

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

DISSERTAÇÃO

**PREVALÊNCIA DE FADIGA E RELAÇÃO COM GRAVIDADE, CAPACIDADE
DE EXERCÍCIO, QUALIDADE DE VIDA E ALTERAÇÕES DO HUMOR EM
PACIENTES COM DPOC**

RÉGIS DO AMARAL RODRIGUES

PORTO ALEGRE

2024

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

**PREVALÊNCIA DE FADIGA E RELAÇÃO COM GRAVIDADE, CAPACIDADE
DE EXERCÍCIO, QUALIDADE DE VIDA E ALTERAÇÕES DO HUMOR EM
PACIENTES COM DPOC**

RÉGIS DO AMARAL RODRIGUES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.

Orientadora: Prof. Dra Marli Maria Knorst

PORTO ALEGRE
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Rodrigues, Régis do Amaral
PREVALÊNCIA DE FADIGA E RELAÇÃO COM GRAVIDADE,
CAPACIDADE DE EXERCÍCIO, QUALIDADE DE VIDA E
ALTERAÇÕES DO HUMOR EM PACIENTES COM DPOC / Régis do
Amaral Rodrigues. -- 2024.
69 f.
Orientadora: 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, 2024.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Fadiga.
3. Gravidade. 4. Exercício. 5. Qualidade de vida. I.
Knorst, Marli Maria, orient. II. Título.

Aos pacientes que permitiram e foram o tema deste estudo.

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam dispneia na evolução da doença e podem relatar fadiga. Os fatores associados à fadiga foram parcialmente estudados na DPOC. **Objetivo:** Estudar a prevalência de fadiga e a relação entre fadiga, gravidade da doença, estado funcional, qualidade de vida e alterações de humor na DPOC. **Métodos:** Estudo transversal prospectivo. Pacientes com DPOC (n=95, 60 mulheres) realizaram questionários, espirometria e teste de caminhada de 6 minutos (TC6m). A fadiga foi medida usando a versão abreviada de 13 itens da escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F). A qualidade de vida foi avaliada pelo Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) e a ansiedade e depressão pelos inventários de ansiedade e depressão de Beck, BAI e BDI, respectivamente. A dispneia nas atividades foi avaliada pela escala *Medical Research Council* modificada (MMRC) e o impacto da doença pela escala de avaliação da DPOC (CAT). As associações entre fadiga e outras variáveis foram examinadas usando a correlação e regressão linear. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Foram incluídos 95 pacientes, com média de idade foi de $60,7 \pm 7,9$ anos. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi de $0,94 \pm 0,48$ l, $36,2 \pm 17,7\%$ do previsto e em 77 pacientes (82,1%) a DPOC era grave ou muito grave. A prevalência de fadiga clinicamente significativa foi de 90,5%. Na estratificação pela intensidade da fadiga, o grupo com mais fadiga tinha maior carga de sintomas, piores escores MMRC, CAT e BODE ($p < 0,05$), sem diferença nas variáveis funcionais. A fadiga se relacionou com o SGRQ ($r = -0,661$; $p < 0,001$), BAI e BDI ($r_s = -0,399$; $r_s = -0,385$; $p < 0,001$), MMRC ($r_s = -0,289$; $p = 0,005$), CAT ($r = -0,458$; $p < 0,001$) e BODE ($r = -0,259$; $p = 0,001$). Não houve correlação entre fadiga e variáveis funcionais como VEF_1 ou distância no TC6m ($p > 0,05$). A dispneia no TC6m e o escore total do SGRQ explicaram 47 % da variabilidade da fadiga ($r = 0,69$, $r^2 = 0,47$; $p < 0,0001$). **Conclusões:** A prevalência de fadiga foi elevada e ela se associou com a qualidade de vida, os sintomas e os escores de gravidade da doença que representam desfechos importantes na perspectiva do paciente. Não foi observada correlação entre fadiga e variáveis de função pulmonar ou capacidade de exercício em pacientes com DPOC.

Palavras chaves: Doença pulmonar obstrutiva crônica; fadiga; gravidade; exercício; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) experience dyspnea and may report fatigue as the disease progresses. Factors associated with fatigue have been partially studied in COPD. **Objective:** To study the prevalence of fatigue and the relationship between fatigue, disease severity, functional status, quality of life and mood changes in COPD. **Methods:** Prospective cross-sectional study. Patients with COPD (n=95, 60 women) underwent questionnaires, spirometry and the 6-minute walk test (6MWT). Fatigue was measured using the 13-item abbreviated version of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F) scale. Quality of life was assessed using the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and anxiety and depression using the Beck anxiety and depression inventories, BAI and BDI respectively. Dyspnea during activities was assessed using the modified Medical Research Council scale (MMRC) and the impact of the disease using the COPD assessment test (CAT). Associations between fatigue and other variables were examined using correlation and linear regression. A value of $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** 95 patients were included, with a mean age of 60.7 ± 7.9 years. The forced expiratory volume in one second (FEV_1) was 0.94 ± 0.48 l, $36.2 \pm 17.7\%$ of predicted and in 77 patients (82.1%) COPD was severe or very severe. The prevalence of clinically significant fatigue was 90.5%. When stratifying by fatigue intensity, the group with more fatigue had a greater burden of symptoms, worse MMRC, CAT and BODE scores ($p < 0.05$), with no difference in functional variables. Fatigue was related to SGRQ ($r = -0.661$; $p < 0.001$), BAI and BDI ($r_s = -0.399$; $r_s = -0.385$; $p < 0.001$), MMRC ($r_s = -0.289$; $p = 0.005$), CAT ($r = -0.458$; $p < 0.001$) and BODE ($r = -0.259$; $p = 0.001$). There was no correlation between fatigue and functional variables such as FEV_1 or distance in the 6MWT ($p > 0.05$). Dyspnea in the 6MWT and the total SGRQ score explained 47% of fatigue variability ($r = 0.69$, $r^2 = 0.47$; $p < 0.0001$). **Conclusions:** The prevalence of fatigue was high and it was associated with quality of life, symptoms and disease severity scores, which represent important outcomes from the patient's perspective. No correlation between fatigue and lung function variables or exercise capacity in patients with COPD was observed.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; fatigue; severity; exercise; quality of life.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS	Página
Tabela 1 - Características demográficas e clínicas	55
Tabela 2 - Sintomas e qualidade de vida relacionados à saúde	56
Tabela 3 - Testes de função pulmonar e teste de caminhada de 6 minutos	57
Tabela 4 - Coeficientes de correção entre fadiga e diferentes variáveis	58
 FIGURAS	
Figura 1 - Correlação entre fadiga avaliada pelo FACIT-F e o escore total do questionário de qualidade de vida Saint George (SGRQ).	59
Figura 2 - Correlação entre fadiga avaliada pelo FACIT-F e o teste de avaliação da DPOC (CAT).	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AVD	Atividades de vida diária
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BODE	<i>Body mass index, airway obstruction, dyspnea and exercise capacity</i>
CAT	<i>COPD assessment test</i>
CI	Capacidade inspiratória
CVF	Capacidade vital forçada
CPT	Capacidade pulmonar total
DL _{CO}	Difusão pulmonar para monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FACIT-F	<i>Functional assessment of chronic illness therapy</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
MMRC	<i>Modified Medical Research Council scale</i>
O ₂	Oxigênio
SF-36	<i>Short-Form Health Survey 36</i>
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
TC6m	Teste de caminhada de 6 minutos
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de Tiffeneau-Pinelli
VR	volume residual

