticoide inalatório no desenvolvimento de osteoporose (Johnell *et al.* 2002). Entretanto, recomenda-se que todos os pacientes sejam avaliados quanto à presença de osteoporose após um ano do início do uso. Do mesmo modo, pacientes com estadios III e IV (GOLD) devem ser investigados para a presença de osteoporose e se for o caso, devidamente tratados.

Diabetes mellitus também está frequentemente associada à DPOC, com aumento do risco relativo de 1,5-1,8 (Rana *et al.* 2004). O uso de corticoide inalatório não parece estar ligado à fisiopatologia da doença. Citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e Interleucina-6 induzem resistência à insulina e aumentam o risco de diabetes tipo 2 (Spranger *et al.* 2003).

### **2.3.5 Outras comorbidades**

Depressão também está entre as comorbidades frequentemente diagnosticadas em pacientes com DPOC. O mecanismo responsável ainda foi pouco estudado, mas parece ser multifatorial. Com a piora clínica da doença muitos pacientes apresentam sintomas depressivos ou depressão estabelecida, com prevalência variando de 19 a 45% (Yohannes *et al.* 2006, Hill *et al.* 2008) em comparação a 15% de prevalência total da população em geral (Norwood *et al.* 2007). Depressão e ansiedade apresentam alta

prevalência em idosos, e segundo a OMS são causas importantes de anos de vida perdidos.

Pacientes sem tratamento da depressão apresentam maior tempo de hospitalização, perda de qualidade de vida e morte precoce (Hill *et al.* 2008). Os benefícios do tratamento da depressão em pacientes com DPOC ainda são inconclusivos. Reabilitação cardiopulmonar parece melhorar os sintomas de ansiedade e depressão (Paz-Dias *et al.* 2007), assim como a terapia cognitivo-comportamental (Kunik *et al.* 2008). O tabagismo e tentativas frustradas de cessação, por outro lado, contribuem para aumentar os sintomas de ansiedade e depressão.

Alterações cognitivas são comuns na DPOC, principalmente em idosos. Complicações que resultam da evolução da DPOC, como hipoxemia e hipercapnia (Filit *et al.* 2008), assim como a associação com outras comorbidades, como doenças cardiovasculares, são achados frequentes em pacientes com alterações cognitivas. Alguns estudos mostraram que as alterações cognitivas estão presentes na fase estável da doença, e que as mesmas podem ser influenciadas pelos períodos de exacerbação ou insuficiência respiratória (Kirkil *et al.* 2007). O estudo NOTT mostrou prevalência de 42% de alterações cognitivas moderadas a graves em pacientes com DPOC e hipoxemia (Petty *et al.* 2000).

Não há clara correlação entre o grau de obstrução do fluxo aéreo ( $VEF_1$ ) e o grau de alteração cognitiva. Pacientes com baixos níveis de saturação de oxigênio (menor que 88%) apresentam diminuição da cognição, sendo que hipoxemia em repouso é o principal fator relacionado a essa alteração (Grant *et*

*al.* 1982). Neste grupo de pacientes as alterações cognitivas podem chegar a 70% (Hung *et al.* 2009).

Mesmo pacientes com doença pulmonar leve podem apresentar alterações neurológicas graves. Tal fato se explica principalmente pelo fato da DPOC ser uma doença multissistêmica e estar relacionada a doenças que cursam com alterações cognitivas, como as doenças cardiovasculares. Portanto, a avaliação dos pacientes com pneumopatias obrigatoriamente envolve uma avaliação neurológica minuciosa. O reconhecimento e a abordagem precoces das alterações neurológicas e cognitivas podem contribuir para melhorar a adesão ao tratamento e a técnica inalatória (Incalzi *et al.* 1997).

A prevalência de comorbidades em diferentes séries de pacientes com DPOC é mostrada na Tabela 1. Observa-se uma grande variabilidade na frequência das comorbidades. Uma parte dessa variação pode ser devida à diferença na origem dos dados (estudos epidemiológicos, estudos patrocinados pela indústria farmacêutica, pacientes ambulatoriais ou internados).

A relação clinicopatológica entre DPOC e outras comorbidades permanece controversa e pouco entendida. Se por um lado alguns autores sugerem que a DPOC poderia favorecer o desenvolvimento de outras doenças pela liberação de mediadores inflamatórios na circulação, outros autores sugerem que as comorbidades são resultado do compartilhamento de fatores de risco em comum pela DPOC e comorbidades. Recentemente, o termo "multimorbidade" foi utilizado para pacientes crônicos complexos com DPOC. Segundo os autores, este termo seria mais adequado do que DPOC com

comorbidades, uma vez que estimularia uma abordagem centrada no paciente como um todo (Clini *et al.* 2014).

### **2.3.6 Índice de comorbidades de Charlson**

Em pacientes com doenças crônicas as comorbidades podem desempenhar um papel importante no prognóstico. Um índice simples de comorbidades pode ser elaborado, atribuindo-se um ponto para cada doença concomitante à doença de base (Varela *et al.* 2013). Já o índice de comorbidades de Charlson é um método que, independente do diagnóstico principal, avalia o número de comorbidades do paciente de acordo com o risco de morrer que é atribuído a cada doença (Charlson *et al.* 1987). Este índice engloba diversas condições clínicas, sendo que a pontuação de cada comorbidade pode ser 1,2,3 ou 6, de acordo com o seu impacto prognóstico. Uma modificação da escala original incorporou a idade ao índice de Charlson, sendo agregado um ponto ao índice para cada 10 anos a partir dos 50 anos de idade (Charlson *et al.* 1994). A soma das pontuações das diversas condições clínicas e da pontuação da idade resulta no índice de comorbidades de Charlson (Tabela 2).

**Tabela 1 - Prevalência de comorbidades na DPOC (%)**

AUTORES, ano	Doenças (%)									
	N	Artrite	DCV	HAS	DM	DSL	PSIQ	TGI	CANCER	OSTEO
Mapel <i>et al.</i> , 2000	200	22	65	45	12	-	17	32	18	-
Van Manem <i>et al.</i> , 2001	1145	36	13	23	5	-	9	15	6	-
Soriano <i>et al.</i> , 2005	2699	28	22	-	-	-	10	26	4	-
Sidney <i>et al.</i> , 2005	45966	-	18	18	2	9	-	-	-	-
Walsh e Tomashow, 2006	3000	70	50	52	16	51	38	62	4	32
Mannino <i>et al.</i> , 2008	5498	-	19	43	12	-	-	-	-	-
Augusti <i>et al.</i> , 2010	2164	-	32	-	10	-	17	43	-	14
Almagro <i>et al.</i> , 2012	606	-	54	63	36	34	33	-	-	16
Schnell <i>et al.</i> , 2012	14828	55	32	-	-	-	21	-	17	17
García-Olmos <i>et al.</i> , 2013	3124	6	8,4	51,9	21	34	20	-	13	7
Pleasant <i>et al.</i> , 2013	12165	60	18	-	23	-	-	-	-	-
Varela <i>et al.</i> , 2013	759	-	41	37	8	-	-	31	1	-
Budweiser <i>et al.</i> , 2014	209	-	45	54	20	38	26	-	12	-
Miyazaki <i>et al.</i> , 2014	336	-	13	36	15	17	10	8	19	18
Stallberg <i>et al.</i> , 2014	21361	-	46	34	12	-	5	-	1	8

Abreviaturas: DCV=doença cardiovascular; HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabetes mellitus; DSL=dislipidemia; PSIQ= depressão/ansiedade; TGI=trato gastrointestinal; OSTEO=Osteoporose.

**Tabela 2** - Índice de comorbidade de Charlson: ponderação de condições clínicas presentes entre os diagnósticos secundários.

<b>PESO</b>	<b>CONDIÇÃO CLÍNICA</b>
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Demência Doença cerebrovascular Doença pulmonar crônica Doença do tecido conjuntivo Diabetes leve, sem complicação Úlcera
2	Hemiplegia Doença renal moderada ou grave Diabetes com complicação Tumor maligno sem metástase Leucemia Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno com metástase SIDA
Correção para idade	Acrescentar um ponto para cada década a partir dos 50 anos

SIDA= Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

O Índice de comorbidades de Charlson foi usado em diversos cenários clínicos. Sánchez *et al.* (2006) avaliaram a presença de complicações e a mortalidade após lobectomia para tratamento de neoplasia de pulmão. Este estudo demonstrou que um índice de comorbidades de Charlson de 3-4 esteve associado a um aumento da mortalidade pós operatória. O mesmo efeito foi observado com um IMC baixo.

Outro estudo, realizado em 2005, avaliou o prognóstico em longo prazo de 433 pacientes submetidos à ressecção pulmonar por neoplasia de pulmão. Os dados demonstraram que um índice de Charlson  $\geq 3$  esteve relacionado a

uma menor sobrevida em 5 anos. Os autores sugerem este índice de comorbidades seja usado de forma rotineira na avaliação pré-operatória de pacientes candidatos à ressecção pulmonar (Birim *et al.* 2005).

Lucif Jr e Rocha (2007) utilizaram o índice de comorbidades de Charlson para comparar a mortalidade de pacientes internados em hospitais com assistência do SUS (sistema público) e não-SUS (sistema privado). O estudo mostrou que, em situações de risco intermediária baseado no índice de Charlson, pacientes internados em hospitais públicos têm risco duas vezes maior de morrer que os pacientes com assistência privada.

#### **2.4 Mortalidade e fatores prognósticos na DPOC**

A relação entre comorbidades e mortalidade é tema de interesse crescente nos últimos anos. No entanto, a análise desta associação é dificultada, uma vez que no momento da alta hospitalar ou do óbito as comorbidades não são listadas. Ainda, muitas comorbidades nem sequer são conhecidas e podem ser consideradas como ausentes. O próprio código internacional de doenças (CID) apresenta várias subclassificações (bronquite crônica, enfisema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica), que podem contribuir para erros na coleta de dados populacionais.

Por outro lado, doenças que são fatores de riscos, como o tabagismo, podem ser causa direta de várias comorbidades, mas não estar diretamente relacionadas com a morte dos pacientes. Um exemplo é a evolução da DPOC grave, com hipoxemia, arritmia cardíaca, congestão pulmonar e morte. O

processo evolutivo que termina em óbito representa apenas um espectro da dificuldade de avaliação dos dados em grande escala (Almagro *et al.* 2002).

