

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

**HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA E HIPOXEMIA NOTURNA**

Ana Carolina Lobato Maya

Isadora Coelho Matos

Larissa Tavares da Silva

Talita Lima

Victória Oliveira Prados

Anápolis – Goiás

2019

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

**HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA E HIPOXEMIA NOTURNA**

Trabalho de curso apresentado à disciplina
de Iniciação Científica do Curso de
Medicina da UniEVANGÉLICA, sob
orientação do Prof. Doutor José Laerte R.
Silva Júnior.

Anápolis – Goiás

2019

Aprovação Laerte – impresso já

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) causa alterações pulmonares e extrapulmonares que leva à diminuição da qualidade de vida do indivíduo, ao aumento do número de hospitalizações e ao risco de morbidades cardiovasculares. A medida que a doença progride, aumenta-se o risco de hipóxia e de consequente hipoxemia, que se acentua no período noturno. A cronicidade dessa hipoxemia durante o sono desencadeia mecanismos que podem contribuir para ocorrer hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Dessa forma, esse estudo de corte transversal, objetiva verificar se há associação entre as alterações dos parâmetros ecocardiográficos do ventrículo esquerdo e a presença de hipoxemia noturna significativa em pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve. Em 64 pacientes verificou-se que a relação volume massa era significativamente menor no grupo com hipoxemia noturna significativa (relação $0,64 \pm 0,13$ versus $0,72 \pm 0,12$; $p=0,04$), a espessura diastólica do septo interventricular foi significativamente maior no grupo com hipoxemia noturna significativa ($9,7 \pm 0,92$ versus $9,1 \pm 0,90$; $p=0,03$) e a espessura diastólica da parede posterior do VE foi significativamente maior no grupo com hipoxemia noturna significativa ($9,7 \pm 1,0$ versus $8,9 \pm 1,0$; $p=0,01$), demonstrando a relação entre a hipoxemia noturna significativa e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes portadores de DPOC.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Hipertrofia Ventricular Esquerda. Ecocardiografia.

ABSTRACT

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) causes pulmonary and extrapulmonary changes that lead to a decreased in the quality of life, an increased hospitalizations, and increased the risk of cardiovascular morbidity. As the disease progresses, it increases the risk of hypoxia and consequent hypoxemia, which is accentuated at night. The chronicity of this hypoxemia during sleep triggers mechanisms that may contribute to left ventricular hypertrophy (LVH). Thus, this cross-sectional study aims to verify if there is an association between left ventricular echocardiographic parameters changes and the presence of significant nocturnal hypoxemia in patients with COPD with mild daytime hypoxemia. In sixty-four it was verified that the mass volume ratio was significantly lower in the group with significant nocturnal hypoxemia (ratio 0.64 ± 0.13 versus 0.72 ± 0.12 ; $p = 0.04$), the diastolic thickness of the interventricular septum was significantly higher in the group with significant nocturnal hypoxemia (9.7 ± 0.92 versus 9.1 ± 0.90 ; $p = 0.03$) and the diastolic thickness of the LV posterior wall was significantly higher in the group with significant nocturnal hypoxemia ($9, 7 \pm 1.0$ versus 8.9 ± 1.0 ; $p = 0.01$), which proves the relation between significant nocturnal hypoxemia and left ventricular hypertrophy in individuals with COPD.

Key-words: Chronic Obstructive. Hypertrophy, Left Ventricular. Echocardiography.

SUMÁRIO

Siglas e abreviaturas	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1. Doenças do Sono e DPOC.....	11
2.2. Hipertrofia Ventricular Esquerda	12
2.3. Doença Cardíaca Esquerda e DPOC	13
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos.....	16
4. METODOLOGIA.....	17
4.1. Desenho geral do estudo e aspectos éticos	17
4.2. Local do estudo.....	17
4.3. Critérios de inclusão e exclusão: seleção dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve para o estudo transversal.	17
4.4 Parâmetros de análise do presente estudo: avaliação pelos exames de função pulmonar, oximetria, gasometria e polissonografia.	18
4.5. Índice de Massa Corporal	19
4.6. Ecocardiograma	20
4.7. Coleta de dados e equipe de pesquisa.....	20
4.8. Cálculo do tamanho amostral para estudo da hipertrofia ventricular e análise estatística.....	20
5. RESULTADOS	22
6. DISCUSSÃO	28
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
8. REFERÊNCIAS	32
9. ANEXOS	39
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética.....	39
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	44
Anexo 3: Questionário de dispneia modified Medical Research Council (mMRC)	49
Anexo 4: Questionário de comprometimento da saúde (CAT)	50
Anexo 5: Questionário de status socioeconômico	51
10. APÊNDICE	52
Apêndice 1. Ficha de coleta de dados para avaliação clínica.....	52

SIGLAS E ABREVIATURAS

AOS:	Apneia Obstrutiva do Sono
ATS:	Sociedade Americana do Tórax
Bd:	Broncodilatador
CAT:	Teste de avaliação da DPOC
CVF:	Capacidade Vital Forçada
IMC:	Índice de Massa Corporal
DPOC:	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EMG:	Eletromiografia
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE:	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IMC:	Índice de Massa Corporal
OMS:	Organização Mundial de Saúde
PaCO₂:	Pressão arterial parcial de CO ₂
PaO₂:	Pressão arterial parcial de O ₂
PAD:	Pressão Arterial Diastólica
PAM:	Pressão Arterial Média
PAPs:	Pressão Sistólica da Arteria Pulmonar
PetCO₂:	Pressão expiratória final de CO
PP:	Parede posterior
REM:	Movimento Rápido dos Olhos
SAOS:	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SBPT:	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisologia
SIV:	Septo Intraventricular
TC6min:	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTS:	Tempo total de sono.
VD:	Ventrículo Direito
VE:	Ventrículo Esquerdo
VEF1:	Volume de Expiração Forçada no Primeiro segundo

1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) se caracteriza pela limitação progressiva do fluxo aéreo e pode ser ou não acompanhada por hiper-reatividade das vias aéreas (CELLI et al., 2015). É causada pela inflamação crônica dos brônquios (bronquite crônica) e/ou destruição enfisematosa do leito capilar pulmonar (KENT et al., 2011). Essa doença constitui-se uma das principais causas de morbidade e deficiências globais e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2007), mais de 210 milhões de pessoas no mundo apresentam DPOC, podendo se tornar, em 2020, a terceira maior causa de morte no mundo (VESTBO et al., 2013). No Brasil, estima-se que haja mais de 7 milhões de adultos acometidos (GIACOMELLI et al., 2014).

A DPOC causa alterações pulmonares e extrapulmonares que levam à diminuição da qualidade de vida do indivíduo, à redução da tolerância ao exercício, ao aumento do número de hospitalizações e ao risco de morbidades cardiovasculares. A hipoxemia crônica não corrigida está associada ao desenvolvimento dessas alterações, incluindo hipertensão pulmonar, policitemia secundária, inflamação sistêmica e disfunção do músculo esquelético. A medida que a função pulmonar se deteriora e a doença progride, aumenta-se o risco de hipóxia alveolar e consequente hipoxemia. Assim, a hipoxemia tecidual é uma peça chave nos processos mal adaptativos e comorbidades extrapulmonares que caracterizam essa doença (KENT et al., 2011).