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	12
2.1.1 Prevalência e fatores de risco	12
2.1.2 Diagnóstico e gravidade espirométrica na DPOC	13
2.1.3 Outros critérios de gravidade da DPOC	13
2.2 Fadiga e DPOC	15
2.2.1 Prevalência e avaliação da fadiga na DPOC	15
2.2.2 Fatores associados à fadiga na DPOC	17
2.2.2.1 Fadiga e gravidade da doença	17
2.2.2.2 Fadiga e qualidade de vida	18
2.2.2.3 Fadiga e capacidade de exercício	19
2.2.2.4 Fadiga e fatores psicológicos	20
3 JUSTIFICATIVA	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 Objetivo principal	23
4.2 Objetivos secundários	23
5. REFERÊNCIAS DO REFERENCIAL TEÓRICO	24
6. ARTIGO	33
7. CONCLUSÕES	61
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
9. ANEXO	63

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória que se caracteriza por limitação ao fluxo aéreo (Buist e *et al.* 2007, Gershon *et al.* 2011), afeta cerca de 10% da população adulta com mais de 40 anos (Menezes *et al.* 2005, Adeloye *et al.* 2022, GOLD 2023) e está associada com grande morbimortalidade. Em 2023 o sistema único de saúde (SUS) registrou 102.793 internações por DPOC no Brasil, com uma taxa de mortalidade de 9,02 (Ministério da Saúde, 2023). A DPOC pode se acompanhar de sintomas como tosse, expectoração, dispneia e intolerância ao exercício (Vogelmeier *et al.* 2017). Com a progressão da doença a dispneia aumenta, repercutindo na realização de atividades de vida diária e podendo, nos casos avançados, estar presente mesmo no repouso. Para reduzir os sintomas o paciente fica cada vez mais sedentário. Este quadro leva a uma redução da capacidade de realizar exercícios, que se associa à limitação da capacidade funcional (Pitta *et al.* 2008) comprometimento da qualidade de vida (Jones *et al.* 1992), depressão e isolamento social progressivo (Spruit *et al.*, 2010), pior prognóstico e maior mortalidade (Cote *et al.* 2007, Celli *et al.* 2004).

Em comparação com a dispneia, a fadiga é pouco valorizada no conjunto de sintomas da DPOC, é subdiagnosticada e não considerada no momento da escolha do plano terapêutico. O sintoma se baseia no autorrelato do paciente e geralmente é descrito como fraqueza, sensação de cansaço, perda de energia ou exaustão. Vários questionários e instrumentos unidimensionais ou multidimensionais tem sido usados para quantificar a fadiga, que pode apresentar diferentes componentes, por exemplo fadiga mental ou fadiga física. Uma grande variabilidade na prevalência de fadiga em indivíduos com DPOC têm sido descrita, em diferentes situações clínicas, com inclusão de pacientes ambulatoriais estáveis ou internados por exacerbação aguda grave (Ebadi *et al.* 2021). Ainda, os fatores associados à fadiga foram apenas parcialmente estudados.

Além dos sintomas e da capacidade funcional, outros desfechos passaram a ser valorizados na DPOC, tanto em estudos transversais como em estudos de intervenção. Um destes é a qualidade de vida (Jones *et al.* 1992). Do mesmo modo, comorbidades como ansiedade e depressão, também contribuem para o bem-estar do paciente, influenciando inclusive sua adesão às orientações e tratamento prescrito (Turan *et al.* 2013). Outros fatores como o nível de atividade física e taxa anual de exacerbações também podem influenciar o bem-estar e o nível de fadiga de pacientes com DPOC.

Nesse estudo, pretendemos estudar a prevalência de fadiga em pacientes com DPOC no contexto ambulatorial de um hospital terciário e estudar a relação da fadiga com a gravidade da doença, com os sintomas e a qualidade de vida.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

2.1.1 Prevalência e fatores de risco

A DPOC atualmente é uma das três principais causas de morte em todo mundo e grande parte dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda. Em 2012, mais de 3 milhões de pessoas morreram de DPOC em todo mundo, sendo essa uma das principais doenças crônicas não transmissíveis, podendo ser evitada e tratada. A DPOC é um desafio de saúde pública globalmente e dados apontam para um aumento do problema nas próximas décadas devido ao envelhecimento da população e à contínua exposição aos fatores de risco. De acordo com grandes estudos epidemiológicos estima-se que a prevalência global de DPOC seja de 10,3% (intervalo de confiança (IC) de 95% 8,2%,12,8%) (Adeloye *et al.* 2022).

A DPOC é uma condição pulmonar heterogênea caracterizada por sintomas respiratórios crônicos (dispneia, tosse, produção de escarro e exacerbações) decorrentes de anormalidades das vias aéreas (bronquite, bronquiolite) e/ou alvéolos (enfisema) que causam obstrução do fluxo aéreo que aumenta progressivamente ao longo do tempo (Celi *et al.* 2022).

Os fatores de riscos ambientais mais relevantes para o surgimento da DPOC são a exposição ao tabagismo e inalação de partículas e gases tóxicos da poluição do ar doméstico e externo. Outros fatores ambientais, ocupacionais, e genéticos, assim como desenvolvimento pulmonar anormal, podem contribuir para o envelhecimento acelerado do pulmão (Yang *et al.* 2022).

A interação de fatores genéticos e ambientais, que acontecem ao longo da vida dos indivíduos podendo acarretar danos aos pulmões e/ou modificação dos processos normais do desenvolvimento e envelhecimento, passaram a ser mais valorizados

recentemente (Augustí *et al.* 2022). De fato, fatores anteriormente não valorizados como exposições na fase fetal e exposições e doenças que ocorrem durante a infância ou adolescência, também são fatores de risco para baixo desenvolvimento pulmonar e consequentemente para DPOC.

O fator genético mais frequentemente identificado na DPOC é a mutação do gene *Serpina1*, que leva à deficiência hereditária de α 1-antitripsina, um importante inibidor circulante de proteases séricas e que se associa com o desenvolvimento de enfisema. Recentemente outras variantes genéticas estão sendo estudadas e foram associadas com redução da função pulmonar e risco de desenvolvimento de DPOC (Cho *et al.* 2022).

2.1.2 Diagnóstico e gravidade espirométrica na DPOC

A suspeita diagnóstica da DPOC se baseia na existência de fatores de risco e presença de sintomas sugestivos da doença como tosse, expectoração, dispneia, intolerância ao exercício e histórico de exacerbações. O diagnóstico é confirmado pela identificação de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria após utilização de broncodilatador. A obstrução ao fluxo deve ser persistente e o critério preconizado pela iniciativa GOLD para identificá-la é a presença de uma relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e capacidade vital forçada (CVF)) menor que 0,7. A gravidade espirométrica da DPOC é estabelecida com base no valor da percentagem do previsto do VEF_1 após uso do broncodilatador: DPOC leve $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto; DPOC moderada $VEF_1 \geq 50\%$ e $< 80\%$ do previsto; DPOC grave $VEF_1 \geq 30\%$ e $< 50\%$ do previsto e DPOC muito grave $< 30\%$ do previsto (GOLD 2023).