Medicamentos, que são úteis para aliviar sintomas, melhorar a intolerância ao exercício e a qualidade de vida em pacientes com DPOC, não tem impacto significativo na sobrevida (Vestbo *et al.* 2004, Decramer *et al.* 2004). Até o momento, apenas a cessação do tabagismo, que reduz a incidência de câncer de pulmão e de eventos relacionados à cardiopatia isquêmica (Anthonissen *et al.* 2005), e uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada em pacientes com hipoxemia (*Medical Research Council Working Party* 1981), são considerados fatores de redução de mortalidade. A cessação do tabagismo é considerada a principal medida comportamental associada à redução de mortalidade.

Almagro *et al.* (2002) demonstraram uma relação direta entre comorbidades, avaliadas através do índice de Charlson, e mortalidade em 135 pacientes internados por exacerbação aguda de DPOC. Neste estudo o grupo com maior risco relativo de morte (OR 2,3) foi o grupo de pacientes com insuficiência cardíaca. Após 10 anos a mesma análise foi repetida e mostrou resultados semelhantes. O índice de Charlson foi preditor de mortalidade, mas outras situações como uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada e dependência física para atividades diárias também foram fatores de pior prognóstico em curto prazo (Almagro *et al.* 2012).

Numa coorte de 270 pacientes com DPOC, seguidos após alta hospitalar por exacerbação, as comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (28%), diabetes mellitus (14%) e cardiopatia isquêmica (10%).



A média de sobrevida foi de 3,1 anos. Os fatores preditores de mortalidade neste estudo foram  $VEF_1 < 590$  ml, idade, eletrocardiograma com sinais de hipertrofia de ventrículo direito, infarto ou isquemia e insuficiência renal crônica. (Anthonelli-Incalzi *et al.* 1997).

Apesar de estudos prévios demonstrarem uma possível diferença de prognóstico relacionada ao sexo em pacientes com DPOC, dados de estudo recente, realizado em pacientes usuários de oxigenoterapia domiciliar em fase inicial de tratamento, demonstraram que o efeito das comorbidades na mortalidade não foi influenciado pelo sexo (Ekstrom *et al.* 2003).

A causa de morte pode variar de acordo com a gravidade da DPOC. Anthonissen *et al.* (2002) relataram, em uma coorte de portadores de DPOC leve, que câncer de pulmão e complicações cardiovasculares foram as principais causas de morte, representando dois terços de todos os casos. Por outro lado, em pacientes com doença mais grave ( $VEF_1 < 60\%$ ) a principal causa de morte foi insuficiência respiratória. No estudo SUPPORT, coorte que avaliou uma população geral com doenças graves, no subgrupo de pacientes com DPOC, 39% apresentavam 3 ou mais comorbidades. Infecção respiratória esteve presente em 47% dos casos e doenças cardíacas em 30%. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentavam dispneia e um quarto dor severa nos últimos 6 meses de vida. Estas condições foram responsáveis por importantes limitações na atividade de vida diária e também na decisão sobre terminalidade (Freeborne *et al.* 2000).

O tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão, mas mesmo após a cessação do tabagismo, o risco do

desenvolvimento de câncer continua elevado, no entanto menor do que no paciente que mantém o hábito tabágico (Wasswa-Kintu *et al.* 2005). A DPOC, que pode resultar do tabagismo, é fator independente de risco para câncer de pulmão, sendo que bronquite crônica e enfisema pulmonar aumentam 2 a 5 vezes o risco de neoplasia pulmonar, em comparação a um grupo de tabagistas sem DPOC (Mainne *et al.* 1999, Papi *et al.* 2004). Existe uma relação inversamente proporcional entre o grau de obstrução do fluxo aéreo e o risco de câncer (Mannino *et al.* 2003).

DPOC como comorbidade foi pesquisada numa coorte de pacientes portadores de Insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção diminuída (FE <45%). A porcentagem de pacientes com DPOC foi de 39% e os estágios II e IV do GOLD se associaram com um pior prognóstico (Mascarenhas *et al.* 2008).

Por outro lado, um diagnóstico concomitante de arritmias cardíacas em pacientes com pneumopatias crônicas está associado a 70% das mortes intra-hospitalares (Hudson *et al.* 1973). A mortalidade em pacientes com doença pulmonar grave é muito maior em pacientes com arritmia cardíaca associada (31% versus 8%) (Gulsvik *et al.* 1978).

Redução do VEF<sub>1</sub> foi descrita como fator independente de aumento da mortalidade cardiovascular. No estudo NHANES I pacientes no *quintil* inferior apresentaram risco relativo de mortalidade cardiovascular de 3,36. Esse valor é mais que o dobro do risco de pacientes com VEF<sub>1</sub> no *quintil* superior e de não fumantes. No mesmo estudo, o risco especificamente de doença isquêmica cardíaca (infarto agudo do miocárdio) e morte foi 5 vezes maior (RR 5,65) (Sinn

*et al.* 2005). Outro estudo que avaliou mortalidade cardiovascular e função pulmonar, com seguimento de 26 anos e controle de fatores como atividade física e tabagismo, descreveu que 50% das mortes foram relacionadas a doenças cardiovasculares, e que o  $VEF_1$  foi preditor de todas as causas de mortalidade, com risco relativo de todas as causas de 1,10 (RR 1,10) para cada redução de 10% do  $VEF_1$  (Stavem *et al.* 2005).

Embora diversos autores tenham sugerido que há uma relação entre redução da função pulmonar e risco cardiovascular, o entendimento desta relação ainda é alvo de estudos. O papel de substâncias inflamatórias sistêmicas, como a PCR, é motivo de discussões. O estudo NHANES III avaliou 2.070 pacientes com DPOC e mostrou que pacientes com obstrução grave ao fluxo aéreo apresentaram valores altos de PCR, assim como de leucócitos, plaquetas e fibrinogênio. Pacientes com obstrução leve ao fluxo aéreo também apresentaram valores elevados de PCR em comparação a pacientes sem obstrução (Sinn *et al.* 2003).

Ford *et al.* (2012) avaliaram a mesma coorte do NHANES III e compararam com coortes de diferentes décadas. Os autores verificaram que a diminuição de mortalidade em pacientes com DPOC leve é menor nas mulheres, sugerindo que as doenças cardiovasculares sejam menos diagnosticadas ou menos tratadas nas mulheres em comparação com os homens.

O estado nutricional apresenta estreita relação com a mortalidade. Diversos estudos demonstram que pacientes desnutridos apresentam maior risco de morte que pacientes com sobrepeso ou obesos. (Hallim *et al.* 2007)

descreveram em estudo prospectivo, avaliando pacientes internados, um risco de morte após a alta hospitalar de 2,6 (RR 2,6) em pacientes desnutridos. Este risco foi muito maior do que o de pacientes com IMC normal, mesmo após ajuste para níveis de  $VEF_1$ . O mesmo autor descreveu em outro artigo publicado no ano anterior que pacientes desnutridos apresentaram maior risco de exacerbação da DPOC. Esta afirmação foi corroborada pelo fato de que, no período em observação, os pacientes que diminuíram o IMC apresentaram maior número de exacerbações (Hallim *et al.* 2006). Entretanto, é preciso considerar que uma exacerbação da DPOC pode ter um impacto negativo sobre o estado nutricional.

Alguns pacientes com enfisema perdem peso sem uma causa aparente, podendo evoluir para caquexia. Especula-se que a perda de peso inexplicada em pacientes com DPOC e níveis elevados de  $TNF-\alpha$  sejam também, assim como no câncer e nas doenças cardiovasculares, resultado da atividade inflamatória sistêmica aumentada, já que o nível de substâncias pró-inflamatórias está mais elevado nos pacientes caquéticos, mesmo com mesmo padrão de função pulmonar (Di Francia *et al.* 1994).

Diversos índices, que integram diferentes fatores prognósticos, foram elaborados para prever mortalidade. Um dos índices mais usados na prática clínica é o índice BODE desenvolvido por Celli *et al.* (2004). Deste índice fazem parte o  $VEF_1$ , o grau de dispneia avaliado pela escala MMRC (*Modified Medical Research Council*; Mahler, Wells 1988), o índice de massa corporal e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. O potencial de prever mortalidade geral e respiratória do BODE foi validado numa coorte 625

pacientes. Os autores mostraram que, cada ponto deste índice aumenta em 34% o risco de mortalidade geral e em 62% o risco de mortalidade respiratória. O índice de BODE é mais efetivo para prever mortalidade que o VEF<sub>1</sub> avaliado isoladamente.

Um novo índice prognóstico, conhecido como índice COTE, foi proposto recentemente. O mesmo foi elaborado com base numa coorte de 1.664 pacientes, acompanhados durante 51 meses (mediana). Nesta coorte foram identificadas 79 comorbidades, 12 das quais apresentaram valor prognóstico e foram incorporadas no índice COTE (Câncer, cirrose hepática, fibrilação atrial, úlcera gástrica ou duodenal, diabetes, fibrose pulmonar, insuficiência cardíaca). Um aumento no índice COTE se associou a um maior risco de morte por DPOC (hazard ratio [HR], 1,13; IC 95% 1,08-1,18; p=0,001) e por outras causas (HR, 1,18; IC 95%,1,15-1,21; p=0,001). Ainda, aumentos do índice BODE e do índice COTE se associaram de forma independente com o risco de morte. Um escore de COTE  $\geq$  4 pontos aumentou em 2,2 vezes o risco de morte (HR 2,26-2,68; p=0,001) em todos os quartis do BODE. Chama atenção neste estudo, que ansiedade é um dos principais fatores de aumento da mortalidade (Divo *et al.* 2012).

As causas de morte de diferentes séries de pacientes com DPOC são mostradas na tabela 3.