Os distúrbios respiratórios do sono têm sido reconhecidos como potenciais comorbidades entre os pacientes com DPOC (GOLD, 2017). Os pacientes com DPOC relatam maior dificuldade de iniciar e manter o sono e também reclamam de sonolência diurna excessiva. Mais do que apenas o diagnóstico dessa doença, a presença de sintomas de DPOC, como a tosse ou a produção de escarro ou sibilância, está fortemente correlacionada com a dificuldade de dormir ou permanecer adormecido. Outras investigações confirmaram objetivamente a baixa qualidade do sono, com diminuição do tempo de sono total e diminuição da eficiência do sono (AGUSTI et al., 2011).

As anormalidades do sono mais significativas associadas à DPOC são a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e a dessaturação noturna do oxigênio sem SAOS. Mesmo sem qualquer contribuição da via aérea superior, vários estudos relataram que 27-70% dos pacientes com DPOC podem sofrer dessaturação de oxigênio à noite, particularmente durante o sono de Movimento Rápido dos Olhos (REM) (OWENS; MALHOTRA, 2010). Já a

prevalência de SAOS aumenta com a idade e está presente em cerca de 10% a 15% dos pacientes com DPOC (SOLER et al., 2015).

O sistema respiratório sofre alterações significativas no período do sono, mesmo em indivíduos saudáveis. Ocorre uma diminuição na sensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos (MARTINS et al., 2007), diminuição das contrações musculares dos músculos respiratórios acessórios, redução da relação de ventilação/perfusão e modificação da resistência do fluxo de ar. O resultado dessas alterações é a hipoventilação alveolar que está associada a fase de sono REM. Essas mudanças podem justificar o fato dos pacientes com DPOC poderem apresentar mais hipoxemia no período noturno do que durante o dia. Enquanto essas alterações do sono são clinicamente irrelevantes em pacientes saudáveis, podem levar a uma hipoxemia noturna significativa em portadores de DPOC (KENT et al., 2011). Durante o sono REM, é comum uma movimentação excitatória para respirar, coincidentemente há um aumento na eletromiografia (EMG) diafragmática e da atividade em muitos neurônios respiratórios medulares acima de níveis observados no sono não REM ou na vigília silenciosa. Além disso, nessa fase do sono, há entradas excitatórias tônicas e entradas inibitórias fásicas que explicam irregularidades no padrão de respiração, bem como a perda de excitação que contribui para hipotonia dos músculos da via aérea superior e consequente hipoxemia (DEMPSEY et al., 2010).

A cronicidade dessa hipoxemia durante o sono desencadeia mecanismos que contribuem para a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), através da inflamação sistêmica, liberação de radicais de oxigênio e ativação do sistema nervoso simpático. A HVE merece atenção devido aos prejuízos causados nos pacientes portadores dessa condição, como por exemplo: arritmias, redução da perfusão coronariana e eventos tromboembólicos (SHORT et al., 2015). Além disso, segundo Short (2015), a presença de HVE está estritamente associada com um significativo aumento de 38% na mortalidade de pacientes com DPOC. O diagnóstico da HVE pode ser feito através do ecocardiograma, que é o exame mais utilizado para calcular o índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) (NAPOLI et al., 2016), uma vez que esse método possui uma boa especificidade e sensibilidade (ROCHA et al., 2016).

Para a análise da massa do VE, utiliza-se os seguintes parâmetros: medidas da espessura diastólica da parede, do septo e da parede posterior e as dimensões da cavidade do VE (PÓVOA; SOUZA, 2008). Essas medidas são comumente realizadas no final da diástole e da sístole para posterior análise da função global do VE e a partir delas, tem-se uma boa correlação com a massa cardíaca (LANG et al., 2015). Após o cálculo da massa, deve-se

normalizar esses valores para a superfície corpórea ou altura do indivíduo, sendo a altura importante principalmente em pessoas obesas (PÓVOA; SOUZA, 2008).

A hipertrofia do VE pode ser excêntrica, concêntrica ou fisiológica. A excêntrica é caracterizada pelo aumento do volume do VE e um pequeno aumento da espessura para normalizar o efeito sistólico da parede. Já a concêntrica, em resposta ao aumento de estresse na parede, tem um aumento significativo da espessura das paredes, diminuindo o volume da cavidade. A forma fisiológica é comum em atletas de alta performance, correspondendo a um aumento proporcional das paredes e dimensões cavitárias. Na maioria desses casos, a HVE possui espessamento do septo intraventricular (SIV) e da parede posterior (PP) de maneira proporcional (FILHO, 2012).

As anormalidades provocadas por hipoxemia leve à severa no ventrículo direito já estão bem descritas na literatura (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2005), mas a relação da doença respiratória crônica e alterações do ventrículo esquerdo ainda não estão bem estabelecidas (PORTILLO et al., 2015). A hipoxemia severa leva ao comprometimento dos mecanismos aeróbicos de produção de energia com consequências nocivas para todo o organismo, em especial para o sistema cardiovascular e para o cérebro (CELLI et al., 2015), mas poucos estudos abordaram o efeito da hipoxemia leve em desfechos clínicos cardiovasculares no paciente portador de DPOC (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2005).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é verificar, em pacientes com DPOC, a associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e hipoxemia noturna significativa. Já que é importante a identificação precoce e consequente tratamento antes do início de sintomas poderia ter grande impacto na prevenção de complicações cardiovasculares nesses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Doenças do Sono e DPOC

A DPOC é uma doença definida pelo desenvolvimento progressivo da limitação ao fluxo de ar, decorrente da exposição a vários fatores como a inalação de partículas nocivas e gases tóxicos, associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a esta exposição (LOIVOS, 2009). A doença é evitável, tratável e pode apresentar alguns efeitos extrapulmonares que contribuem para a gravidade de cada paciente individualmente. Seu componente pulmonar é caracterizado pela limitação do fluxo de ar, que não é totalmente reversível (OWENS; MALHOTRA, 2010).

Essa doença é resultado de uma complexa interação entre fatores de riscos clínicos e genéticos. Dentre os fatores de risco, destaca-se o tabagismo como principal, presente em até 80% dos indivíduos que desenvolvem a doença (LOIVOS, 2009). Além do tabagismo, destaca-se como fatores de risco externos a poeira ocupacional, os irritantes químicos, a fumaça da lenha, infecções respiratórias na infância e condições socioeconômicas. Como fatores individuais, destacam-se a deficiência de alfa-1 antitripsina, deficiência de glutatona transferase, alfa-1 antiqumiotripsina, a desnutrição e a prematuridade (SBPT, 2004).