2.1.3 Outros critérios de gravidade da DPOC

O conceito de gravidade da DPOC mudou substancialmente nas últimas décadas. Há alguns anos atrás apenas a classificação espirométrica era utilizada para estadiar a

gravidade da doença (Rabe *et al.* 2007). Entretanto, a experiência clínica demonstrou que pacientes com VEF₁ semelhantes, expresso em porcentagem do esperado, tinham tolerância ao exercício e prognósticos muito diferentes.

A intensidade dos sintomas está associada com o prognóstico na DPOC. A intensidade dos sintomas é avaliada através de instrumentos como a escala do *Medical Research Council* (MMRC), que avalia o *status* funcional associado com atividades e varia de 0 (dispneia aos grandes esforços) a 4 (não sai de casa devido à dispneia) (Mahler & Wells 1988) e o teste de avaliação da DPOC (CAT – *COPD assessment test*), que quantifica o impacto dos sintomas da DPOC na vida do paciente, e é composto de 8 perguntas e cuja pontuação varia de 0 (sem sintomas) a 40 (máximo de sintomas) (Jones *et al.* 2009). Um escore MMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10 identifica os pacientes com DPOC que estão muito sintomáticos (GOLD 2023).

Em 2004 um sistema multidimensional chamado BODE foi descrito para avaliar a gravidade da DPOC (Celli *et al.* 2004). Este sistema, além do VEF₁, incorporou outras variáveis como a capacidade de exercício medida através da distância caminhada em 6 minutos, a intensidade dos sintomas e o índice de massa corporal. O índice varia de 0 (risco mais baixo) a 10 (risco mais alto) e mostrou-se um bom preditor prognóstico (Celli *et al.* 2004).

Em 2011, a Iniciativa Global para Controle da DPOC (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; GOLD) criou a classificação ABCD para a doença, que, além da função pulmonar considerou a gravidade dos sintomas e a frequência de exacerbações (Vestbo *et al.* 2013). Na revisão deste consenso de 2017, a gravidade espirométrica foi retirada da classificação ABCD, permanecendo apenas a intensidade dos sintomas e o número de exacerbações (Vogelmeier *et al.* 2017). O paciente é classificado como exacerbador ao apresentar duas ou mais exacerbações da DPOC

tratadas em ambulatório com antibiótico e/ou corticosteroide sistêmico ou no mínimo uma exacerbação que necessitou de internação hospitalar nos últimos 12 meses. Na classificação GOLD ABCD os participantes eram estratificados como: A – poucos sintomas e não exacerbador, B – muitos sintomas e não exacerbador, C – poucos sintomas e exacerbador e D – muitos sintomas e exacerbador. Na versão da iniciativa GOLD 2023 os pacientes anteriormente classificados como C e D passaram a ser chamados de exacerbadores (E), ficando a classificação reduzida aos grupos ABE (GOLD 2023).

Outros fatores como hipoxemia, hipercapnia, hiperinsuflação pulmonar, aprisionamento aéreo e desnutrição, assim como a presença de comorbidades, são fatores que contribuem para um pior prognóstico na DPOC (GOLD 2023).

2.2 Fadiga e DPOC

2.2.1 Prevalência e avaliação da fadiga na DPOC

A fadiga é definida como uma sensação de cansaço ou exaustão, sendo um sintoma frequentemente referido pelos pacientes com DPOC. Ela é descrita como uma sensação de “cansaço geral” ou como uma sensação de “esgotamento de energia”, que leva a dificuldades na realização das atividades de vida diária e compromete a qualidade de vida, desencadeada por diversos fatores psicológicos, físicos e comportamentais. A fadiga pode piorar mesmo que o grau de limitação do fluxo aéreo permaneça igual, o que torna a identificação dos fatores relacionados com a mesma importante (GOLD 2023) (Ebadi *et al.* 2021).

A prevalência da fadiga em pacientes com DPOC em estudos é alta, podendo chegar até 95% (Kentson *et al.* 2016, Ebadi *et al.* 2021). A grande variabilidade da prevalência entre as diferentes séries de pacientes pode refletir, ao menos em parte, os

diferentes contextos clínicos dos estudos (estabilidade clínica, internação hospitalar, vigência de exacerbação) e gravidade da doença. Uma vez que a fadiga é um sintoma muito complexo, diversas ferramentas foram propostas e utilizadas para a sua avaliação. O componente físico da fadiga pode ser avaliado objetivamente por exemplo através da determinação da fadiga contrátil do quadríceps após teste de exercício (Coelho *et al.* 2015, Mador *et al.* 2014). A fadiga ou desconforto relacionado ao exercício envolvendo membros inferiores, desencadeada durante o teste da caminhada de 6 minutos (TC6m) ou teste de exercício cardiopulmonar máximo pode ser avaliada através da escala unidimensional de Borg (Borg 1982). A fadiga também pode ser avaliada subjetivamente, utilizando questionários estruturados ou instrumentos que podem ser unidimensionais ou multidimensionais (Lewko *et al.* 2014, Meek *et al.* 2003, Cella *et al.* 1997, Guyatt *et al.* 1987).

Uma revisão sistemática identificou 28 instrumentos diferentes para avaliação da fadiga, além de questionários estruturados que avaliam o sintoma quanto à frequência, duração e gravidade. O questionário mais utilizado para avaliar a fadiga em pacientes com DPOC é o *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* ou *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRDQ/CRQ), seguido pela *Fatigue Severity Scale* (FSS) e pela escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F). (Ebadi *et al.* 2021).

A escala FACIT-F tem 13 itens cuja pontuação varia de 0 a 52, 0 indicando a pior fadiga (Cella *et al.* 1997). Este questionário foi validado para uso em pacientes com DPOC (Al Shair *et al.* 2012) e fadiga clinicamente relevante é definida por uma pontuação ≤ 43 (Stridsman *et al.* 2013).

2.2.2 Fatores associados à fadiga na DPOC

2.2.2.1 Fadiga e gravidade da doença

Diversos instrumentos e medidas são usados para determinar a gravidade da DPOC, entre os quais estão a % do previsto do VEF₁, a intensidade da dispneia avaliada pelo MMRC, as escalas CAT e BODE, o número de exacerbações.

Os estudos que avaliaram a relação entre fadiga e função pulmonar na DPOC apresentaram resultados contraditórios. Uma revisão sistemática recente que incluiu diversos estudos encontrou correlação fraca ou inexistente entre fadiga e VEF₁ (Ebadi *et al.* 2021). Uma série de 20 pacientes com DPOC relatou um menor VEF₁ % do previsto no grupo com fadiga clinicamente significativa ($48\% \pm 15\%$ versus $66\% \pm 14\%$; $p=0,016$) (Antoniou *et al.* 2016). Num estudo maior, a fadiga aumentou com a estratificação de gravidade espirométrica da DPOC, com a presença de sintomas respiratórios e com a presença de doença cardíaca; chama a atenção que a maioria dos participantes apresentava doença leve a moderada, e só cerca de 5% dos participantes apresentavam doença grave ou muito grave (Stridsman *et al.* 2013). Uma correlação positiva entre escore de fadiga e VEF₁ % do previsto e estratificação de gravidade espirométrica da DPOC também foi relatada em outro estudo que incluiu 41% de pacientes GOLD 3 e 4 (Goërtz *et al.* 2019).

A escala MMRC e o CAT são recomendados pela iniciativa GOLD para classificar a gravidade dos sintomas na DPOC. Enquanto o escore MMRC estratifica a classe funcional de acordo com a intensidade da dispneia referida durante atividades, o CAT é mais abrangente, e além da dispneia inclui sintomas como tosse, expectoração, qualidade do sono e nível de energia. O ponto de corte para identificar indivíduos mais sintomáticos é um MMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10 (GOLD 2023).