**Tabela 3 - Causas de morte em pacientes com DPOC (%)**

Primeiro autor, ano	Local	Número de mortes	Causa (%)			
			Respiratória	Doença cardiovascular	Câncer	Outras
Camilli, 1991	EUA	86	23	42	9	26
Maninno, 1997	EUA	1,1 milhão	43	26	8	-
Vilkman, 1997	Europa	1070	30	37	20	-
Zielinski, 1997	Europa	215	38	27	7	21
Keistinen, 1998	Europa	973	22	37	21	4
Waterhouse, 1999	Europa	103	49	22	21	-
Anthonisen, 2002	EUA	149	<8	25	60	-
Hansell, 2003	Inglaterra	312 mil	60	26	8	4
Garcia-Aymerich, 2003	Espanha	98	74	12	7	6
Celli, 2004	EUA, Europa	162	61	14	12	-
Huiart, 2005	Canadá	2000	14	38	-	-
Calverley, 2007	América, Europa	875	35	27	22	10
McGarvey, 2012	EUA, Canadá, Europa	981	35	11	25	9
Budweiser, 2014	Alemanha	121	56	12	4	2

### 3. JUSTIFICATIVA

A DPOC é uma doença prevalente em todo mundo, com morbimortalidade considerável. Segundo estimativas da OMS, a DPOC será a terceira causa de mortalidade no ano de 2020. As manifestações sistêmicas da doença, assim como as comorbidades que a acompanham passaram a ser tema de interesse nos últimos anos. A prevalência de comorbidades em pacientes com DPOC varia nas diferentes séries oriundas de diferentes contextos clínicos (Menezes *et al.* 2005). A identificação das comorbidades em pacientes com DPOC "no mundo real" pode servir de base para melhorar o atendimento assistencial, minimizando o subdiagnóstico, estimulando a otimização da terapia e consequentemente reduzindo as complicações relacionadas com as mesmas.

Outro tema de interesse é a mortalidade em DPOC. As causas de mortalidade variam nos diferentes estudos realizados (Anthonissen *et al.* 2002). Na análise dos resultados é preciso considerar que as séries de pacientes diferem quanto à gravidade da DPOC, tempo de seguimento e contexto clínico (coorte de pacientes internados, seguimento após ventilação mecânica, ensaios clínicos da indústria farmacêutica, usuários de oxigenoterapia domiciliar contínua etc.). Os fatores associados à mortalidade em DPOC foram menos estudados. VEF<sub>1</sub>, hipoxemia, hipercapnia, disfunção cardíaca direita, hiperinsuflação, desnutrição, anemia, capacidade de exercício foram previamente associados à sobrevida na DPOC (Hole DJ *et al.*, 1996; Park YW *et al.*, 2003). Mais recentemente índices multidimensionais como o escore BODE, que incorpora sintomas, nutrição e medidas funcionais, mostraram uma

associação importante com o prognóstico em pacientes com DPOC (Celli *et al.* 2004). A relação entre comorbidades e mortalidade em DPOC foi menos estudada. O índice de comorbidades de Charlson modificado, que avalia 17 situações clínicas com pesos distintos e incorpora a idade, mostrou ser um preditor de mortalidade em pacientes internados com doenças crônicas (Charlson ME, 1987). No nosso conhecimento, nenhum estudo foi realizado até o momento, avaliando simultaneamente o impacto do índice BODE e do índice de Charlson na mortalidade em pacientes ambulatoriais com DPOC leve/moderada a grave.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Estudar a prevalência de comorbidades e a mortalidade em pacientes ambulatoriais com DPOC leve/moderada a muito grave.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Identificar as principais comorbidades em pacientes ambulatoriais com DPOC.
- Avaliar as causas de morte em portadores de DPOC.
- Identificar os fatores associados com a mortalidade em DPOC, especialmente o papel do escore multidimensional BODE e das comorbidades.

## 5. REFERÊNCIAS

1. AUGUSTI A, CALVERLEY PMA, CELLI B, COXTON HO, EDWARDS LD, et al. **Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort.** *Resp Res* 2010; 11:122. Available at <http://respiratory-research.com/content/11/122>.
2. AGUSTI A, SORIANO JB. **COPD as a systemic disease.** *COPD* 2008; 5:133-138.
3. ALMAGRO P, CABRERA FJ, DIEZ J, BOIXEDA R, BELEN M, ORTIZ A, MURIO C, SORIANO JB. **Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD.** *Chest* 2012; 142(5):1126-1133.
4. ALMAGRO P, CALBO E, OCHOA DE ECHAGEM A, BARREIRO B, QUINTANA S, HEREDIA JL, GARAU J. **Mortality after hospitalization for COPD.** *Chest* 2002; 121:1441-1448.
5. American Academy of Family Physicians; American Dietetic Association. **A physician's guide to nutrition in chronic disease management for older adults** [text on the Internet]. Washington, DC: Nutrition Screening Initiative; 2002. Available at [http://www.aafp.org/PreBuilt/NSI\\_CME](http://www.aafp.org/PreBuilt/NSI_CME).
6. ANTHONISEN NR, CONNET JE, ENRIGHT PL, MANFREDA J. **Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333-339.
7. ANTHONISSEN NR, SKEANS MA, WISE RA, MANFREDA J, KANNER RE, CONNET JE. **The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial.** *Ann Intern Med* 2005; 142:233-239.
8. ANTONELLI-INCALZI R, FUSO L, DE ROSA M, FORASTIERE R, RAPITI E, NARDECCHIA E, PISTELLI R. **Co-morbidity contributes to**

- predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Eur Respir J 1997; 10:2794-2800.
9. ATTVALL S, FOWELIN J, LAGER I, VON SCHENCK H, SMITH U. **Smoking induces insulin resistance - a potential link with the insulin resistance syndrome.** J Intern Med 1993; 233:327-332
  10. BADESCH DB, CHAMPION HC, SANCHEZ MA, HOEPER MM, LOYD JE, MANES A, et al. **Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension.** J Am Coll Cardiol 2009; 54(1 Suppl):S55.
  11. BIRIM O, KAPPETEIN AP, BOGERS JJC. **Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer.** European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2005; 28: 759-762.
  12. BUDWEISER S, HARLACHER M, PFEIFER M, JÖRRES RA. **Comorbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD.** COPD. 2013 Oct 10. [Epub ahead of print].
  13. BURROWS B, NIDEN AH, BARCLEY WR, KASIK JE. Chronic obstructive lung disease II. **Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction.** Am Rev Respir Dis 1965; 91:665-678.
  14. CALVERLEY PM, ANDERSON JA, CELLI B, FERGUSON GT, JENKINS C, et al. **Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.** N Engl J Med 2007; 356:775-789.
  15. CANO NJM, ROTH H, COURT-FORTUNÉ I, CYNOBER L, BOMCOMPAIN G, et al. **Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation.** Eur Respir J 2002; 20:30-37.

16. CELLI BR, COTE CG, MARIN JM, CASANOVA C, MONTES DE OCA M, et al. **The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.** N Engl J Med 2004; 350:1005-1012.
17. CHAILLEUX E, LAABAN JP, VEALE D. **Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory.** Chest 2003; 123:1460-1466.
18. CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, MACKENZIE CR. **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** J Chronic Dis 1987; 40:373-383.
19. CHARLSON M, SZATROWSKI TP, PETERSON J, GOLD J. **Validation of a combined co-morbidity index.** J Clin Epidemiol 1994; 47:1245-1251.
20. CHATILA WM, TOMASHOW BM, MINAI OA, CRINER GJ, MAKE, BJ. **Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease.** Proc Am Thorac Soc 2008; 5:549-555.
21. CLINI EM, BOSCHETTO P, LAINSCAK M, JANSSENS W. **Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease from assessment to treatment.** Biomed Res Int. 2014. Available at <http://dx.doi.org/10.1155/2014/414928>.
22. COLLINS LC, HOBERTY PD, WALKER JF, FLECHTER EC, PEIRIS AN. **The effect of body fat distribution on pulmonary function tests.** Chest 1995; 107:1298-1302.
23. COLLINS PF, STRATON RJ, ELIA M. **Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.** Am J Clin Nutr 2012; 95:1385-1395.

24. DAYAL HH, KHUDRT S, SHARRAR R, TRIEF N. **Passive smoking in obstructive respiratory disease in a industrialized urban population.** Environ Res 1994; 65:161-171.
25. DECRAMER M, CELLI B, TASHKIN DP, PAUWELS RA, BURKHART D, et al. **Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: The Uplift trial.** COPD 2004; 1:303-312.
26. DE BOER WI, HAU CM, VAN SCHADEWIJK A, STOLK J, VAN KRIEKEN JH, HIEMSTRA PS. **Expression of epidermal growth factors and their receptors in the bronchial epithelium of subjects with chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Clin Pathol 2006; 125:184–192.
27. DI FRANZIA M, BARBIER D, MEGE JL, OREHEK J. **Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1453-1455.
28. DIVO M, COTE C, TORRES JP, CASANOVA C, MARIN JM, et al. For the BODE Collaborative Group. **Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(2):155-166.
29. DRANSFIELD MT, ROWE SM, JOHNSON JE, BAILEY WC, GERALD LB. **Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD.** Thorax 2008; 63(4):301-305.
30. DRUMMOND MB, DASENBROOK EC, PITZ MW, MURPHY DJ, FAN E. **Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.** JAMA. 2008;300(20):2407.
31. EKSTROM MP, JOGREUS C, STROM KE. **Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic**

- obstructive pulmonary disease.** PLoS ONE 7(4): e35806. doi:10.1371/journal.pone.0035806.
32. ENGSTROM G, HEDBLAD B, NILSSON P, WOLLMER P, BERGLUND G, JANSON L. **Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study.** J Intern Med 2003; 253:574-581.
33. FILLIT H, NASH DT, RUNDEK T, ZUCKERMANN A. **Cardiovascular risk factors and dementia.** Am J Geriatr Pharmacother 2008; 6:100-118.
34. FORD ES, MANNINO DM, ZHAO G, LI C, CROFT JB. **Changes in mortality among US adults with COPD in two National cohorts recruited from 1971-1975 and 1988-1994.** Chest 2012; 141(1):101-110.
35. FREEBORNE N, LYNN J, DESBIENS NA. **Insights about dying from the SUPPORT project. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments.** J Am Geriatr Soc 2000; 48(5):S199-S205.
36. FROSTEGARD J, ULFREN AK, NYBERG P, HEDIN U, SWEDENBORG J, et al. **Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines.** Atherosclerosis 1999; 145:33-43.
37. GARCIA-AYMERICH J, FARRERO E, FELEZ MA, IZQUIERDO J, MARRADES RM, ANTO JM. **Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study.** Thorax 2003; 58:100-105.
38. GARCÍA-OLMOS L, ALBERQUILLA À, AYALA V, GARCÍA-SAGREDO P, MORALES L, et al. **Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study.** BMC Family Practice 2013, 14:11-19.