A DPOC tem sido responsável por provocar 3 milhões de mortes a cada ano (5% de todas as causas de morte) e com estimativa de morte progressiva (RABAHI, 2013). A existência dessa doença pode estar associada com o aumento de algumas comorbidades, como o infarto agudo do miocárdio, angina, osteoporose, infecção respiratória, fraturas ósseas, depressão, diabetes, distúrbios do sono, anemia e glaucoma (LOIVOS, 2009).

Durante o sono, a fisiologia respiratória apresenta aspectos distintos em relação a vigília. São alteradas durante o sono o controle respiratório, a fisiologia neuromuscular e a resistência das vias aéreas. Em relação a essas alterações, os portadores de DPOC apresentam episódios de hipoxemia durante o sono REM decorrentes da diminuição da capacidade residual funcional devido à atonia dos músculos intercostais. Outros mecanismos são a diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia, a desproporção ventilação/perfusão que altera a dessaturação noturna, tornando-a mais significativa, gerando diminuição na pressão arterial parcial de O_2 (PaO_2), tendo concomitante um aumento na pressão expiratória final de CO_2 ($PetCO_2$) (KRIEGER, 2005).

Dessa forma, a DPOC repercute de maneira negativa na qualidade de vida de seu portador, levando a alterações não somente pulmonares, mas também, fadiga e perturbações do sono. Essas perturbações provocadas durante o sono não ocorrem apenas pelas alterações

pulmonares, mas também por sintomas como tosse, dispneia, dor, secreções brônquicas e alguns fármacos. Dentre essas perturbações, os pacientes com DPOC podem apresentar frequentes despertares e micro-despertares, diminuição do sono profundo e do tempo total de sono (BOTELHO, 2010).

2.2. Hipertrofia Ventricular Esquerda

A hipertrofia cardíaca é caracterizada pelo aumento da massa cardíaca, que acontece por uma hipertrofia dos miócitos (LORELL; CARABELLO, 2000). As células aumentam de tamanho por um mecanismo adaptativo que culmina em sua remodelação estrutural com o crescimento de seu diâmetro transversal apresentando núcleos volumosos e hiper cromáticos, além do aumento de suas mitocôndrias e maior capacidade contrátil das miofibrilas (ABBAS, 2010).

Essa hipertrofia pode ser consequência da sobrecarga de volume sanguíneo ou do aumento da pressão arterial (LORELL; CARABELLO, 2000). Sendo esta uma resposta aos estímulos hemodinâmicos e neuro-humorais, que tem como objetivo aumentar a função da bomba cardíaca (CARREÑO et al., 2006). Esse processo pode ser classificado em dois tipos: hipertrofia concêntrica, que é causada pelo aumento de pressão com deposição de novos sarcômeros e crescimento da espessura da parede sem a ampliação do raio da câmara cardíaca, e hipertrofia excêntrica, precipitada pelo aumento de volume e caracterizada pela dilatação da parede cardíaca por meio da adição de sarcômeros em série (GUPTA et al., 2014).

O estímulo hemodinâmico causa estiramento dos cardiomiócitos, que irá resultar em uma série de ativações intracelulares como alteração do funcionamento dos canais iônicos do sarcolema, estimulação das proteínas quinases ativadoras mitogênicas, indução da transcrição de genes associados à hipertrofia, liberação de fatores autócrinos e parácrinos que darão início a uma cascata de eventos encarregados pelo crescimento hipertrófico cardíaco (GARCIA; INCERPI, 2008).

No que diz respeito ao estímulo neuro-humoral, vários são os hormônios relacionados com a hipertrofia cardíaca, entre estes, faz-se importante elucidar os pertencentes ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. A angiotensina II modula o desenvolvimento hipertrófico cardíaco, enquanto a renina relaciona-se com o grau de hipertrofia e a aldosterona interfere na regulação metabólica e de crescimento dos fibroblastos cardíacos. Além disso, outros hormônios podem estar envolvidos na fisiopatologia da hipertrofia cardíaca, como fator de

crescimento insulina-like e insulina, esta última, provoca um aumento do cálcio intracelular e estimula a síntese de miosina e actina pelo miocárdio (PIMENTA, 2008).

Além dos altos níveis de pressão arterial, outros fatores também podem contribuir com a HVE, entre eles, pode-se citar: diabetes, sexo, consumo excessivo de sal, raça, obesidade, sistema simpático e estimulação pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. O início desse processo pode ser considerado compensatório, contudo, com o tempo a HVE pode levar a uma série de complicações, como por exemplo, a insuficiência cardíaca, tornando-a um fator independente de morbimortalidade cardiovascular (MATOS-SOUZA et al., 2008).

De acordo com o autor supracitado, a HVE causa disfunção miocárdica por meio de alguns mecanismos: redução no suprimento de oxigênio e nutrientes dos cardiomiócitos, desenvolvimento desordenado de fibrose ao redor dos miócitos e degradação da matriz extracelular. Esses têm como consequência o comprometimento da função contrátil e de relaxamento do ventrículo esquerdo, que podem levar a insuficiência cardíaca.

Atualmente, o diagnóstico de HVE está pautado no exame ecocardiográfico, e os dados obtidos com este são interpretados de acordo com sexo, peso e massa corporal para que seja determinada a HVE (LORELL; CARABELLO, 2000). A massa do VE é calculada pelo valor da massa, em gramas, dividida pela área de superfície corpórea, em metros quadrados (FILHO, 2012). De acordo com a II Diretriz Brasileira de Cardiopatia Grave da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2006), considera-se hipertrofia ventricular esquerda a massa acima de 163g/m^2 em homens e 121g/m^2 em mulheres. Para a verificar a presença de hipertrofia do VE, além da massa podem ser utilizados os seguintes parâmetros: medidas da espessura diastólica das paredes, do septo e da parede posterior e as dimensões da cavidade do VE (PÓVOA; SOUZA, 2008).

2.3. Doença Cardíaca Esquerda e DPOC

A relação anatômica e funcional existente entre o coração e o pulmão é tão próxima que a disfunção de um pode ter consequências no outro. Entre esses órgãos, há interações neurológicas, humorais e mecânicas, resultando em uma associação complexa entre doenças cardiovasculares e DPOC. Essa associação pode interferir em uma série de fatores biológicos (hipoxemia, disfunção endotelial, aumento da atividade plaquetária, rigidez arterial), mecânico/funcionais (diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo, enfisema, hiperinsuflação), neuro-humorais (excesso de atividade nervosa simpática)

genéticos (polimorfismo das metaloproteinasas, encurtamento dos telômeros) (PORTILLO; ABAD-CAPA; RUIZ-MANZANO, 2015).

A alteração cardíaca relacionada com DPOC têm sido a disfunção do ventrículo direito. Embora, atualmente, já foram reportadas alterações do ventrículo esquerdo, as quais influenciam em algumas variáveis clínicas e funcionais da DPOC. Vários são os mecanismos relacionados a essa associação. Pacientes com DPOC podem apresentar hipóxia constante (nos casos de insuficiência respiratória crônica) ou intermitente (durante exercício, exacerbações ou sono). A hipóxia pode produzir alterações no relaxamento e contração do ventrículo através das mudanças no metabolismo celular do cardiomiócito (PORTILLO; ABAD-CAPA; RUIZ-MANZANO, 2015).