O item relacionado ao nível de energia percebido pelo paciente do CAT, que consiste na simples pergunta - quanta energia você sente no seu dia e varia de 0 a 5, foi sugerido como útil para indicar fadiga e escore ≥ 2 seria o ponto de corte a ser utilizado na prática clínica (Stridsman *et al.* 2018). Um fator digno de nota é que neste estudo de validação do ponto de corte apenas 7% dos casos apresentavam DPOC grave ou muito grave (Stridsman *et al.* 2018).

Os estudos que avaliaram a relação entre a intensidade da fadiga e o escore CAT descreveram uma associação forte entre estas variáveis (Goërtz *et al.* 2019, Yang *et al.* 2020, Stridsman *et al.* 2018) e MMRC (Alpaydin *et al.* 2020). Do mesmo modo, foi observada uma associação entre intensidade da fadiga e o escore BODE (Padisson *et al.* 2012).

As exacerbações são marcadores de gravidade uma vez que indivíduos considerados como exacerbadores e com um maior número de exacerbações tem um pior prognóstico (GOLD 2022). A fadiga aumenta nas exacerbações (Baghai-Ravary *et al.* 2008). Ainda, fadiga clinicamente relevante é fator de risco para exacerbações graves, que necessitam de hospitalização, e se associa com maior mortalidade (Stridsman *et al.* 2015).

2.2.2.2 Fadiga e qualidade de vida

Pacientes com DPOC sentem mais fadiga e tem pior qualidade de vida em relação a indivíduos sem a doença (Antoniou *et al.* 2016). A DPOC afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes, interferindo de diversas maneiras na sua rotina. Muitos pacientes referem exaustão, fadiga e cansaço, que acabam afetando o desempenho nas atividades de vida diária (AVD) e no trabalho, e podem interferir na socialização e nas

rotinas de casa (Kallivoka *et al.*, 2019). O impacto da fadiga nas AVD pode ser um dos fatores que comprometem a qualidade de vida (Kouinzer *et al.* 2018).

A qualidade de vida de pacientes com DPOC pode ser impactada pela presença de sintomas respiratórios, pela gravidade espirométrica da doença e pela presença de fadiga clinicamente significativa (Stridsman *et al.* 2015) havendo uma correlação forte entre fadiga e qualidade de vida. Em modelos multivariados ajustando para covariáveis, aumento da fadiga, diminuição das dimensões físicas e mentais da saúde estavam todos associados à mortalidade em indivíduos com DPOC (OR 1,06, IC 1,02–1,10, OR 1,04, IC 1,01–1,08 e OR 1,06, IC 1,02–1,10). Correlação moderada a forte entre fadiga e qualidade de vida na DPOC também foram relataram por outros autores (Kallivoka *et al.* 2019; Kentson *et al.* 2016, Lin *et al.* 2014, Nguyen *et al.* 2008).

2.2.2.3 Fadiga e capacidade de exercício

Na percepção dos pacientes com DPOC a fadiga influencia no seu funcionamento físico, emocional, cognitivo e social impactando negativamente nas AVD e em vários aspectos de suas vidas (Kouinzer *et al.* 2018). Outros autores relataram redução do nível de atividade física e comprometimento no desempenho de atividades da vida diária (Alpaydin *et al.* 2020, Andersson *et al.* 2015, Calik-Kutuksu *et al.* 2014, Kappela *et al.*, 2006; Stridsman *et al.* 2014, Tödt *et al.* 2015) e pior desempenho no TC6m no grupo de pacientes com DPOC com maior fadiga (Al-Shair *et al.* 2012, Valderramas *et al.* 2013), este último achado não foi confirmado em outro estudo envolvendo pacientes em reavaliação pulmonar (Wong *et al.* 2010). Associação entre fadiga e menor capacidade de exercício físico foi observada numa revisão sistemática recente (Ebadi *et al.*, 2021).

A capacidade de exercício físico, quando correlacionada à fadiga não apresenta diferença estatística entre homens e mulheres, todavia, quando homens são analisados em grupos com e sem fadiga, a capacidade de exercício e gravidade da doença são piores em homens com fadiga (Tödt *et al.* 2014).

2.2.2.4 Fadiga e fatores psicológicos

A ansiedade, assim como a depressão, são sintomas prevalentes na DPOC, estando muitas vezes associados com a dispneia, medo e pânico, o que pode levar a mais ansiedade. Tanto a ansiedade como a depressão podem ser subdiagnosticados, sendo que, a maioria dos pacientes que apresentam sintomas de fadiga relatam experiências de ansiedade e depressão (Kentson *et al.*, 2016). A falta de energia e a depressão se associam negativamente com a ansiedade e com a fadiga (Karakurt; Unsal, 2019) e os sintomas depressivos podem ser preditores para o impacto na fadiga na vida do indivíduo (Kentson *et al.*, 2016).

Traços de ansiedade foram observados em quase 50% dos pacientes com DPOC e a mesma se associou com a fadiga (Parreira *et al.* 2015). Achado semelhante de 50% de ansiedade foi descrito num estudo que envolveu pacientes em reabilitação pulmonar; cerca de um quarto dos pacientes relatavam sintomas depressivos, entretanto apenas a ansiedade se relacionou com a intensidade da fadiga (Wong *et al.* 2010).

Na validação do questionário Facit-F, baseada em dados do estudo ECLIPSE, foi descrita uma associação entre fadiga e dispneia, sendo os sintomas depressivos mais pronunciados no grupo com fadiga clinicamente significativa (Al-Shair *et al.* 2012). Outros estudos demonstraram uma relação entre escores de fadiga e depressão e que maior fadiga se associou a maior prevalência de depressão clínica (Baghai-Ravary *et al.* 2008; Baltzan *et al.* 2011).

Há um aumento dos sintomas depressivos e da fadiga no paciente com exacerbação da DPOC, estando esses sintomas intimamente relacionados. Sendo a fadiga a causa ou um sintoma da depressão, ambos necessitam de manejo clínico adequado com tratamento antidepressivo e restabelecimento de atividades físicas que revertam o sedentarismo (Baghay-Ravary *et al.* 2009). Menos que um terço dos pacientes com DPOC que apresentam ansiedade e depressão recebem o tratamento adequado (Yohannes & Alexopoulos 2014).

A coexistência de fadiga, dispneia, redução de qualidade de vida e sintomas de ansiedade e depressão reforça o papel da indicação de reabilitação pulmonar neste cenário clínico, visto que, além de melhorar a capacidade física, a reabilitação pulmonar melhora todos estes desfechos (GOLD 2023, Rebelo *et al.* 2020).

3. JUSTIFICATIVA

O papel da dispneia, tosse e expectoração como manifestações da DPOC é amplamente conhecido e foi investigado exaustivamente ao longo de muitos anos. A fadiga, por outro lado, é um sintoma reconhecido já há várias décadas em diversas doenças crônicas e vários tipos de câncer. Só mais recentemente a fadiga e seu impacto na vida dos pacientes com DPOC passou a ser estudada e muitos dos estudos foram feitos usando coortes de pacientes com DPOC leve a moderada.