39. GRANT I, HEATON RK, MC SWEENEY AJ, ADAMS KM, TIMMS RM. **Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease.** Arch Intern Med 1982; 142:1470-1476.
40. GRAY DONALD K, GIBBONS L, SHAPIRO SH, MACKLEM PT, MARTIN JG. **Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:961-966.
41. GRONBERG A, SLINDE F, ENGSTROM P, HULTHEN L, LARSSON S. **Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.** J Hum Nutr Dietet 2005; 18:445-452.
42. GULSVIK A, HANSTEEN V, SIVERSTSEN E. **Cardiac arrhythmias in patients with serious pulmonary diseases.** Scand J Respir Dis 1978; 59:154-159.
43. HALLIN R, GUDMUNDSSON G, ULRIK CS, NIEMINEM MM, GISLASON T, et al. **Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** Respir Med 2007; 101:1954-1960.
44. 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; 100:561-567.
45. HILL K, GEIST R, GOLDSTEIN RS, LACASSE Y. **Anxiety and depression in end-stage COPD.** Eur Respir J 2008; 31:667-677.
46. HNIZDO E, SULLIVAN PA, BANG KM, WAGNER G. **Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey.** Am J Epidemiol 2002; 156:738-746.

47. HOGG JC, CHU F, UTOGARAPACH S, et al. **The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease.** N Eng J Med 2004; 350:2645-2656.
48. HOLE DJ, WATT GC, DAVEY-SMITH G, HART CL, GILLIS CR, HAWTHORNE VM. **Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study.** BMJ 1996; 313:711-715.
49. HUDSON LD, KURT TL, PETTY TL, GENTON E. **Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction.** Chest 1973; 63:661-665.
50. HUNG WW, WISNIVESKY JP, SIU AL, ROSS JS. **Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med 2009; 180:134-137.
51. INCA – Ministério da saúde – 2014; <http://www.inca.gov.br/tabagismo>.
52. INCALZI RA, GEMMA A, MARRA C, CAPPARELLA O, FUSO L, CARBONIN P. **Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance.** Chest 1997; 112:1506-1513.
53. JOHNELL O, PAUWELS R, LOFDAHL CG, LAITINEN LA, POSTMA LS, et al. **Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler.** Eur Respir J 2002; 19:1058-1063.
54. JORGENSEN NR, SCHWARTZ P, HOLME I, HENRIKSEN BM, PETERSEN LJ, BACKER V. **The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study.** Respir Med 2007; 101:177-185.
55. KIRKIL G, TUG T, OZEL E, BULUT S, TEKATAS A, MUZ MH. **The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period.** Clin Neurosurg 2007; 109:553-560.



56. KOHANSAL R, MARTINEZ-CAMBLOR P, AUGUSTI A, BUIST AS, MANNINO DM, SORIANO JB. **The natural history of chronic airflow obstruction revisited: analysis of the Framingham offspring cohort.** Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(1):3-10.
57. KUNIK ME, VEAZEY C, CULLY JA, SOUCHEK J, GRAHAM DP, et al. **COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptom of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial.** Psychol Med 2008; 38:385-396.
58. LANGDBO 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;160:1856-1861.
59. LAWLOR DA, EBRAHIM S, SMITH GD. **Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study.** Diabetologia 2004; 47:195-203.
60. LAZARUS R, SPARROW D, WEISS ST. **Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study.** Chest 1997;111:891-898.
61. LAZARUS R, SPARROW D, WEISS ST. **Impaired ventilatory function and elevated insulin levels in nondiabetic males: the Normative Aging Study.** Eur Respir J 1998; 12:635-640.
62. LEUENBERGER P, SCHWARTZ J, ACKMANN-LIEBRICH U, et al. **Passive smoke exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SPALDIA Study). Swiss Study of air pollution and lung Diseases in adults, SPALDIA Team.** Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1222-1228.
63. LUCIF JR, ROCHA JSY. **Estudo da desigualdade na mortalidade hospitalar pelo índice de comorbidade de Charlson.** Rev Saúde Pública 2004; 38(6):780-786.

64. GARCÍA-OLMOS L, ALBERQUILLA A, AYALA V, GARCÍA-SAGREDO P, MORALES L, et al. **Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Family practice: a cross sectional study.** BMC Family Practice 2013; 14:11. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556139/>.
65. MAHLER D, WELLS C. **Evaluation of clinical methods for rating dyspnea.** Chest 1988; 93:580-586.
66. MANNINO DM, AGUAYO SM, PETTY TL, REDD SC. **Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up.** Arch Intern Med 2003; 163:1475-1480.
67. MANNINO DM, THORN D, SWENSEN A, HOLGUIN F. **Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease.** Eur Respir J 2008; 32:962-969.
68. MAPEL DW, HURLEY JS, FROST FJ, PETERSEN HV, PICCHI MA, COULTAS DB. **Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a health maintenance organization.** Arch Intern Med 2000; 160:2653-2658.
69. MASCARENHAS J, LOURENÇO P, LOPES R, AZEVEDO A, BETTENCOURT P. **Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications.** Am Heart J 2008; 155:521-525.
70. MATHERS CD, LONCAR D. **Projections of mortality and burden disease from 2002 to 2030.** PLoS Med 2006;3:e 442. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664601/?report=classic>.
71. MAYNE ST, BUENCOSEJO J, JANERICH DT. **Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women non Smokers.** Am J Epidemiol 1999; 149:13-20.

72. MCCLOSKEY SC, PATEL BD, HIMNCHLIFFE SJ, REID ED, WAREHAM NJ, LOMAS DA. **Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction.** Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:11419-11424.
73. MCGARVEY LP, JOHN M, ANDERSON JA, ZVARICH M, WISE RA. **Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee.** Thorax 2007; 62:411-415.
74. MCGARVEY LP, MAGDER S, BURKHART D, KESTEN S, LIU D, MANUEL R, NIEWOEHNER DE. **Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT<sup>®</sup> COPD trial: Findings and recommendations.** Resp Med 2012; 106(4):515-521.
75. Medical Research Council Working Party. **Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema.** Lancet 1981; 1:681-686.
76. MENEZES AM, PEREZ-PADILHA R, JARDIM JR, MUINO A, LOPEZ MV, et al. **Chronic obstructive lung disease in five latin American cities. The Platino Study. A prevalence study.** Lancet 2005; 366:1875-1881.
77. MITSUDOMI T, YATABE Y. **Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer.** Cancer Sci 2007; 98:1817-1824.
78. MIYAZAKI M, NAKAMURA H, CHUBACHI S, SASAKI M, HARAGUCHI M, et al. **Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores.** Respir Res 2014; 15(1):13. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922022/>.
79. MOREIRA JC, WAITZBERG DL. **Consequências funcionais da desnutrição.** In: Waitzberg DL. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.** 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.399-409

80. MUELLER D. **Terapia clínica nutricional na doença pulmonar.** In: **Mahan L K, Stump S E. Krause - Alimentos, nutrição e dietoterapia.** 10a ed. São Paulo: Roca; 2002. p.789-805.
81. MURRAY CJ, LOPEZ AD. **Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study.** Lancet 1997;349:1436-1442.
82. National Heart, Lung and Blood institute. **Morbidity and mortality chartbook cardiovascular, lung and blood diseases.** Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>;2009.
83. NORWOOD RJ. **A review of etiologies of depression in COPD.** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007; 2:485-491.
84. O'DONNELL DE, LAVENEZIANA P, ORA J, WEBB KA, LAM YM, OFIR D. **Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD.** Thorax 2009; 64:216-223.
85. PADELETTI M, JELIC S, LEJEMTEL TH. **Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly.** Int J Cardiol 2008; 125:209-215.
86. PAPI A, CASONI G, CARAMORI G, GUZZINATI I, BOSCHETTO P, et al. **COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma.** Thorax 2004; 59:679-681.
87. PARK YW, ZHU S, PALANIAPPAN L, HESHKA S, CARNETHON MR, HEYMSFIELD SB. **The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** Arch Intern Med 2003; 163:427-36.

88. PAZ-DIAZ H, MONTES DE OCA M, LOPEZ JM, CELLI BR. **Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD.** Am J Phys Med Rehabil 2007; 86:30-36.
89. PEDONE C, SCARLATA S, FORASTIERE F, BELLIA V, INCALZI RA. **BODE index or geriatric multidimensional assessment for the prediction of very-long-term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease? A prospective cohort study.** Age Ageing 2013;0:1-6. Available at <http://ageing.oxfordjournals.org/content/early/2013/12/11/ageing.aft197>.
90. PEREIRA CAC. **Nutrição em doença pulmonar obstrutiva crônica.** J Pneumol 1988;14(1): 45-54.
91. PETTY TL, BLISS PL. **Ambulatory oxygen therapy, exercise, and survival with advanced chronic obstructive pulmonary disease (the Nocturnal Oxygen Therapy Trial revisited).** Respir Care 2000; 45:204-211.
92. PLEASANTS RA, HERRICK H, LIAO W. **The Prevalence, Characteristics, and Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in North Carolina.** N C Med J 2013; 74(5):376-383.
93. POULAIN M, DOUCET M, MAJOR GC, DRAPEAU V, SERIES F, et al. **The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies.** CMAJ 2006;174:1293-1299.
94. RANA JS, MITTLEMAN MA, SHEIKH J, HU FB, MANSON JE, et al. **Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women.** Diabetes Care 2004; 27:2478-2484.
95. Report of the Medical Research Council Working Party. **Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema.** Lancet 1981; 1:681-686.