Outros mecanismos de hipertrofia ventricular esquerda decorrente da DPOC já elucidados são: sobrecarga do ventrículo direito, causando sobrecarga do ventrículo esquerdo (justificada pela interdependência destes, provocada a partir do abaulamento do septo que compartilham) e a dificuldade do enchimento ventricular esquerdo causada pelo aumento do volume dos lobos inferiores (hiperinsuflação) (MANDAL et al., 2017).

Em doenças obstrutivas pulmonares, como a DPOC, ocorre hiperinsuflação pulmonar, devido ao volume expiratório prejudicado. Esse acúmulo de ar nos alvéolos provoca um aumento da pressão negativa como uma tentativa de uma inspiração eficaz. Esse aumento da pressão negativa resulta em aumento das pressões próxima ao coração e de enchimento ventricular (transmural), aumentando o estresse na parede do ventrículo esquerdo, o que resulta em hipertrofia ventricular. Na obstrução brônquica há diminuição transitória do volume sanguíneo do ventrículo esquerdo e da frequência cardíaca que, junto à estimulação dos receptores carotídeos (pela dessaturação arterial de oxigênio, hipercapnia e oscilação da pressão intratorácica), resulta em ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SMITH et al., 2013).

Estudos evidenciaram que a coexistência de DPOC e doença cardiovascular aumenta a mortalidade desses pacientes, comparado aos indivíduos que possuem somente doença cardíaca (TESTA et al., 2017). A doença cardiovascular também aumenta a morbidade dos pacientes com DPOC, sendo esta uma das mais importantes causas de hospitalizações, evidenciando que essa associação de enfermidades causa 50% das internações nesses indivíduos (MANDAL et al., 2017).

Segundo Schettino et al (2013), metade dos pacientes com DPOC apresentam doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão arterial sistêmica, estando a

doença pulmonar também associada a um maior risco de arritmias, que podem ser corrigidas com oxigenoterapia, fato que sugere a importância da hipoxemia nessa anormalidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Verificar, em pacientes com DPOC e hipoxemia diurna leve, a associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e hipoxemia noturna significativa.

3.2. Objetivos Específicos

- Identificar pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve, a partir da avaliação clínica por anamnese e exame físico;
- Verificar o nível de dispneia pelo questionário do Medical Research Council, o comprometimento da saúde da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica pelo COPD Assessment Test – CAT, o nível socioeconômico nos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve;
- Realizar avaliação funcional e radiológica dos portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve através de espirometria, teste de caminhada de 6 minutos, radiografia de tórax, gasometria e através da polissonografia;
- Avaliar os parâmetros ecocardiográficos de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve diurna, identificando anormalidades na estrutura (hipertrofia) do ventrículo esquerdo.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho Geral do Estudo e Aspectos Éticos

O presente trabalho é um subprojeto da pesquisa “Associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): Um Estudo de Caso-controle”, realizado de acordo com as boas práticas clínicas e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Goiânia, sob o protocolo nº 198.344 / 2013 (Anexo 1). A pesquisa principal realizou, inicialmente, um estudo transversal para estimar a prevalência de apneia obstrutiva do sono e de hipoxemia noturna, seguido de um estudo caso-controle, comparando os pacientes portadores de depressão maior e DPOC (casos) com os pacientes portadores de DPOC sem depressão maior (controles) em uma população ambulatorial de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve. Este trabalho avalia os dados colhidos em um estudo transversal da amostra inicial de pacientes portadores de DPOC e hipoxemia leve.

4.2. Local do Estudo

O estudo da pesquisa principal foi conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE, um ambulatório especializado no atendimento de doenças pulmonares, em Goiânia, Goiás, cidade com uma prevalência estimada de pacientes com DPOC de 16% (NASCIMENTO et al., 2007).

4.3. Critérios de inclusão e exclusão: seleção dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve para o estudo transversal.

Indivíduos portadores de DPOC que não estavam em oxigenoterapia domiciliar, clinicamente estáveis, com 40 anos ou mais, admitidos entre 1º de abril e 31 de setembro de 2013 no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE, foram considerados elegíveis e convidados a participar do estudo. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2) informado, uma oximetria foi realizada para incluir somente os pacientes portadores de hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio $\geq 90\%$ a $\leq 94\%$). Os pacientes, subsequentemente, realizaram avaliação clínica (anamnese e exame físico) (Apêndice 1), responderam a questionários validados de dispneia do Medical Research Council (BESTALL, et al., 1999), comprometimento da saúde da DPOC (COPD Assessment Test - CAT) (JONES

et al., 2009) e nível sócio-econômico (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2009) (Anexos 3, 4 e 5), e realizaram espirometria, teste de caminhada de 6 minutos, exame de polissonografia, ecocardiograma, gasometria arterial e radiografia de tórax.

Os critérios de exclusão do estudo de corte transversal foram: gravidez, infarto do miocárdio recente (há menos de três meses), antecedentes médicos de asma ou qualquer outra doença pulmonar concomitante, história de diagnóstico de câncer, presença de insuficiência renal ou a realização de diálise, presença de diabetes insulino-dependente, a presença de $PaO_2 < 60$ mmHg em repouso, presença de evidência radiográfica de qualquer anormalidade significativa não atribuível a DPOC e a incapacidade de entender ou completar todos os questionários, testes e entrevistas.

4.4 Parâmetros de análise do presente estudo: avaliação pelos exames de função pulmonar, oximetria, gasometria e polissonografia.

A espirometria foi realizada por técnico habilitado e com certificação pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e avaliada por médico pneumologista. Foram obedecidos os critérios estabelecidos pela SBPT e Sociedade Americana do Tórax (ATS) quanto a padronização do procedimento de realização das manobras, a aceitabilidade e a reprodutibilidade das curvas. A prova broncodilatadora foi realizada com aerosol dosimetrado utilizando 400 mcg de salbutamol divididos em 4 jatos de 100 mcg cada, e a repetição do teste após o broncodilatador ocorreu depois de 15 minutos. A técnica do procedimento, as contraindicações para realização de espirometria e o uso da tabela de referência para população brasileira seguiram as orientações da SBPT. A gasometria foi processada com o gasômetro Cobas b 121 (Roche) e a oximetria com o oxímetro de pulso NONIN GO2 Achieve (Minnesota, USA). Ambos procedimentos foram realizados em posição sentada com paciente em repouso por pelo menos 10 minutos.