A prevalência de fadiga é muito variável nas diferentes séries da literatura. Fatores como tipo de instrumento utilizado para identificar fadiga, perfil de pacientes incluídos, carga de sintomas, gravidade da DPOC, comorbidades, entre outros, podem influenciar nos resultados. Adicionalmente, os dados associando fadiga e outros desfechos relevantes na DPOC ainda são escassos. Os estudos disponíveis no momento, em sua maioria, relacionaram fadiga com um ou dois desfechos. Sabendo-se que a fadiga é um sintoma complexo, multifacetado e que pode estar associado a diversas características clínicas e funcionais da DPOC, uma avaliação mais abrangente, envolvendo diferentes variáveis simultaneamente, pode fornecer respostas para diversas facetas da fadiga ainda não compreendidas. Ainda, a maioria dos questionários que foram usados para avaliar fadiga nos diferentes estudos são muito extensos, necessitando de tempo prolongado para seu preenchimento e tornando sua aplicabilidade clínica praticamente inexistente.

Portanto, consideramos importante conhecer a prevalência de fadiga no nosso meio, em pacientes com DPOC atendidos em um ambulatório especializado de um hospital universitário que é um centro terciário de referência para o Sistema Único de Saúde (SUS), utilizando uma escala de fadiga de aplicação fácil e rápida, e que poderia ser incorporada na prática clínica no futuro.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Identificar a prevalência de fadiga em indivíduos com DPOC.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estudar a relação entre fadiga e gravidade da doença em indivíduos com DPOC.
- Avaliar a associação da fadiga com a capacidade de exercício em indivíduos com DPOC.
- Estudar a relação entre fadiga e qualidade de vida em indivíduos com DPOC.
- Estudar a relação entre fadiga e alteração do humor em indivíduos com DPOC.

5. REFERÊNCIAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, *et al.* Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 447-458.
2. Alpaydin AÖ, Aktan R, Keleş E, Özalevli S. Factors affecting the severity of fatigue in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(2):86-92.
3. Al-shair Khaled, Muellerova H, Yorke J, Rennard SI, Wouters EF, Hanania NA, Sharafkhaneh A, Vestbo J. Examining fatigue in COPD: development, validity and reliability of a modified version of FACIT-F scale. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10:100.
4. Andersson M, Stridsman C, Rönmark E, Lindberg A, Emtner M. Physical activity and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease: a population based study. *Respir Med* 2015; 109:1048-57.
5. Antoniu SA, Petrescu E, Stanescu R, Anisie E, Boiculese L. Impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from an exploratory study. *Ther Adv Respir Dis*. 2016; 10(1):26-33.
6. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
7. Baltzan M, Scott A, Wolkove N, Bailes S, Bernard S, *et al.* Fatigue in COPD: prevalence and effect on outcomes in pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis* 2011; 8:119-28.

8. Baghai-Ravary R, Quint JK, Goldring JJ, et al. Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103:216-23.
9. Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult and Clin Psychol* 1988a; 56:893-7.
10. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Review* 1988b; 8:77-100.
11. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7):581-6.
12. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Science Sports Exercise*. 1982; 14(5):377-81.
13. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741.
14. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, et al. Prevalence and population-attributable risk for chronic airflow obstruction in a large multinational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(11): 1353-65.
15. Calik-Kutukcu E, Savci S, Saglam M, Valdar-Yagli N, Inal-Ince D, et al. A comparison of muscle strength and endurance, exercise capacity, fatigue perception and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2014; 14:6.

16. Cella D. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system. Evanston, IL: Center on Outcomes, Research, and Education (CORE), Evanston Northwestern Healthcare and Northwestern University; 1997.
17. 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(10):1005-12.
18. Coelho AC, Cannon DT, Cao R, Porszasz J, Casaburi R, Knorst MM, Rossiter HB. Instantaneous quantification of skeletal muscle activation, power production, and fatigue during cycle ergometry. *J Appl Physiol* 2015; 118(5):646-54.
19. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest* 2007; 132(6):1778-85.
20. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002 – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 2002;28(3):2-237.
21. Ebadi Z, Goërtz YMJ, Van Herck M, Spruit MA, Burtin , *et al.* The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200298.
22. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-7.
23. Fletcher CM (Chairman). Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2:1665.

24. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378:991.
25. Goertz YMJ, Spruit MA, Van't Hul AJ, et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Thor Adv Respir Dis* 2019; 13:1753466619878128.
26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 REPORT. Disponível em: <<https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>>.
27. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773-8.
28. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34(3):648-54.
29. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A selfcomplete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1321-27.
30. Kallivoka M, Alikari V, Spetsiot S, Patelarou A, Ziga S, Tsironi M, et al. Fatigue and Quality of Life after Pulmonary Rehabilitation Program. *Pneumon* 2019; 32(3):72-80.
31. Kapella MC, Larson JL, Patel MK, Covey MK, Berry JK. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2006; 55:10-17.

32. Karakurt P, Unsal A. Fatigue, anxiety and depression levels, activities of daily living of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Pract* 2013; 19:221-31.
33. Kentson M, Todt K, Skargren E, Jakobsson P, Ernerudh J *et al.* Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD. *Thorax* 2016; 71:410-24.
34. Kinsman RA, Fernandez E, Schocket M, Dirks JF, Covino NA. Multidimensional analysis of the symptoms of chronic bronchitis and emphysema. *J Behav Med* 1983; 6:339-57.
35. Kouinzer M, Brusse-Keizer M, Bode C. COPD-related fatigue: Impact on daily life and treatment opportunities from the patient's perspective. *Respir Med* 2018; 141:47-51.
36. Lewko A, Bidgood PL, Jewell A, Garrod R. Evaluation of a multidimensional COPD-related subjective fatigue following a pulmonary rehabilitation programme. *Respir Med* 2014; 108(1):95-100.
37. Lin FJ, Pickard AS, Krishnan JA, Joo MJ, Au DH, Carson SS, *et al.* Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14:78.
38. Mador MJ, Mogri M, Patel A. Contractile fatigue of the quadriceps muscle predicts improvement in exercise performance after pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014;34(1):54-61.
39. Meek PM, Lareau SC. Critical outcomes in pulmonary rehabilitation: assessment and evaluation of dyspnea and fatigue. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40(5 Suppl 2):13-24.

40. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
41. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde 2023.
42. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests: I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999a;32(6):703-17.
43. 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* 1999b; 32:729-37.
44. Nguyen HQ, Donesky-Cuenco D, Carrieri-Kohlman V. Associations between symptoms, functioning, and perceptions of mastery with global self-rated health in patients with COPD: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2008; 45:1355-65.
45. Paddison JS, Effing TW, Quinn S, et al. Fatigue in COPD: association with functional status and hospitalisations. *Eur Respir J* 2013; 41:565-70.
46. Parreira VF, Kirkwood RN, Towns M, et al. Is there an association between symptoms of anxiety and depression and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Can Respir J* 2015; 22:37-41.
47. Pereira CA, Sato T, and Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33:397-406.
48. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(1):28e33.

49. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Langer D, Decramer M, Gosselink. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest* 2008; 134(2):273–80.
50. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
51. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2013; 39(4):402-8.
52. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do Hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol* 2013; 26(3):119-28.
53. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PM, Pinto-Plata V *et al.* Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104(6):849–57.
54. Stridsman C, Lindberg A and Skär L. Fatigue in chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study of people’s experiences. *Scand J Caring Sci* 2014; 28; 130-8.
55. Stridsman C, Müllerova H, Skar L, Lindberg A. Fatigue in COPD and the impact of respiratory symptoms and heart disease – a population-based study. *COPD* 2013; 10:125-32.
56. Stridsman C, Skär L, Hedman L, Rönmark E, Lindberg A. Fatigue affects health status and predicts mortality among subjects with COPD: Report from the Population-Based OLIN COPD Study. *COPD* 2015; 12(2):199-206.