96. RUTTEN FH, CRAMER MJ, LAMMERS JW, GROBBEE DE, HOES AW. **Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination?** Eur J Heart 2006; 8:706-711.
97. SABIT R, BOLTON CE, EDWARDS PH, et al. **Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:1259-1265.
98. SÁNCHEZ PG, VENDRAME GS, MADKE GR, PILLA ES, CAMARGO JJP, et al. **Lobectomia por carcinoma brônquico: análise das comorbidades e seu impacto na morbimortalidade.** J Bras Pneumol. 2006; 32(6):495-504.
99. SCHADE E. **Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40.** J Clin Epidemiol 2001;54:287-293.
100. SCHNELL K, EISS CO, LEE T, KRISHNAN JA, LEFF B, et al. **The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008.** BMC Pulm Med 2012; 12:26. Available at <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/26>.
101. SCHROEDER EB, WELCH VL, COUPER D, NIETO FJ, LIAO D, et al. **Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.** Am J Epidemiol 2003; 158:1171-1181.
102. SCHUNEMANN HJ, DORN J, GRANT BJ, WINKELSTEIN JR W, TREVISAN M. **Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study.** Chest 2000; 118:656-664.
103. SIDNEY S, SOREL M, QUESENBERRY CP JR, DELUISE C, LANES S, EISNER MD. **COPD and incident cardiovascular disease hospitalization and mortality: Kaiser Permanent Medical Care Program.** Chest 2005; 128:2068-2075.

104. SILVA DR, COELHO AC, DUMKE A, VALENTINI JD, DE NUNES JN, et al. **Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study.** *Respir Care.* 2011; 56(7):961-968.
105. SIN DD, MAN SF. **Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.** *Circulation* 2003; 107:1514-1519.
106. SIN DD, WU L, MAN SF. **The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature.** *Chest* 2005; 127:1952-1959.
107. SORIANO JB, VISICK GT, MUELLEROVA H, PAYVANDI N, HANSELL AL. **Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care.** *Chest* 2005; 128:2099-2107.
108. SPRANGER J, KROKE A, MOHLIG M, HOFFMAN K, BERGMANN MM et al. **Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study.** *Diabetes* 2003; 52:812-817.
109. STEPHENSON A, SEITZ D, BELL CM, GRUNEIR A, GERSHON AS, et al. **Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study.** *Arch Intern Med* 2011; 171(10):914-920.
110. STÄLLBERG B, JANSON C, JOHANSSON G, LARSSON K, STRATELIS G, et al. **Management, morbidity of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS).** *Prim Care Respir J* 2014;23(1):38-45.
111. STAVEM K, AASER E, SANDVIK L, BJORNHOLT JV, ERIKSEN G, et al. **Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males.** *Eur Respir J* 2005; 25:618-625.

112. TOCKMAN MS, ANTHONISEN NR, WRIGHT EC, DONITHAN MG. **Airways obstruction and the risk for lung cancer.** Ann Intern Med 1987; 106:512-518.
113. TURNER MC, CHEN Y, KREWSKI D, CALLE EE, THUN MJ. **Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers.** Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:285-290.
114. VAN MANEN JG, BINDELS PJ, IJZERMANS J, VAN DER ZEE JS, BOTTEMA BJ, SCHADÉ E. **Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40.** J Clin Epidemiol 2001; 54(3):287-293.
115. VARELA MVL, MONTES DE ÓCA M, HALBERT R, MUIÑO A, TÁLAMO C, et al. **Comorbidities and health status in individuals with and without COPD in five latin American cities: The PLATINO Study.** Arch Bronconeumol 2013; 49(11):468-474.
116. VESTBO J, The TORCH Study Group. **The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol.** Eur Respir J 2004; 24:206-210.
117. VRIEZE A, DE GREEFMH, WIJKSTRA PJ, WEMPE JB. **Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased free-fat mass.** Osteoporos Int 2007; 18:1197-1202.
118. WAITZBERG DL, GAMA-RODRIGUES J, CORREIA MITD. **Desnutrição hospitalar no Brasil. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu, 2000.**
119. WALSH JW, THOMASHOW BM. **COPD and comorbidities: treating the whole patient.** Presented at ATS 2006 San Diego International Conference; 2006 May 19–24; San Diego, CA.



120. WILLIAMS MC, MURCHISON JT, EDWARDS LD, AGUSTI A, BAKKE P, et al. **Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality.** Thorax 2014;0:1-6.
121. WASSWA-KINTU S, GAN WQ, MAN SF, PARE PD, SIN DD. **Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis.** Thorax 2005; 60:570-575.
122. WATERHOUSE JC, FISHWICK D, ANDERSON JA, CALVERLEY PMA, BURGE PS. **What caused death in the inhaled steroids in obstructive lung disease in Europe (ISOLDE) study?** Eur Respir J 1999; 14: Suppl. 30, 387s.
123. YOHANNES AM, BALDWIN RC, CONNOLLY MJ. **Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Age Ageing 2006; 35:457-459.

## 7. ARTIGO

### **Comorbidades e mortalidade na doença pulmonar obstrutiva crônica**

**Tiago Spiazzi Bottega<sup>1</sup>, Lucas Danielli<sup>2</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>1</sup>, Danilo C Berton<sup>1,3</sup>, Marli Maria Knorst<sup>1,3</sup>.**

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

Tiago Spiazzi Bottega

Rua Desembargador Pedro Silva, 1952 BI 2 Apto 401

CEP 88080-700

Florianópolis – SC

Email - tbottega@yahoo.com.br

## Resumo

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um importante problema de saúde pública, que apresenta morbimortalidade considerável. **Objetivos:** Identificar as principais comorbidades e causas de morte e estudar os fatores preditores de mortalidade na DPOC. **Métodos:** Estudo de coorte, com inclusão de pacientes ambulatoriais com DPOC. Foram coletados dados antropométricos, clínicos e funcionais. As comorbidades foram avaliadas através de um índice elaborado somando-se um ponto para cada comorbidade que o paciente apresentasse e através do índice de Charlson. O teste de regressão de COX foi utilizado para estudar os fatores associados à mortalidade. **Resultados:** Dos 520 pacientes 303 (58,3%) eram homens, a idade foi de  $65,1 \pm 9,6$  anos e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) foi de  $1,18 \pm 0,57$  l,  $44,6 \pm 17,9\%$  do previsto. Dezesesseis pacientes (3,1%) não apresentavam comorbidades e 354 (68,1%) tinham três ou mais comorbidades, sendo a média de  $3,63 \pm 1,95$ . O índice de Charlson foi  $4,26 \pm 2,52$ . As principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (HAS; 46,5%), seguida por doença cardíaca (31,2%), dislipidemia (24,4%), diabetes mellitus (23,3%), obesidade (21,3%), desnutrição (21,3%), osteopenia/osteoporose (21,2%) e câncer (17,3%). Durante o tempo de seguimento de  $38,3 \pm 20,8$  meses 116 pacientes (22,3%) morreram. As principais causas de óbito foram respiratória (52,3%), câncer (22,4%), cardiovascular (10,3%) e abdominal (9,5%). Os fatores associados com a mortalidade na análise univariada foram idade, número de comorbidades, índice de Charlson, intensidade da dispneia, escore BODE, história de câncer, VEF<sub>1</sub> (% do previsto) e distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos ( $p < 0,05$ ). Na análise multivariada apenas o escore BODE e o índice de comorbidades de Charlson permaneceram significativos. Um escore de BODE de 5 apresentou um HR de 2,96 (IC 95% 1,54-5,68;  $p = 0,0001$ ) e índice de Charlson de 4 a um HR de 1,78 (IC 95% 1,04-3,04;  $p = 0,01$ ). **Conclusões:** Comorbidades foram frequentes em pacientes com DPOC e a principal causa de morte foi respiratória. Tanto o escore de BODE como o índice de Charlson foram fatores preditores independentes de mortalidade.

**Palavras chave:** DPOC, comorbidades, mortalidade, preditores, índice de Charlson.

## Abstract

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem involving considerable morbidity and mortality. **Objectives:** To identify major comorbidities and causes of death and to study the predictors of mortality in COPD. **Methods:** Cohort study including outpatients with COPD. Anthropometric, clinical and functional data were collected. Comorbidities were assessed through an index calculated by adding one point for each comorbidity the patient presented and using the Charlson index. The COX regression test was used to study the factors associated with mortality. **Results:** Of the 520 patients 303 (58.3 %) were men, age was  $65.1 \pm 9.6$  years and forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), was  $1.18 \pm 0.57$  L,  $44.6 \pm 17.9$  % of predicted. Sixteen patients (3.1 %) had no comorbidities and 354 (68.1 %) had three or more comorbidities, with an average of  $3.63 \pm 1.95$ . The Charlson index was  $4.26 \pm 2.52$ . The most common comorbidities were systemic arterial hypertension (46.5 %), followed by heart disease (31.2 %), dyslipidemia (24.4%), diabetes mellitus (23.3 %), obesity (21.3 %), low body weight (21.3%), osteopenia/osteoporosis (21.2 %) and cancer (17.3%). During the follow-up time of  $38.3 \pm 20.8$  months 116 patients (22.3 %) died. The main causes of death were respiratory (52.3 %), cancer (22.4 %), cardiovascular (10.3%) and abdominal (9.5%). Factors associated with mortality in the univariate analysis were age, number of comorbidities, Charlson index, intensity of dyspnea, BODE score, history of cancer,  $FEV_1$  (% predicted) and distance on the six-minute walk test ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis only the BODE score and Charlson comorbidity index remained significant. A BODE score of 5 was associated with an HR of 2.96 (95% CI 1.54 to 5.68,  $p = 0.0001$ ) and a Charlson index of 4 with an HR of 1.78 (95% CI 1, 04 to 3.04,  $p = 0.01$ ). **Conclusions:** Comorbidities were common in patients with COPD and the main cause of death was respiratory. Both the BODE score and the Charlson index were independent predictors of mortality.