A polissonografia foi realizada com Alice 5 Diagnostic Sleep System (Murrysville, PA, EUA), em um laboratório do sono. As gravações foram interpretadas e os estágios do sono foram determinados de acordo com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono. Apneia foi definida como a cessação de fluxo de ar ≥ 10 s e hipopneia foi considerada presente quando ocorria pelo menos uma de três condições: redução do fluxo de ar $> 50\%$, redução de fluxo de ar $< 50\%$ com queda na saturação $> 3\%$, ou redução de fluxo de ar $< 50\%$ com evidência de despertar pelo eletroencefalograma. A apneia obstrutiva do sono foi considerada presente quando o índice de apneia-hipopneia era ≥ 15 e a hipoxemia noturna

foi definida como a presença na polissonografia de uma saturação de oxigênio <90% durante pelo menos 5 minutos, apresentando um nadir (ponto mais baixo) $\leq 85\%$ (TORALDO et al., 2005).

Na avaliação clínica, o instrumento de coleta de dados foi desenvolvido especificamente para a pesquisa, de forma a conter os dados necessários para a caracterização clínica do paciente portador de DPOC (Apêndice 1). Os indivíduos com DPOC foram classificados segundo os critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease de 2014, avaliando sintomas respiratórios crônicos, história de exposição a fatores de risco para a doença e uma relação VEF1/CVF < 70 após broncodilatador na espirometria. A estabilidade clínica foi definida como a ausência de exacerbação do DPOC nas quatro semanas anteriores (BURGE; WEDZICHA, 2003).

Todos os indivíduos foram categorizados em relação ao tabagismo como: tabagistas (indivíduos atualmente fumando diariamente ou menos que diariamente), ex-tabagistas (indivíduos que no passado fumaram pelo menos 100 cigarros ou 5 maços e que não são tabagistas) e não tabagistas (indivíduos que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros ou 5 maços no passado) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1994).

A medida da pressão arterial sistêmica dos participantes foi realizada com o indivíduo na posição sentada, com membro superior esquerdo ao nível do coração, após repouso de no mínimo 5 minutos utilizando-se as técnicas palpatória e auscultatória (PORTO; LEMOS, 2014).

4.5. Índice de Massa Corporal

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi utilizado para calcular o indicador de gordura corporal de um indivíduo. O IMC dos pacientes participantes do presente estudo foi calculado a partir da divisão da massa corporal do indivíduo em quilogramas pela altura ao quadrado em metros. Para sua classificação, seguiram-se os seguintes parâmetros, de acordo com a OMS (2018):

Abaixo do peso – IMC menor que 18,50

Peso normal – IMC entre 18,50 e 24,99

Sobrepeso – IMC entre 25,00 e 29,99

Obesidade grau I – IMC entre 30,00 e 34,99

Obesidade grau II – IMC entre 35,00 e 39,99

Obesidade grau III – IMC igual ou maior que 40,00

4.6. Ecocardiograma

Os exames ecocardiográficos foram realizados por médico capacitado, o qual analisou os seguintes parâmetros: diâmetro atrial esquerdo (mm), diâmetro ventricular direito (mm), diâmetro ventricular esquerdo diastólico (mm), diâmetro ventricular esquerdo sistólico (mm), espessura diastólica do septo interventricular (mm), espessura diastólica da parede posterior do VE (mm), relação volume/massa, relação átrio esquerdo/aorta, massa ventricular esquerda (g), fração de ejeção do VE (%), razão massa VE/superfície corporal (g/m^2), encurtamento da cavidade do VE (%), razão da espessura do septo/parede posterior de VE, volume diastólico final do VE (ml), volume sistólico do VE (ml), volume sistólico final do VE (ml), disfunção sistólica do VE, disfunção diastólica do VE.

4.7. Coleta de Dados e Equipe de Pesquisa

Os dados foram coletados à medida que os indivíduos eram admitidos no Centro de Pesquisa Clínica e realizavam as avaliações. Estes dados foram tabulados em um arquivo eletrônico (Microsoft Excel, 2007) para posterior transferência para o banco de dados do programa Stata versão 13.1 (StataCorp, Texas, EUA).

A equipe de pesquisa para a coleta de dados do estudo transversal era composta por sete indivíduos distintos: um pesquisador médico responsável pela seleção e avaliação clínica, quatro pesquisadores responsáveis pela realização dos exames e dois pesquisadores supervisores médicos que recebiam relatórios mensais das atividades de pesquisa.

4.8. Cálculo do tamanho amostral para estudo da hipertrofia ventricular e análise estatística.

Para calcular o tamanho da amostra, foi utilizado o Teste t para determinar se a espessura da parede ínfero-septal do ventrículo esquerdo, uma variável contínua que define presença de hipertrofia ventricular esquerda, difere significativamente entre os grupos de pacientes portadores de DPOC com e sem hipoxemia noturna significativa. Calculou-se a amostra para ser capaz de detectar uma diferença de 15% ou mais na espessura da parede ínfero-septal do ventrículo esquerdo. Um estudo prévio relatou que a média e o desvio padrão espessura da parede ínfero-septal do ventrículo esquerdo em um grupo de pacientes

portadores de DPOC foi $11 \pm 1,9$. Para α (bicaudal) = 0,05 e poder = 0,80 é necessário no mínimo 42 indivíduos portadores de DPOC.