57. Stridsman C, Svensson M, Johansson Strandkvist V, et al. The COPD Assessment Test (CAT) can screen for fatigue among patients with COPD. *Thorax* 2018; 73(12):1753-1758.
58. Turan O, Yemez B, Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Prim Health Care Res Dev* 2013; 8:1-8.
59. Tödt K, Skargren E, Kentson M, Theander K, Jakobsson P, Unosson M. Experience of fatigue, and its relationship to physical capacity and disease severity in men and women with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9:17-25.
60. Tödt K, Skargren E, Jakobsson P, Theander K, Unosson M. Factors associated with low physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci* 2015; 29(4):697-707.
61. Valderramas S, Camelier AA, Silva SA, Mallmann R, de Paulo HK, Rosa FW. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the fatigue severity scale and its correlation with pulmonary function, dyspnea, and functional capacity in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2013; 39:427-33.
62. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, 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; 187:347-65.
63. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(5):557-82.
64. Walke LM, Byers AL, Gallo WT, et al. The association of symptoms with health outcomes in chronically ill adults. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33(1):58-66.

65. Ware JE, Gandek B, IQOLA Project Group. The SF-36 health survey: development and use in mental health research and IQOLA project. *Int J Ment Health* 1994; 23:49-73.
66. Wong CJ, Goodridge D, Marciniuk DD, Rennie D. Fatigue in patients with COPD participating in a pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5:319-26.
67. Yang Y, Li Q, Mao J, Mao Z. Fatigue and health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease in China. *Clin Respir J* 2020; 14(2): 109-15.
68. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23:345-9.

6. ARTIGO

Prevalência e fatores relacionados à fadiga na doença pulmonar obstrutiva crônica: um estudo transversal

Prevalence and factors associated with fatigue in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study

Régis do Amaral Rodrigues¹, Marli Maria Knorst^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Autor de correspondência:

Marli Maria Knorst

Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2050

Serviço de Pneumologia, Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone: + 55 51 3359-8241

E-mail: mknorst@hcpa.edu.br

Financiamento:

Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam dispneia na evolução da doença e podem relatar fadiga. Os fatores associados à fadiga foram parcialmente estudados na DPOC. **Objetivo:** Estudar a prevalência de fadiga e a relação entre fadiga, gravidade da doença, estado funcional, qualidade de vida e alterações de humor na DPOC. **Métodos:** Estudo transversal prospectivo. Pacientes com DPOC (n=95, 60 mulheres) realizaram questionários, espirometria e teste de caminhada de 6 minutos (TC6m). A fadiga foi medida usando a versão abreviada de 13 itens da escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F). A qualidade de vida foi avaliada pelo Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) e a ansiedade e depressão pelos inventários de ansiedade e depressão de Beck, BAI e BDI, respectivamente. A dispneia nas atividades foi avaliada pela escala *Medical Research Council* modificada (MMRC) e o impacto da doença pela escala de avaliação da DPOC (CAT). As associações entre fadiga e outras variáveis foram examinadas usando a correlação e regressão linear. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Foram incluídos 95 pacientes, com média de idade foi de $60,7 \pm 7,9$ anos. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi de $0,94 \pm 0,48$ l, $36,2 \pm 17,7\%$ do previsto e em 77 pacientes (82,1%) a DPOC era grave ou muito grave. A prevalência de fadiga clinicamente significativa foi de 90,5%. Na estratificação pela intensidade da fadiga, o grupo com mais fadiga tinha maior carga de sintomas, piores escores MMRC, CAT e BODE ($p < 0,05$), sem diferença nas variáveis funcionais. A fadiga se relacionou com o SGRQ ($r = -0,661$; $p < 0,001$), BAI e BDI ($r_s = -0,399$; $r_s = -0,385$; $p < 0,001$), MMRC ($r_s = -0,289$; $p = 0,005$), CAT ($r = -0,458$; $p < 0,001$) e BODE ($r = -0,259$; $p = 0,001$). Não houve correlação entre fadiga e variáveis funcionais como VEF_1 ou distância no TC6m ($p > 0,05$). A dispneia no TC6m e o escore total do SGRQ explicaram 47 % da variabilidade da fadiga ($r = 0,69$, $r^2 = 0,47$; $p < 0,0001$). **Conclusões:** A prevalência de fadiga foi elevada e ela se associou com a qualidade de vida, os sintomas e os escores de gravidade da doença que representam desfechos importantes na perspectiva do paciente. Não foi observada correlação entre fadiga e variáveis de função pulmonar ou capacidade de exercício em pacientes com DPOC.

Palavras chaves: Doença pulmonar obstrutiva crônica; fadiga; gravidade; exercício; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) experience dyspnea and may report fatigue as the disease progresses. Factors associated with fatigue have been partially studied in COPD. **Objective:** To study the prevalence of fatigue and the relationship between fatigue, disease severity, functional status, quality of life and mood changes in COPD. **Methods:** Prospective cross-sectional study. Patients with COPD (n=95, 60 women) underwent questionnaires, spirometry and the 6-minute walk test (6MWT). Fatigue was measured using the 13-item abbreviated version of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F) scale. Quality of life was assessed using the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and anxiety and depression using the Beck anxiety and depression inventories, BAI and BDI respectively. Dyspnea during activities was assessed using the modified Medical Research Council scale (MMRC) and the impact of the disease using the COPD assessment test (CAT). Associations between fatigue and other variables were examined using correlation and linear regression. A value of $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** 95 patients were included, with a mean age of 60.7 ± 7.9 years. The forced expiratory volume in one second (FEV_1) was 0.94 ± 0.48 l, $36.2 \pm 17.7\%$ of predicted and in 77 patients (82.1%) COPD was severe or very severe. The prevalence of clinically significant fatigue was 90.5%. When stratifying by fatigue intensity, the group with more fatigue had a greater burden of symptoms, worse MMRC, CAT and BODE scores ($p < 0.05$), with no difference in functional variables. Fatigue was related to SGRQ ($r = -0.661$; $p < 0.001$), BAI and BDI ($r_s = -0.399$; $r_s = -0.385$; $p < 0.001$), MMRC ($r_s = -0.289$; $p = 0.005$), CAT ($r = -0.458$; $p < 0.001$) and BODE ($r = -0.259$; $p = 0.001$). There was no correlation between fatigue and functional variables such as FEV_1 or distance in the 6MWT ($p > 0.05$). Dyspnea in the 6MWT and the total SGRQ score explained 47% of fatigue variability ($r = 0.69$, $r^2 = 0.47$; $p < 0.0001$). **Conclusions:** The prevalence of fatigue was high and it was associated with quality of life, symptoms and disease severity scores, which represent important outcomes from the patient's perspective. No correlation was observed between fatigue and lung function variables or exercise capacity in patients with COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; fatigue; severity; exercise; quality of life.