**Keywords:** COPD, comorbidities, mortality, predictors, Charlson index.

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema importante de saúde pública em indivíduos com mais de 40 anos.<sup>1</sup> Ela evolui com perda funcional pulmonar progressiva, com dispneia, dificuldade para realizar atividades rotineiras e comprometimento da qualidade de vida.<sup>2</sup> A DPOC também pode se acompanhar de manifestações sistêmicas como alterações nutricionais, osteoporose, e doença muscular periférica. Fatores associados à própria doença, comportamentais e decorrentes da terapêutica podem estar relacionados com estes achados sistêmicos.<sup>3</sup> Como a DPOC se manifesta em indivíduos idosos, com frequência ela se acompanha de comorbidades. A prevalência de comorbidades varia nas diferentes séries de pacientes, sendo as doenças cardiovasculares as mais frequentemente relatadas.<sup>4-7</sup>

Portadores de DPOC podem ter uma sobrevida reduzida. As principais causas de morte são respiratórias, cardiovasculares e câncer<sup>5,8,9</sup> e diversos fatores funcionais, de trocas gasosas, cardíacos e nutricionais foram associados à sobrevida na DPOC.<sup>10</sup> Mais recentemente o escore BODE, que é um índice multidimensional, mostrou uma associação importante com o prognóstico em pacientes com DPOC.<sup>8</sup> Por outro lado, o impacto das comorbidades na história natural da DPOC foi menos estudado. O índice de comorbidades de Charlson mostrou ser um preditor de mortalidade em pacientes internados com doenças crônicas<sup>11</sup> e de tempo de internação, reinternação e mortalidade em curto prazo em pacientes hospitalizados com DPOC.<sup>4</sup> Budweiser *et al*<sup>5</sup> estudaram o papel das comorbidades (índice de COTE e índice de Charlson) e do escore BODE para predizer mortalidade em pacientes com DPOC muito grave (GOLD IV). Na análise multivariada sexo, idade,

alçaponamento aéreo e índice de comorbidades (COTE ou Charlson) se associaram independentemente com mortalidade. Embora tenha sido observada uma associação entre escore BODE e mortalidade na análise univariada, esta associação não se mostrou significativa na análise multivariada. No nosso conhecimento não há estudos que tenham avaliado simultaneamente o valor prognóstico do índice de comorbidades de Charlson e do escore BODE em pacientes ambulatoriais com diferentes níveis de gravidade de DPOC.

Este estudo, portanto, foi realizado para identificar as comorbidades e as causas de morte numa coorte de pacientes com DPOC estágios I/II a IV do GOLD e avaliar os fatores associados com a mortalidade, especialmente o papel das comorbidades e do escore multidimensional BODE.

## **Métodos**

### Pacientes

Foram incluídos num estudo de coorte 520 pacientes atendidos sequencialmente num ambulatório especializado em DPOC entre janeiro de 2008 e dezembro de 2011. Os pacientes foram reavaliados em consulta ambulatorial com intervalo de 3 a 6 meses, de acordo com a gravidade da doença e seguidos até 31 de dezembro de 2013 para determinação do *status* vital. O projeto foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa quanto aos seus aspectos éticos e metodológicos.

### Avaliações

De cada paciente foram coletados do prontuário informatizado dados referentes à comorbidades, medicamentos utilizados, idade (anos), sexo, peso (kg), estatura (cm), índice de massa corporal (IMC;  $\text{Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) e resultados de exames laboratoriais

(gasometria arterial, hemoglobina, hematócrito, glicemia de jejum, creatinina sérica, colesterol total/frações e triglicerídeos). Em relação ao tabagismo, os pacientes foram classificados como fumantes, ex-fumantes (foi tabagista, porém não fumou no último ano) e não fumante. A carga tabágica foi estimada através do índice tabágico (IT, maços-ano), multiplicando o número de maços fumados por dia, pelos anos de fumo. O estado nutricional foi classificado, de acordo com o IMC, em baixo peso (< 20 kg/m<sup>2</sup>), peso normal (entre 20 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>12</sup> Para caracterizar anemia foram utilizados valores < 11 g/dL para mulheres e <12,8 g/dL para homens. Foram registradas as comorbidades listados no prontuário, identificadas por exames laboratoriais ou através da prescrição médica. Um índice de comorbidade foi elaborado somando-se um ponto para cada comorbidade que o paciente apresentasse. As comorbidades também foram quantificadas através do índice de comorbidades de Charlson. Dezesete condições clínicas compõem o índice de Charlson. O peso de cada condição clínica varia de 1 a 6. O escore de gravidade é o resultado da soma dos pesos de todas as comorbidades componentes do índice que o paciente apresenta.<sup>11</sup> Utilizamos a correção pela idade, adicionando um ponto ao escore por cada década de vida a partir dos 50 anos.<sup>12</sup> O diagnóstico e a estratificação espirométrica da DPOC foram realizados de acordo com as diretrizes GOLD.<sup>2</sup> O grau de dispneia foi avaliado através da versão modificada da escala *Medical Research Council* (MMRC).<sup>14</sup> A gravidade da DPOC foi determinada através da escala BODE.<sup>8</sup>

Os pacientes realizaram espirometria, pletismografia de corpo inteiro e difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLco) no equipamento Masterscreen Body (Pletismógrafo de corpo inteiro com volume constante e pressão variável; Erich Jäeger, Master Lab Pro 4.2, Würzburg, Germany) de acordo com as

recomendações técnicas preconizadas nas Diretrizes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>15</sup> e padrões de normalidade descritos previamente.<sup>16,17</sup> A capacidade de exercício foi avaliada através do teste da caminhada de seis minutos.<sup>18</sup>

#### Análise dos dados

A análise estatística foi realizada com o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18. Os dados foram expressos como média e desvio padrão ou número e percentagem de casos. Para análise das comorbidades foram utilizados o número de comorbidades e o índice de Charlson. As causas de óbito foram agrupadas em respiratórias (exacerbação da DPOC, pneumonia, insuficiência respiratória, sepsis respiratória), neoplásicas, cardiovasculares (cardiopatias isquêmicas, insuficiência cardíaca, arritmias, bloqueio de ramo, acidente vascular cerebral, aneurisma), abdominais e outras. Para a avaliação dos fatores associados à mortalidade foi utilizado o método de regressão de Cox. O modelo de regressão multivariado foi construído usando variáveis que na análise bivariada apresentaram valor de  $p < 0,10$ . A distância percorrida durante 6 minutos foi ajustada para intervalos de 10 metros. O risco de morte foi apresentado como *hazard ratio* (HR). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

#### Resultados

Dos 520 pacientes 303 (58,3%) eram homens. A média da idade foi  $65,1 \pm 9,6$  anos. Do total de pacientes, 143 persistiam fumando (27,5%) e 15 (2,9%) eram não fumantes. De acordo com o IMC 66 pacientes (12,7%) tinham baixo peso, 194 (37,3%) peso normal, 149 (28,7%) sobrepeso e 111 (21,3%) obesidade. A



estratificação da gravidade da DPOC através da espirometria mostrou que dezoito pacientes (3,5%) tinham DPOC leve, 165 (31,7%) moderada, 215 (41,3%) grave e 122 (23,5%) DPOC muito grave. Sessenta pacientes (11,5%) eram usuários de oxigênio. Os dados clínicos e funcionais dos pacientes são mostrados na Tabela 1.

Dezesseis pacientes (3,1%) não apresentavam comorbidades e 354 (68,1%) tinham três ou mais comorbidades. A principal comorbidade foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida por doença cardíaca, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade. Entre as doenças cardíacas, arritmias e/ou bloqueio de ramo, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca foram identificados, em respectivamente, 16,3%, 15,2 e 9,8% dos casos. Osteoporose foi diagnosticada em 13,3%, osteopenia em 7,9% e fratura de vértebra em 1,2% dos pacientes. Sequela pulmonar de tuberculose esteve presente em 9,6% dos casos. Noventa pacientes (17,3%) tinham história de câncer. Os tipos de câncer mais frequentes foram: próstata (22), pulmão (20), pele (9, sendo dois casos de melanoma), orofaringe (8), intestino (6), bexiga (5), cólo do útero (5) e mama (3). As frequências das principais comorbidades são mostradas na figura 1.

O número de comorbidades se associou com o IMC ( $r=0,235$ ;  $p=0,001$ ). Pacientes obesos apresentaram maior número de comorbidades que os demais pacientes ( $4,65 \pm 1,89$  vs  $3,36 \pm 1,88$ ;  $p=0,0001$ ). Nenhuma associação foi observada entre IMC e índice de Charlson. Do mesmo modo, não houve associação entre o número de comorbidades ou índice de Charlson e a intensidade da dispneia (MMRC) ou o índice BODE.

Os 520 pacientes foram seguidos por  $38,3 \pm 20,8$  meses. Foi perdido o seguimento em 152 pacientes (29,2%). Estes pacientes foram seguidos por  $24,2 \pm 16,7$  meses e não diferiram do grupo de sobreviventes exceto por um menor (IMC

24,8 ± 56 kg/m<sup>2</sup> vs 26,1 ± 6,0 kg/m<sup>2</sup>; p=0,03) e menor VEF<sub>1</sub> (43,3±18,4 % do previsto vs 47,4±17,8 % do previsto. Cento e dezesseis pacientes (22,3%) foram a óbito durante o seguimento. As causas de óbito são mostradas na Figura 2. A principal causa de morte foi respiratória (52,6%), por exacerbação da DPOC, pneumonia ou insuficiência ventilatória. A segunda causa foi neoplasia em 26 pacientes (22,4% dos óbitos), sendo 12 dos óbitos atribuídos ao câncer de pulmão.

Na tabela 2 é mostrada a análise univariada dos fatores associados com a mortalidade. Tabagismo ativo, índice tabágico e PaO<sub>2</sub> não se relacionaram significativamente com a mortalidade. Idade, história de câncer, número de comorbidades, índice de Charlson, intensidade da dispneia, VEF<sub>1</sub> (% do previsto), distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos e escore BODE foram fatores relacionados com a mortalidade na análise univariada (p<0,05). O risco de morrer foi maior em pacientes com GOLD III e IV (HR:1,77, IC 95% 1,12-2,80; p=0,02 e HR:2,56, IC 95% 1,53-4,26; p=0,0001, respectivamente). Valores de “p” limítrofes foram observados para sexo masculino, anemia, relação VR/CPT e DLCO. Entretanto, na análise multivariada apenas o escore BODE (HR:1,54, IC 95% 1,16-2,05; p=0,003) e o índice de comorbidades de Charlson (HR:1,12, IC 95% 1,01-1,23; p=0,04) se associaram de forma independente com a mortalidade (Tabela 3). Na análise ajustada, apresentar um escore BODE ≥ 5 ou um índice de Charlson ≥ 4 se associou com aumento significativo da mortalidade.

## **Discussão**

Este estudo acompanhou pacientes com DPOC leve/moderada a muito grave por 38 ± 21 meses e demonstrou que comorbidades são frequentes na DPOC e que a causa de morte em mais da metade dos casos foi respiratória,

seguida por câncer em cerca de um quinto dos casos. Idade, história de câncer, número de comorbidades, índice de Charlson, intensidade da dispneia, VEF<sub>1</sub> (% do previsto), distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos e escore BODE se associaram significativamente com a mortalidade por todas as causas na análise univariada. Na análise multivariada apenas o escore BODE e o índice de comorbidades de Charlson permaneceram como fatores independentes de mortalidade.