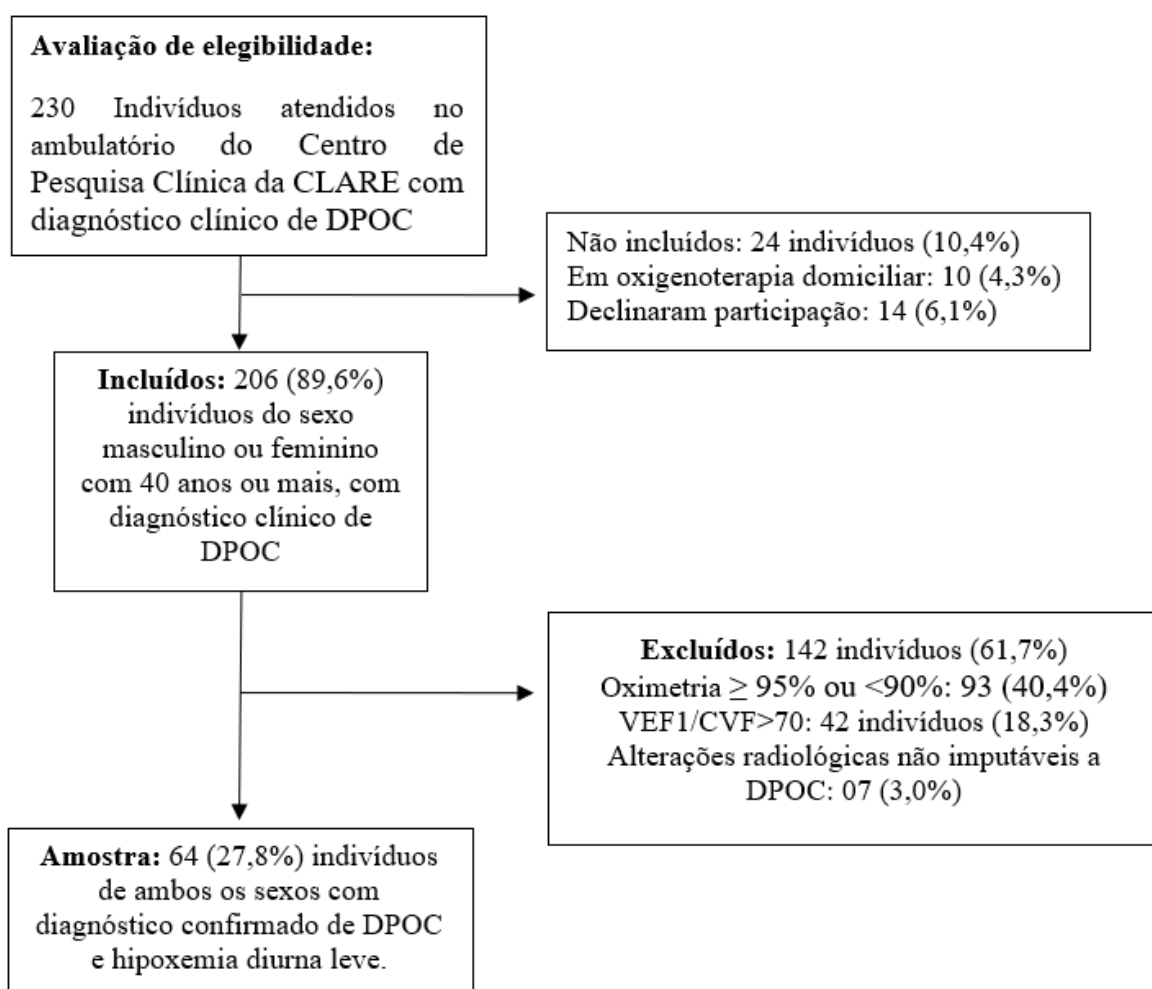
Os resultados foram analisados com o programa Stata versão 13.1 (StataCorp, Texas, EUA), utilizando 5% de nível de significância ($p < 0,05$). Teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritas utilizando média e desvio padrão, as quantitativas que não apresentavam distribuição normal foram descritas utilizando-se mediana e intervalo interquartil e as variáveis qualitativas foram descritas por meio de proporções.

O teste t foi utilizado para comparação das médias, o teste de Wilcoxon foi utilizado para comparações de medianas e para variáveis dicotômicas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A regressão linear foi selecionada para estimar a associação entre o tempo com saturação abaixo de 85% no sono REM e a espessura do septo interventricular.

5. RESULTADOS

No período do estudo, 230 pacientes com DPOC foram admitidos no ambulatório do Centro de Pesquisa Clínica da CLARE e avaliados para elegibilidade. Destes, 24 pacientes (10,4%) não foram incluídos devido a oxigenoterapia domiciliar ou por recusa a participar. Dos pacientes restantes, 93 pacientes (40,4%) foram excluídos por causa de oximetria $\geq 95\%$ ou $< 90\%$, e 42 pacientes (18,3%) foram excluídos devido a $VEF1/CVF > 70$. Sete pacientes (3,0%) foram excluídos devido à presença de evidência radiológica de alterações significativas não imputáveis à DPOC e a $PaO_2 < 60\text{mmHg}$. A **Figura 1** descreve o fluxo para seleção dos participantes.

Figura 1. Fluxo para seleção dos participantes.



A amostra do estudo compreendeu em sua maior parte de pacientes com DPOC de idade e doença avançada (GOLD D), com predominância do gênero masculino (56,3%), baixo nível sócio-econômico, Índice de Massa Corporal (IMC) normal, predominantemente ex-fumantes, hipertensos (57,8%) com doença controlada. Os grupos com e sem hipoxemia

noturna significativa eram diferentes somente em relação ao IMC, PaCO₂ e saturação de oxigênio. Não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hipoxemia noturna significativa considerando a pressão arterial ou porcentagem de hipertensos. O grupo com hipoxemia noturna significativa 17 indivíduos (26,6%) apresentava maior IMC, PaCO₂ e menor saturação de oxigênio (**Tabela 1**).

Havia mais indivíduos com AOS no grupo com hipoxemia noturna significativa e a saturação média na vigília e durante o sono eram significativamente mais baixas nesse grupo (**Tabela 2**).

A relação volume massa era significativamente menor no grupo com hipoxemia noturna significativa (relação $0,64 \pm 0,13$ versus $0,72 \pm 0,12$, $p=0,04$), a espessura diastólica do septo interventricular foi significativamente maior no grupo com hipoxemia noturna significativa ($9,7 \pm 0,92$ versus $9,1 \pm 0,90$ $p=0,03$) e a espessura diastólica da parede posterior do VE foi significativamente maior no grupo com hipoxemia noturna significativa ($9,7 \pm 1,0$ versus $8,9 \pm 1,0$, $p=0,01$) (**Tabela 3, Figuras 2 e 3**). O tempo com saturação abaixo de 85% no sono REM prediz significativamente a espessura do septo ($r^2=0,09$; $p=0,01$).

Tabela 1: Características dos pacientes portadores de DPOC e hipoxemia diurna leve atendidos na Clínica CLARE, Goiânia, Goiás, no período de estudo.

	Todos P0acientes n = 64	Com hipoxemia noturna significativa n = 17	Sem hipoxemia noturna significativa n = 47	p
Idade, anos	69,7 ± 8,8	69,4 ± 6,2	69,8 ± 9,6	0,85
Gênero masculino, n (%)	36 (56,3)	7 (41,2)	29 (61,7)	0,15
IMC, kg/m ²	25,1 ± 5,2	27,6 ± 6,6	24,2 ± 4,4	0,02*
Circunferência cervical, cm	36,6 ± 4,9	37,4 ± 5,9	36,3 ± 4,4	0,43
Escore socioeconômico	17 (14;24)†	16 (16;19)†	17 (14;25)†	0,72
Tabagismo (maços/ano)	47,5 (26;60)†	54 (26;60)†	39 (25;60)†	0,42
Tabagismo em atividade n (%)	17 (26,6)	5 (29,4)	12 (25,5)	
Ex-fumante n (%)	42 (65,6)	10 (58,8)	32 (68,1)	0,74
Nunca fumou n (%)	5 (7,8)	2 (11,8)	3 (6,4)	
PAS, mmHg	129,7 ± 18,3	128,2 ± 20,4	130,2 ± 17,6	0,70
PAD, mmHg	74,5 ± 8,3	77,1 ± 9,9	73,6 ± 7,6	0,15
PAM, mmHg	92,9 ± 10,5	94,1 ± 12,6	92,4 ± 9,5	0,57
Hipertensão, n (%)	37 (57,8)	11 (64,7)	26 (55,3)	0,50
DPOC GOLD A	6 (9,4)	1 (5,9)	5 (10,6)	
n (%) GOLD B	10 (15,6)	3 (17,7)	7 (14,9)	0,76
GOLD C	2 (3,1)	0 (0)	2 (4,3)	
GOLD D	46 (71,9)	13 (76,4)	33 (70,2)	
VEF1 pós-Bd (litros)	1,29 ± 0,6	1,21 ± 0,5	1,32 ± 0,6	0,51
VEF1 pós-Bd (%)	50,2 ± 18,6	49,6 ± 17,9	50,4 ± 19,0	0,87
VEF1/CVF pós-Bd (%)	51,3 ± 12,1	55,7 ± 13,3	49,7 ± 11,4	0,08
PaO ₂ , mmHg	71,9 ± 9,8	68,1 ± 11,8	73,4 ± 8,7	0,06
PaCO ₂ , mmHg	35,1 ± 5,2	37,5 ± 5,7	34,2 ± 4,7	0,03*
Sat O ₂ , gasometria (%)	93,8 ± 2,1	92,9 ± 2,2	94,2 ± 1,9	0,02*
Hipertensão pulmonar, n (%)	3 (4,7)	1 (5,9)	2 (4,3)	
PAPs normal, n (%)	30 (46,9)	10 (58,8)	20 (42,6)	0,38
PAPs indeterminada, n (%)	31 (48,4)	6 (35,3)	25 (53,1)	
TC6min distância (% previsto)	92,2 (82,4;107,7)†	95,1 (88,7;107,8)†	89,1 (76,7;107,7)†	0,13
CAT (0-40)	17 ± 7,1	16 ± 6,1	17,3 ± 7,5	0,51