7. CONCLUSÕES

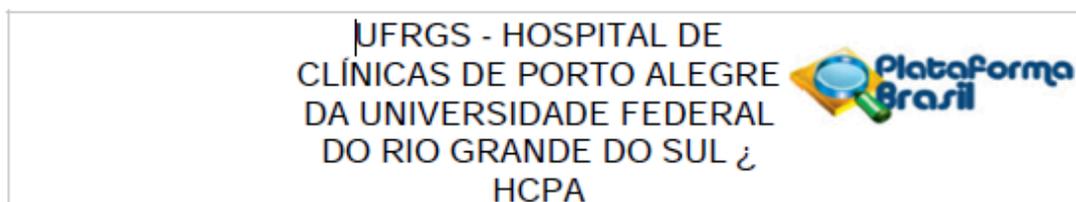
- A prevalência de fadiga clinicamente relevante foi alta no nosso estudo (90,5%).
- Houve associação entre fadiga e vários marcadores de gravidade da DPOC. A fadiga se relacionou com a dispneia, com os escores CAT e BODE e com o número de exacerbações. Não houve associação entre fadiga e variáveis de função pulmonar.
- Não foi observada associação entre fadiga e capacidade de exercício.
- Foi observada uma relação significativa entre fadiga e escores de qualidade de vida e com sintomas de ansiedade e depressão.
- A dispneia no exercício e a qualidade de vida, que são desfechos da doença que tem impacto importante na perspectiva do paciente, explicaram 47% da variabilidade da fadiga na nossa casuística.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados de nosso estudo contribuíram para aumentar o conhecimento sobre a fadiga, um sintoma negligenciado na DPOC e que só recentemente passou a ser valorizado e investigado. Nossos resultados reforçam a complexidade da fadiga e sua inter-relação com diversos desfechos centrados no paciente (dispneia, sintomas de ansiedade e depressão e qualidade de vida) e escores de gravidade (MMRC, CAT, BODE e exacerbações). Diferente do esperado, não observamos associação entre fadiga e variáveis de função pulmonar ou capacidade de exercício. Um dos fatores para esta falta de associação pode ser a alta percentagem de pacientes com doença avançada.

Diversos aspectos não contemplados no nosso estudo podem ser objeto de novas pesquisas. Uma melhor estratificação da amostra por grupos de gravidade espirométrica com maior representatividade de pacientes nos estratos mais leves da doença, a inclusão de variáveis relacionadas com sono e comorbidades, a relação entre fadiga e outros tipos de testes de exercício, assim como a relação entre fadiga e hiperinsuflação dinâmica, são passíveis de investigação adicional.

9. ANEXO - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de fadiga e relação com gravidade, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com DPOC.

Pesquisador: Marli Maria Knorst

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15246519.9.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.458.131

Apresentação do Projeto:

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se caracteriza por perda de capacidade pulmonar e nos seus estágios mais avançados os pacientes desenvolvem dispneia severa, intolerância ao exercício e dificuldade de realizar atividades de vida diária. A fadiga é um sintoma negligenciado na DPOC. Os fatores associados à fadiga na DPOC não são conhecidos. Num estudo prospectivo transversal com pacientes com DPOC pretendemos identificar a prevalência de fadiga e avaliar a associação com a gravidade da doença, a capacidade funcional e a qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Estudar a prevalência de fadiga em pacientes com DPOC.

Objetivos Específicos:

Estudar a relação entre fadiga e gravidade da DPOC.

Estudar a relação entre fadiga e capacidade funcional na DPOC.

Estudar a relação entre fadiga e qualidade de vida na DPOC

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são o desconforto ao responder os questionários, bem como, o tempo para respondê-los. Ainda, durante o exercício o

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL ;
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.131

participante poderá sentir falta de ar, dor no peito, palpitações ou tontura. Nestes casos o exame poderá ser interrompido. Um técnico do laboratório de Fisiologia Pulmonar acompanhará o exame e estará atento para o aparecimento dos sintomas. Em caso de necessidade o participante será examinado por um médico. Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são saber a frequência do cansaço em paciente com DPOC e compreender as suas causas. Estes conhecimentos podem ajudar no futuro a obter um melhor controle dos sintomas, melhorando assim a qualidade de vida de quem tem DPOC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Delineamento do estudo: Estudo transversal prospectivo. **Pacientes:** Os pacientes serão recrutados do ambulatório de DPOC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão no estudo. **Crítérios de Inclusão:** Serão incluídos no estudo pacientes com mais de 40 anos com diagnóstico clínico de DPOC confirmado por espirometria (relação VEF1/CVF1 < 0,7), de ambos os sexos, com carga tabágica maior que 10 maços-ano, clinicamente estáveis e sem exacerbações nos últimos 2 meses e que tenham realizado testes de função pulmonar e TC6m num intervalo de no máximo três meses antes da inclusão ou que tenham condições de realizar o TC6m após o preenchimento dos questionários. **Crítérios de exclusão:** Serão excluídos pacientes com outras doenças respiratórias clinicamente importantes (doença pulmonar intersticial, bronquiectasias, hipertensão arterial pulmonar primária, seqüela extensa de tuberculose pulmonar), insuficiência cardíaca congestiva ou outra doença grave (reumatológica, neurológica), índice de massa corporal < 20 e > que 30 Kg/m². Pacientes sem condições de realizar o TC6m ou com cognição prejudicada para responder os questionários. **Instrumentos e Testes:** As escalas BODE e modified Medical Research Council scale (MMRC), o teste de avaliação da doença pulmonar obstrutiva crônica (CAT – COPD assessment test), os questionários de fadiga, qualidade de vida e de ansiedade e depressão serão preenchidos pelo paciente. Os dados de função pulmonar serão coletados do prontuário eletrônico dos pacientes. **Escalas MMRC, CAT e BODE:** A escala MMRC é usada para determinação funcional, varia de 0 a 4, sendo zero a melhor e 4 a pior classe funcional. O paciente é orientado a escolher a melhor alternativa que reflete a sua situação: m MMRC grau 0 - Sem problemas de falta de ar exceto com exercício intenso; MMRC grau 1 - Falta de ar quando caminha apressado no plano ou quando sobe ladeira "leve"; MMRC grau 2 - Caminha mais lentamente que pessoas da sua idade no

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFGRS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.131