Entre as comorbidades mais frequentemente identificadas na nossa série de pacientes com DPOC estavam hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas, dislipidemia, distúrbios nutricionais, osteopenia/osteoporose e diabetes mellitus. O perfil de comorbidades é semelhante ao observado por outros autores,<sup>7,19-21</sup> entretanto, as prevalências das comorbidades variam entre os diferentes estudos. Hipertensão arterial foi observada em 18% a 63% dos casos,<sup>4,22</sup> doença cardiovascular em 8,4% a 65% dos pacientes,<sup>56,23</sup> alterações psiquiátricas em 5% a 38%,<sup>24,25</sup> câncer em 1 a 19%,<sup>24,26</sup> e osteopenia/osteoporose em 7 a 32% dos pacientes.<sup>23,26</sup> A variação na prevalência de comorbidades nas diferentes séries de pacientes pode estar relacionada com o tipo de estudo (estudo epidemiológico, estudo de coorte), forma de obtenção de dados (informação do paciente, diagnóstico do médico assistente) e grau de especialização do atendimento. Em ambulatório especializado, a inexistência de triagem rotineira para doenças não pneumológicas, como por exemplo a realização de densitometria óssea ou ecocardiografia pode resultar em subdiagnóstico de comorbidades.

A principal causa de morte no nosso estudo foi respiratória. Este achado pode ser explicado, ao menos em parte, pela gravidade da DPOC, uma vez

que, cerca de 65% de nossos pacientes foram classificados como GOLD III ou IV. Uma variação nas causas de morte associada à gravidade da DPOC foi relatada previamente, prevalecendo as causas respiratórias em pacientes com DPOC mais grave<sup>5,8,9</sup> e as causas cardiovasculares na DPOC leve à moderada.<sup>27-29</sup> A relação entre DPOC e doença cardiovascular ainda é alvo de estudos. A limitação do fluxo aéreo é considerada fator de risco independente para doença cardíaca isquêmica,<sup>30</sup> mesmo em pacientes não tabagistas. O papel de substâncias inflamatórias sistêmicas,<sup>31</sup> assim como os fatores comportamentais como o tabagismo e o sedentarismo compartilhados pelas duas doenças podem influenciar esta relação.

A segunda causa de morte no nosso estudo foi câncer, com uma proporção semelhante à descrita em outros estudos.<sup>6,21,26</sup> Quase metade das mortes por câncer na nossa série (46%) foi decorrente de câncer de pulmão. O principal fator de risco para câncer de pulmão é o tabagismo, que também é a principal causa da DPOC no nosso meio.<sup>1</sup> Entretanto, a própria DPOC é fator de risco para câncer de pulmão. Indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo têm maior risco de ter câncer de pulmão em comparação com tabagistas com a mesma carga tabágica e sem obstrução ao fluxo aéreo. Este risco aumenta com a gravidade da obstrução.<sup>32</sup>

Diversos fatores têm sido classicamente relacionados com mortalidade na DPOC. VEF<sub>1</sub>, hipoxemia, hipercapnia, disfunção cardíaca direita, hiperinsuflação, desnutrição, anemia, capacidade de exercício, exacerbações foram relacionados com sobrevida em estudos prévios.<sup>10</sup> No nosso estudo a idade, a intensidade da dispneia, o VEF<sub>1</sub>, a distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos, a história de câncer, o número de comorbidades, o

índice de Charlson e o escore BODE se associaram com a mortalidade na análise univariada. Entretanto, na análise multivariada apenas o escore BODE e o índice de Charlson foram fatores independentes de mortalidade. Escores multidimensionais<sup>8</sup> e índices de comorbidades como o de Charlson e o COTE só mais recentemente foram utilizados na análise de mortalidade de pacientes com DPOC.<sup>5,33</sup> Divo *et al.*<sup>33</sup> seguiram 1.664 pacientes com DPOC (VEF<sub>1</sub> 49 ± 20 % do previsto) por 51 meses e demonstraram que o índice de comorbidades de COTE e o escore BODE se associaram independentemente com a mortalidade. No estudo de Budweiser *et al.*<sup>5</sup>, com 209 pacientes mais graves (GOLD IV), que utilizou tanto os índices de comorbidade de COTE e de Charlson como o escore BODE para avaliar mortalidade, apenas o sexo, a idade, o alçapamento aéreo e os índices de comorbidade mostraram uma associação independente com a sobrevida, o escore BODE perdendo a significância na análise multivariada. No nosso estudo, o sexo apresentou significância limítrofe na análise univariada, a idade porém permaneceu significativa na análise multivariada, uma vez que estava incorporada no índice de Charlson corrigido para a idade. Diferente do outro estudo, não observamos relação entre mortalidade e alçapamento aéreo. Por outro lado, na nossa série o VEF<sub>1</sub> permaneceu na análise multivariada incorporada ao escore BODE. A discrepância entre os estudos quanto ao escore BODE pode ser devido ao fato de que, na série de Budweiser *et al.*<sup>5</sup>, os pacientes eram mais sintomáticos, tinham menor VEF<sub>1</sub> (com pequena variação entre os pacientes e não significativo na análise univariada) e pior capacidade de exercício, resultando em escores de BODE elevados (mediana de 7). A estreita faixa de variação neste escore pode ter minimizado a sua influência na sobrevida.

Este estudo apresenta algumas limitações. Uma das limitações é que os dados foram obtidos de uma coorte do “mundo real” não sendo os resultados obtidos em ambiente de pesquisa clínica rigidamente controlada. Ainda, algumas comorbidades podem ter sido subdiagnosticadas, uma vez que elas só são identificadas com a realização de investigação direcionada para o diagnóstico. Um exemplo é a baixa prevalência de osteoporose/osteopenia no “mundo real”, em comparação à prevalência relatada previamente em pacientes com DPOC grave e muito grave num ambiente de pesquisa na mesma instituição.<sup>34</sup> Ainda, não avaliamos a frequência de exacerbações e a presença de depressão, fatores que podem influenciar no prognóstico. Outra limitação do nosso estudo foi a perda de seguimento de cerca de 30% dos pacientes. Em alguns casos os pacientes receberam alta ambulatorial, em outros podem ter sido vinculados a outras instituições de saúde. Entretanto, os pacientes sem seguimento não diferiram significativamente dos sobreviventes, exceto por uma pequena redução no VEF<sub>1</sub>.

Em conclusão, nosso estudo demonstra que as comorbidades são frequentes na DPOC, prevalecendo as cardiovasculares. A principal causa de morte foi respiratória, seguida por câncer. Diversos fatores se relacionaram com o prognóstico na DPOC, entretanto, quando considerados em conjunto apenas o escore BODE, que é um escore multidimensional e o índice de comorbidades de Charlson permaneceram como fatores independentes de mortalidade. Estes achados reforçam a importância da detecção e monitoramento em longo prazo das comorbidades, assim como da utilização do escore de BODE para avaliar o prognóstico de pacientes com DPOC.

## Referências

1. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 26;366(9500):1875-81.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347-65.
3. Barnes PJ, Celli BR. Systematic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5):1165-85.
4. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Belen M, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2012; 142(5):1126-33.
5. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Co-morbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD*. 2013 Oct 10. [Epub ahead of print].
6. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchima MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160:2653-8.
7. Varela MVL, Montes de Óca M, Halbert R, Muino A, Tálamo C, et al. Comorbidities and health status in individuals with and without COPD in five latin American cities: The PLATINO Study. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(11):468-74.
8. 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.
9. Garcia Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100-5.
10. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010;104:773-9.

11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series, no. 894, 2000, p. 5–15.
13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined co-morbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51.
14. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods of rating dyspnea. *Chest* 1998; 93:580-6.
15. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2002; 28(3):S1-S238.
16. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4):397-406.
17. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):729-37.
18. ATS statement: Guidelines for six minute walk test. *Am J Crit Care Med* 2002;166:111-7.
19. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:962-9.
20. Augusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxton HO, Edwards LD, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Resp Res* 2010; 11:122. Available at <http://respiratory-research.com/content/11/122>.
21. Schnell K, Eiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med* 2012; 12:26. Available at <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/26>.



22. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Deluise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalization and mortality: Kaiser Permanent Medical Care Program. *Chest* 2005; 128:2068-2075.
23. Garcia-Olmos L, Alberquilla À, Ayala V, Garcia-Sagredo P, Morales L, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Family Practice* 2013, 14:11-19.
24. Stallberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Stratelis G, et al. Management, morbidity of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J* 2014;23(1):38-45.
25. Walsh JW, Thomashow BM. COPD and comorbidities: treating the whole patient. Presented at ATS 2006 San Diego International Conference; 2006 May 19–24; San Diego, CA.
26. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res* 2014; 15(1):13. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922022/>.
27. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Fergunson GT, Jenkins C, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.
28. Anthonissen NR, Connet JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333-9.
29. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel R, Niewoehner DE. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: Findings and recommendations. *Resp Med* 2012; 106(4):515-21.
30. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952-9.
31. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic

inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-9.

32. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up. *Arc Intern Med* 2003; 163:1475-1480.
33. Divo M, Cote C, Torres JP de, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Co-morbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:155–61.
34. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, Valentini JD, de Nunes JN, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care* 2011; 56(7):961-8.