Os dados estão apresentados como média ± DP, n (%) or mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. CAT: Teste de Avaliação da DPOC, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão

arterial média; PAPs: pressão sistólica da artéria pulmonar. Hipertensão pulmonar: PAPs>40. PAP indeterminada: pacientes sem regurgitação tricúspide. TC6min: Teste de caminhada de 6 minutos.

Tabela 2: Parâmetros do sono dos pacientes portadores de DPOC e hipoxemia diurna leve atendidos na Clínica CLARE, Goiânia, Goiás, no período de estudo.

	Hipoxemia noturna		p
	Significativa		
	Sim n = 17	Não n = 47	
Escala de sonolência de Epworth	8,3 ± 4,2	7,5 ± 4,4	0,55
Tempo total na cama, min	432,4 ± 46,6	422,5 ± 52,6	0,49
Período de sono, min	404,8 ± 41,4	386,8 ± 42,8	0,17
Vigília antes do sono, min	33,5 (17-40)†	30,5 (18-39)†	0,92
Vigília após o início do sono, min	38 (18-51)†	29,5 (17-38)†	0,46
Eficiência do sono	69,7 (63,7-79,4)†	70,6 (58,5-82,5)†	0,66
Latência para sono REM, min	152 (59-226,5)†	108,3 (67,5-152,5)†	0,48
Microdespertar/hora de TTS	20,4 (7-28,7)†	10,4 (6,1-19,8)†	0,21
Duração do sono REM, min	70,6 ± 20,6	54,3 ± 25,9	0,04*
Duração do sono não-REM, min	254,6 ± 46,4	237,8 ± 51,8	0,28
Estágio do sono I (% do TTS)	5,3 (3,3-6,5)†	5,7 (4,1-6,7)†	0,57
Estágio do sono II (% do TTS)	59,3 ± 11,1	59,4 ± 12,3	0,96
Estágio do sono III/IV (% do TTS)	15,3 ± 8,4	16,2 ± 9,0	0,70
Estágio REM (% do TTS)	20,1 ± 5,8	18,6 ± 8,4	0,49
Índice de apneia/hipopneia (TTS)	15,3 (10,2-30,5)†	5,9 (3,2-9,8)†	0,0002*
Presença de AOS (%) (AIH _≥ 15)	9 (64,3)	5 (35,7)	0,0001*
Saturação média, vigília (%)	92 (90-93)†	94 (93-95)†	0,0002*
Saturação média sono (%) (TTS)	91 (89-92)†	94 (92-95)†	0,0001*
Saturação média sono (%) (REM)	88 (85-89)†	93 (91-94)†	<0,00001*
Saturação média sono (%) (n-REM)	91 (88-92)†	93,5 (91-95)†	0,001*
Saturação mínima sono (%) (TTS)	73 (72-77)†	87 (83-91)†	<0,00001*

Os dados estão apresentados como média±DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. TTS: tempo total de sono. AOS: apneia obstrutiva do sono. *Diferença estatisticamente significativa.

Tabela 3: Variáveis ecocardiográficas dos pacientes portadores de DPOC e hipoxemia diurna leve atendidos na Clínica CLARE, Goiânia, Goiás, no período de estudo.

	Hipoxemia noturna		p
	significativa		
	Sim n = 17	Não n = 47	
Diâmetro atrial esquerdo (mm)	33,8 ± 3,7	32,1 ± 3,8	0,13
Diâmetro ventricular direito (mm)	21 (20-21)†	21 (20-21)†	0,14
Diâmetro ventricular esquerdo diastólico (mm)	46 (40-51)†	46 (42-50)†	0,73
Diâmetro ventricular esquerdo sistólico (mm)	27 (26-30)†	29 (25-31)†	0,70
Espessura diastólica do septo interventricular (mm)	9,7 ± 0,92	9,1 ± 0,90	0,03*
Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm)	9,7 ± 1,0	8,9 ± 1,0	0,01*
Relação volume/massa	0,64 ± 0,13	0,72 ± 0,12	0,04*
Relação átrio esquerdo/aorta	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,16
Massa ventricular esquerda (g)	154,3 ± 39,4	143,8 ± 39,3	0,35
Fração de ejeção do VE (%)	70 (64-74)†	69 (65-72)†	0,33
Razão massa VE/superfície corporal (g/m ²)	91,2 (69,5-101,2)†	81,3 (69,4-106,3)†	0,80
Encurtamento da cavidade do VE (%)	40 (35-43)†	39 (36-41)†	0,64
Razão da espessura do septo/parede posterior de VE	1 (1-1)†	1 (1-1,1)†	0,42
Volume diastólico final do VE (ml)	97 (70-124)†	97 (79-118)†	0,73
Volume sistólico do VE (ml)	68,1 ± 20,7	67,7 ± 20,1	0,95
Volume sistólico final do VE (ml)	27 (25-35)†	32 (22-38)†	0,70
Disfunção sistólica do VE, n (%)	0 (0)	2 (4,3)	0,54
Disfunção diastólica do VE, n (%)	14 (82,4)	32 (68,1)	0,21

Os dados estão apresentados como média±DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. VE: ventrículo esquerdo. *Diferença estatisticamente significativa.

Figura 2: Relação volume/massa dos pacientes portadores de DPOC e hipoxemia diurna leve atendidos na Clínica CLARE, Goiânia, Goiás, no período de estudo.