plano por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar quando caminha no seu próprio passo no plano; MMRC grau 3 - Para para respirar após caminhar cerca de 100 metros ou após andar poucos minutos no plano; MMRC grau 4 - Sente muita falta de ar para sair de casa, ou tem falta de ar quando tira ou veste a roupa (Fletcher 1960, Bestall et al. 1999). O CAT é uma escala unidimensional composta por oito itens, todos autoavaliados pelo paciente com pontuação entre 0 e 5. Os oito itens quantificam a magnitude dos sintomas relacionados à tosse, expectoração, rigidez torácica, dispneia, limitação das atividades diárias, autoconfiança, qualidade do sono e disposição. O escore final varia de 0 a 40. Uma pontuação entre 0 e 10 sugere um impacto baixo, entre 11 e 20 um impacto médio, entre 21 e 30 um impacto alto e entre 31 e 40 um impacto muito alto (Jones et al. 2009). A escala foi validada para pacientes com DPOC no Brasil (Silva et al. 2013). O Índice BODE é uma escala multifuncional que engloba as seguintes variáveis: IMC (> 21 ou 21 m/kg²), VEF1 % do previsto, a escala MMRC (0 a 4) e a distância percorrida no TC6m. A escala varia de 0 a 10, sendo 0 o menor risco e 10 o pior risco e prognóstico (Celli et al. 2004). Classificação GOLD – ABCD: A classificação GOLD – ABCD 2017 usa os seguintes critérios para separação dos grupos: MMRC < 2 ou 2 ou CAT < 10 ou 10, não exacerbador ou exacerbador (duas ou mais exacerbações ambulatoriais ou uma ou mais internações hospitalares nos últimos 12 meses). Grupo A: pouco sintomático, não exacerbador; grupo B: mais sintomático, não exacerbador; grupo C: pouco sintomático, exacerbador; e grupo D: mais sintomático, exacerbador (Vogelmeier et al. 2017). Questionários Fadiga A fadiga será avaliada por três questionários, dois dos quais são escalas específicas de fadiga. Serão utilizadas as versões longas e a versão curta do FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). A versão longa é constituída por 26 questões agrupadas em quatro domínios: fadiga física, emocional, social, funcional e fornece um escore total (Stridsman et al. 2013). A versão curta é uma escala de 13 itens cuja pontuação varia de 0 a 52 e quanto menor a pontuação, pior a fadiga (Cella et al. 1997). Este questionário de fadiga foi validado para uso em pacientes com DPOC (Al Shair et al. 2012). A fadiga também será estudada usando o domínio vitalidade do Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire (Ware et al. 1994, Ciconelli et al. 1999) e a pergunta específica sobre nível de energia do CAT (Jones et al. 2009, Silva et al. 2013). Qualidade de vida A qualidade de vida será avaliada por um questionário específico para pacientes com doenças respiratórias o questionário respiratório Saint George (SGRQ) e um questionário genérico de qualidade de vida SF-36. O SGRQ compreende os domínios sintomas, atividade e impactos psicossociais da doença respiratória e fornece um escore de

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 03 de 07

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.131

qualidade de vida total. Os escores para cada um desses componentes e a pontuação total variam de 0 a 100 pontos e as pontuações mais elevadas correspondem a uma pior QVRS. Uma redução de quatro pontos após intervenção é considerada clinicamente significativa (Jones et al. 2001; Sousa et al. 2000). O SF-36 é um questionário genérico, multidimensional, formado por 36 itens agrupados em 8 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. O escore em cada domínio varia de 0 a 100, 0 correspondendo ao pior e 100 ao melhor estado geral de saúde (Ware et al. 1994, Ciconelli et al. 1999). Sintomas depressivos e ansiedade Os sintomas depressivos e de ansiedade serão avaliados através dos inventários de ansiedade e depressão de Beck (BAI e BDI), respectivamente (Beck et al. 1988a, Beck et al. 1988b). Testes de função pulmonar: A espirometria, a difusão pulmonar e a pletismografia de corpo inteiro são realizadas de acordo com recomendações técnicas da Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia (SBPT) (Diretrizes para testes de função pulmonar SBPT 2002) e valores de normalidade para a população brasileira (Pereira et al. 2007, Neder et al. 1999a, Neder et al. 1999b). O diagnóstico de DPOC será confirmado pela presença de obstrução ao fluxo aéreo (relação VEF1/CVF 0,70) de acordo com o critério GOLD, e a gravidade da doença será determinada pelo VEF1 % do previsto: DPOC estágio 1 ou leve com VEF1 80%, DPOC estágio 2 ou moderada com VEF1 50 % e < 80% do previsto, DPOC estágio 3 ou grave com VEF1 30 % < 50% do previsto e DPOC estágio 4 com VEF1 < que 30% (Vogelmeier et al. 2017). Teste da caminhada de 6 minutos: O TC6m é realizado num corredor de 30 metros, com monitorização contínua da saturação periférica de oxigênio (SpO2) e frequência cardíaca. Antes e após o teste é determinada a frequência respiratória e a intensidade da dispneia e de desconforto em membros inferiores utilizando a escala de Borg (Borg 1982). A distância percorrida no TC6m é registrada no final dos 6 minutos. Uma queda na SpO2 de 3% ou mais é considerada dessaturação significativa. O teste é realizado de acordo com as orientações e valores previstos descritos previamente (ATS Standards for Clinical Pulmonary Function 2002, Enright & Sherrill 1998).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.407.435 foram parcialmente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 01/07/2019.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.131

Ainda resta esclarecer as seguintes questões:

1) Revisar o TCLE conforme as considerações a seguir:

A) A redação da seguinte frase deverá ser revista: "Serão realizados alguns questionários para avaliar cansaço, gravidade da doença, qualidade de vida, ansiedade e depressão". Sugere-se "Responder alguns questionários para avaliação de cansaço, gravidade da doença, qualidade de vida, ansiedade e depressão. O tempo necessário para responder aos questionários é de XX minutos". Completar o tempo necessário.

B) Sugere-se modificar a frase "Resultados dos exames de função pulmonar serão coletados dados do seu prontuário médico" PARA "Autorizar os pesquisadores a consultar os resultados dos exames de função pulmonar em seu prontuário".

2) Em resposta à pendência anterior número 1, foi informado que "Em caso de necessidade você será examinado por um médico do Serviço de Pneumologia escalado na assistência para atender intercorrências do Laboratório de Fisiologia Pulmonar". Mas, neste caso, trata-se de um médico do Serviço que não é pesquisador do projeto? Sendo assim, a chefia do Serviço não deverá autorizar este atendimento?

3) Ainda, uma vez que serão aplicados questionários sobre ansiedade e depressão, como os pesquisadores manejarão casos em que for detectado que algum participante do projeto necessita de atendimento especializado?

#####

As respostas às pendências acima deverão ser registradas em um documento dirigido ao CEP (word) que deverá ser adicionado na Plataforma Brasil (Tipo de documento: outros). Cada pendência deverá ser respondida individualmente neste documento. Favor citar o número do parecer de pendência, copiar a pendência e responder logo a seguir, ou, indicar claramente o número da pendência que está sendo respondida.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.131

Quando a resposta implicar em alteração nos documentos anteriormente submetidos, suas novas versões deverão ser enviadas ao CEP. Neste caso, citar o item alterado do documento na carta ao CEP, e, também, grifar as alterações na nova versão do documento. Ainda, atualizar o registro do projeto na Plataforma Brasil a partir das alterações realizadas em resposta às pendências.

A UARP/GPPG encontra-se à disposição dos pesquisadores para auxiliar na resposta às pendências, na revisão de Termos de Consentimento e para quaisquer outros esclarecimentos, se necessário.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ver conclusões deste parecer.

A análise foi realizada com base em todos os documentos apresentados, incluindo o projeto em sua íntegra. O presente parecer foi emitido pela coordenação do CEP. Ressaltamos que o mesmo consiste no parecer do relator, acrescido das considerações dos demais membros do CEP, discutidas em reunião.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1354241.pdf	01/07/2019 00:22:54		Aceito
Outros	Respostas_parecer_pendencia_CEP.docx	01/07/2019 00:20:46	REGIS DO AMARAL RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Transversal_Fadiga_v2.pdf	01/07/2019 00:20:23	REGIS DO AMARAL RODRIGUES	Aceito
Cronograma	Cronograma_Fadiga_DPOC_v2.pdf	01/07/2019 00:18:55	REGIS DO AMARAL RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Fadiga_DPOC_v2.pdf	01/07/2019 00:17:23	REGIS DO AMARAL RODRIGUES	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.131

Outros	Delegacao_Fadiga_DPOC.pdf	10/05/2019 16:06:11	Marli Maria Knorst	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Fadiga_DPOC.pdf	10/05/2019 16:02:49	Marli Maria Knorst	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Julho de 2019

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br