**Tabela 1** – Características clínicas e funcionais basais dos pacientes com DPOC

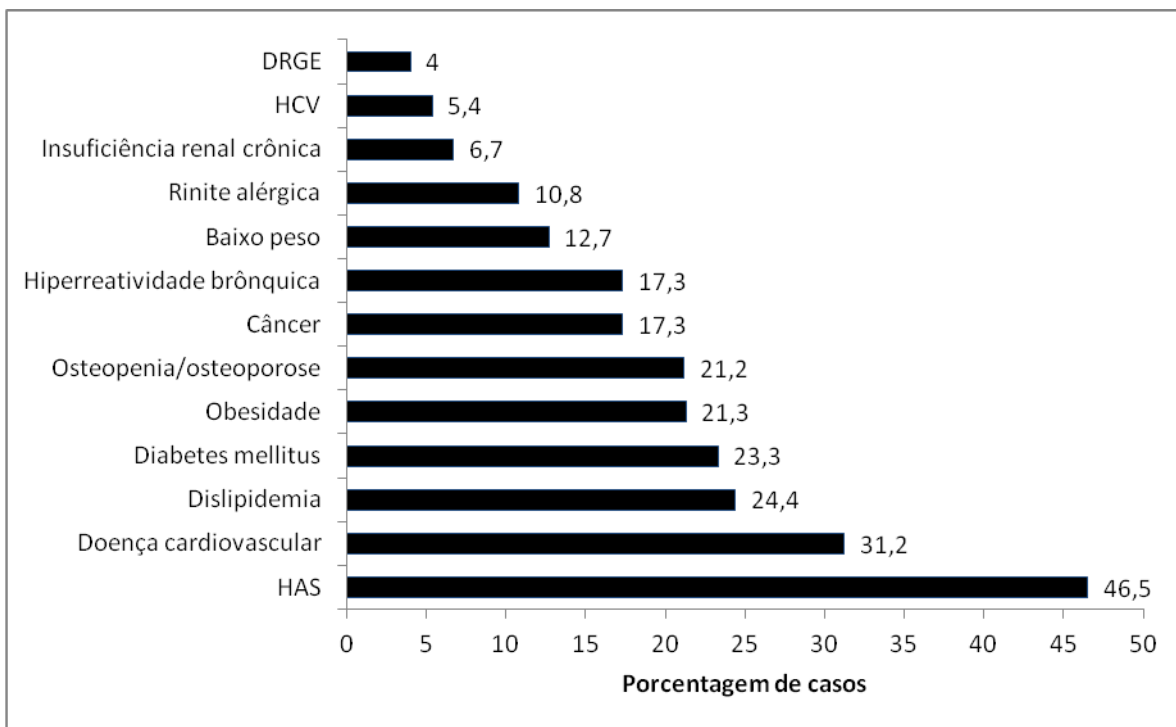
Parâmetro	Valor
Sexo (M/F)	303/217
Idade, anos	65,1 ± 9,6
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,5 ± 5,8
IT, maços-ano	54,4 ± 36,9
Escore MMRC, pontos	2,2 ± 1,2
Escore BODE, pontos	3,8 ± 2,2
Número de comorbidades	3,6 ± 1,9
Índice de comorbidades de Charlson	4,3 ± 2,5
Espirometria	
CVF, l	2,28 ± 0,84
CVF, % do previsto	68 ± 19
VEF <sub>1</sub> , l	1,18 ± 0,57
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	45 ± 18
VEF <sub>1</sub> /CVF	51 ± 11
Difusão pulmonar	
DL <sub>co</sub> , ml/min/mmHg	10,2 ± 5,4
DL <sub>co</sub> , % do previsto	45 ± 20
Volumes pulmonares	
CPT, l	6,61 ± 1,52
CPT, % do previsto	121 ± 22
VR, l	4,26 ± 1,26
VR, % do previsto	212 ± 65
VR/CPT	65 ± 13
Distância percorrida em 6 minutos	379 ± 112
PaO <sub>2</sub> , mmHg	73,8 ± 33,3
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	42,4 ± 7,9

M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; IT: índice tabágico; MMRC: escala *Medical Research Council* modificada; BODE: *body mass index/obstruction/nutrition/exercise capacity*; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DL<sub>co</sub>: difusão pulmonar do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de dióxido de carbono.

**Tabela 2** - Análise univariada dos fatores associados com mortalidade em pacientes com DPOC

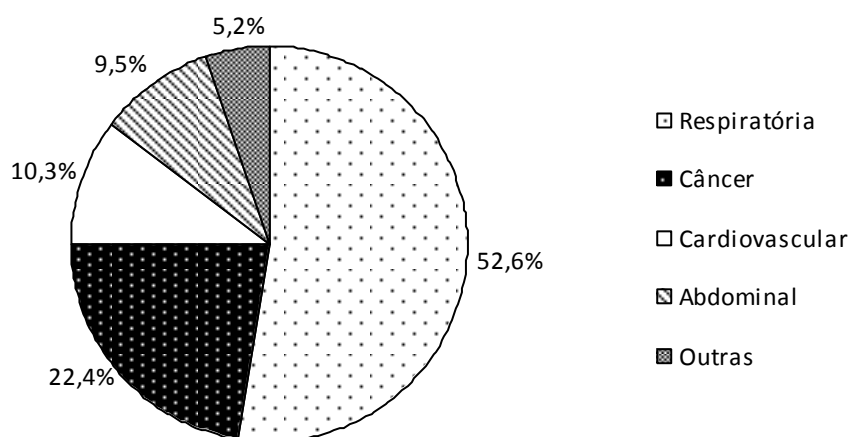
Variável	Razão de risco (HR)	IC (95%)	Valor de p
Sexo masculino	1,42	0,97 -2,07	<b>0,07</b>
Idade, ano	1,04	1,02 -1,06	<b>0,0001</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0,97	0,94 -1,01	0,12
IT, maços-ano	1,00	0,99-1,01	0,16
Escore MMRC	1,32	1,13-1,54	<b>0,0001</b>
Escore BODE	1,39	1,26-1,53	<b>0,0001</b>
Número de comorbidades	1,16	1,06-1,27	<b>0,001</b>
Índice de Charlson	1,17	1,11-1,24	<b>0,0001</b>
História de câncer	2,04	1,34-3,10	<b>0,001</b>
PaO <sub>2</sub> , mmHg	0,99	0,98-1,01	0,13
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	1,02	0,99-1,04	0,26
Anemia	1,56	0,94-2,61	0,089
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	0,98	0,97-0,99	<b>0,0001</b>
CPT, % do previsto	2,04	0,99-1,01	0,495
VR, % do previsto	1,00	0,99-1,01	0,152
VR/CPT	1,01	0,99-1,02	0,08
DLco, % do previsto	0,99	0,97-1,00	0,07
Distância TC6M, 10 metros	0,95	0,93-0,97	0,001

IMC: índice de massa corporal; IT: índice tabágico; MMRC: escala de dispneia *Medical Research Council* modificada; BODE: *body mass index/obstruction/nutrition/exercise capacity*; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de dióxido de carbono; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DL<sub>CO</sub>: difusão pulmonar do monóxido de carbono.



**Figura 1** - Comorbidades em 520 pacientes com DPOC

Abreviaturas: DRGE - doença do refluxo gastroesofágico; HCV - vírus da hepatite C; HAS - hipertensão arterial sistêmica



**Figura 2** – Causas de óbito em 116 pacientes com DPOC

**Tabela 3** - Análise multivariada dos fatores associados com mortalidade dos pacientes com DPOC

Variável	Bruto			Ajustado		
	<i>Hazard ratio</i> (HR)	IC 95 %	Valor de p	<i>Hazard ratio</i> (HR)	IC 95 %	Valor de p
Escore BODE	1,54	1,16 -2,05	0,003	-	-	-
Escore BODE quartis						
1° - BODE ≤ 2	1					
2° - BODE 3 ou 4	1,97	1,08-3,59	<b>0,03</b>	1,80	0,99-3,29	0,06
3° - BODE 5	3,20	1,67-6,13	<b>0,0001</b>	2,96	1,54-5,68	<b>0,001</b>
4° - BODE ≥ 6	4,58	2,53-8,30	<b>0,0001</b>	4,29	2,36-7,78	<b>0,0001</b>
Índice de Charlson	1,12	1,01-1,23	<b>0,04</b>	-	-	-
Índice de Charlson quartis						
1° - Índ. Charlson ≤ 3	1					
2° - Índ. Charlson 4	1,93	1,16-3,22	<b>0,01</b>	1,78	1,04-3,04	<b>0,04</b>
3° - Índ. Charlson 5	2,83	1,53-5,21	<b>0,001</b>	3,32	1,79-6,19	<b>0,0001</b>
4° - Índ. Charlson ≥ 6	3,58	2,23-5,77	<b>0,0001</b>	3,04	1,83-5,05	<b>0,0001</b>

BODE: *body mass index/obstruction/nutrition/exercise capacity*; IC: intervalo de confiança.

## 8. CONCLUSÕES

Avaliamos 520 pacientes ambulatoriais com DPOC leve a muito grave. Foram pesquisadas as principais comorbidades neste grupo de pacientes. Os pacientes foram acompanhados por um período médio de  $38 \pm 21$  meses para avaliação das causas e fatores associados com a mortalidade. As conclusões de nosso estudo foram:

- As comorbidades são frequentes em pacientes com DPOC, estando presentes na maioria dos casos, sendo que 68% dos pacientes apresentavam mais de três comorbidades. As doenças mais frequentemente identificadas foram hipertensão arterial sistêmica, doença cardíacas, dislipidemia, diabetes mellitus, alterações nutricionais, osteopenia/osteoporose e câncer.
- As principais causas de morte foram respiratórias, câncer e doenças cardiovasculares.
- Idade, história de câncer, número de comorbidades, índice de Charlson, intensidade da dispneia,  $VEF_1$  (% do previsto), distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos e escore BODE se associaram com a mortalidade. Na análise multivariada apenas o índice de comorbidades de Charlson e o escore multidimensional BODE foram fatores independentes de mortalidade na DPOC.



## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo evidenciou que a DPOC ocorre no contexto de múltiplas comorbidades, as mais frequentes são as cardiovasculares. Por outro lado, as comorbidades sumarizadas através do escore de Charlson demonstraram ser um fator independente de mortalidade. Portanto, a identificação e abordagem precoce das doenças que acompanham a DPOC podem ter um impacto importante na sobrevida dos pacientes. Nossos resultados também sugerem que a inclusão do índice de comorbidades de Charlson na rotina assistencial pode contribuir para a estratificação de risco dos pacientes.

Por outro lado, as evidências indicam que a utilização de um escore multidimensional como o escore BODE é superior aos demais fatores considerados isoladamente para prever o prognóstico de pacientes com DPOC. Este achado reforça que além da situação funcional, medidas para reduzir a dispneia, o cuidado nutricional para evitar o baixo peso e a melhorar a capacidade de exercício através da reabilitação pulmonar, têm um papel importante no manejo dos pacientes. Entretanto, o impacto dessas medidas na sobrevida dos pacientes necessita ser melhor estudado.