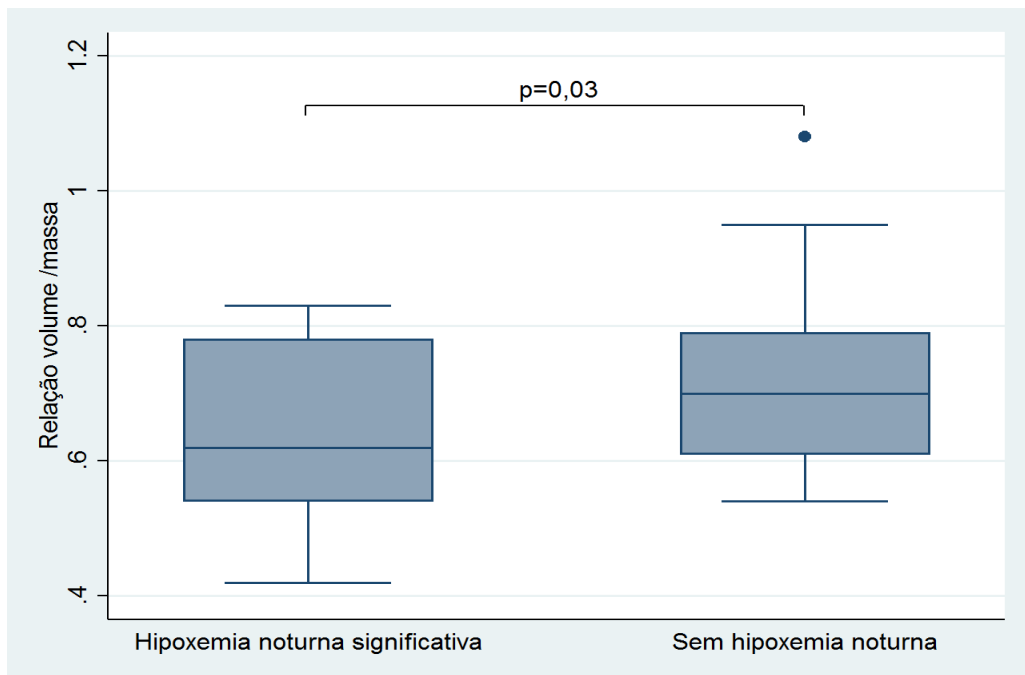
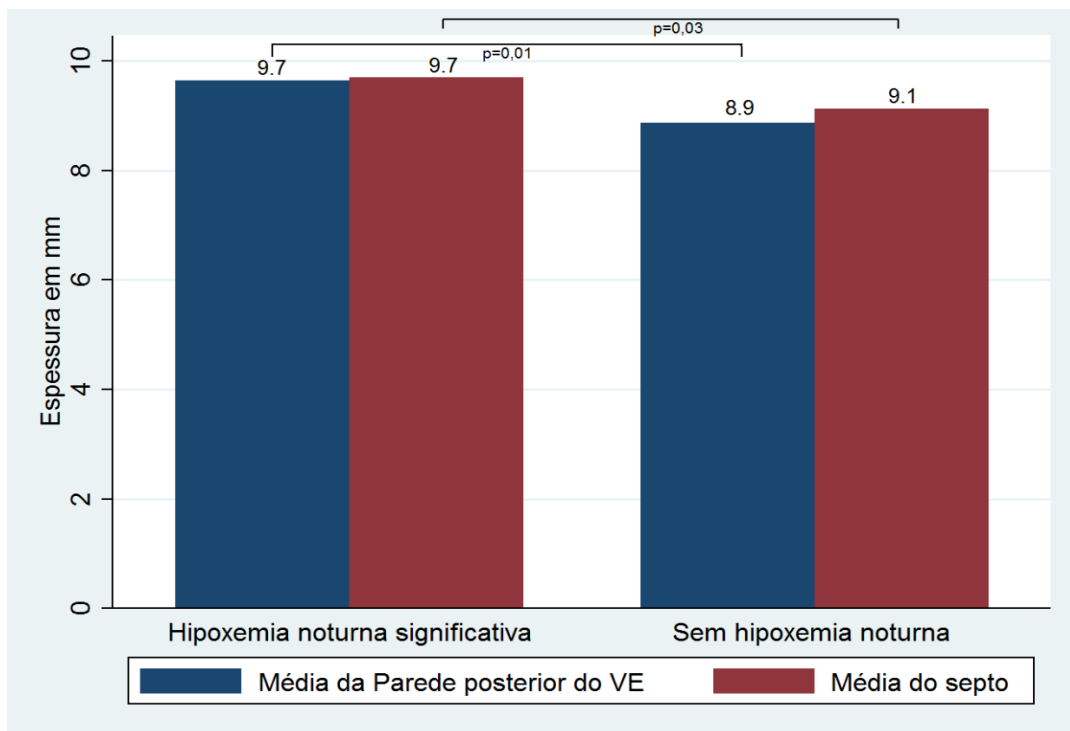


Figura 3. Média da parede posterior do VE e do septo interventricular dos pacientes portadores de DPOC e hipoxemia diurna leve atendidos na Clínica CLARE, Goiânia, Goiás, no período de estudo.



6. DISCUSSÃO

A amostra de indivíduos portadores de DPOC do presente estudo apresentou características representativas desses pacientes no Brasil. Que vão ao encontro dos dados publicados pelo estudo PLATINO, no Brasil, ao qual 18% dos homens e 14% das mulheres eram portadores de DPOC (MENEZES et al., 2005). Dessa forma, tanto no estudo realizado por Muller et al. (2008), que estudou os efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com DPOC sem a síndrome da apneia obstrutiva do sono, em que o sexo masculino correspondeu a 71,4% do total, quanto no presente estudo, em que a amostra do sexo masculino correspondeu a 56,3%, houve predominância do gênero masculino.

O mesmo foi observado em relação ao nível sócio-econômico da amostra. Tando (2016), afirma que baixas condições socioeconômicas são um fator de risco para DPOC. Da mesma forma, Prescott, Lange e Vestbo (1999), reforça que o impacto negativo do status socioeconômico sobre a função pulmonar dos pacientes com DPOC só é menor que o impacto do tabagismo. No escore socioeconômico utilizado na presente pesquisa os pacientes com hipoxemia noturna significativa atingiram 16 pontos e os sem hipoxemia noturna significativa, 17, ambos na classe C2 (renda familiar média de 726 reais), reforçando a influência do status socioeconômico na DPOC.

Observou-se hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 57% dos indivíduos avaliados. Ela foi considerada a comorbidade mais frequente nos pacientes portadores de DPOC, tanto na pesquisa de Valdemeri (2015) quanto na de Costa (2017), afetando 62,5% dos participantes no primeiro estudo e 42,2% no segundo. Verificou-se também que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hipoxemia noturna significativa em relação ao nível de pressão arterial e em relação a prevalência de hipertensos. Dessa forma, no presente estudo, a hipertrofia do VE encontrada no grupo com hipoxemia noturna não foi devido ao controle inadequado da pressão arterial ou a maior quantidade de hipertensos no grupo com hipoxemia noturna significativa, pois a hipertensão arterial é fator de risco bem estabelecido para hipertrofia ventricular esquerda (STANTON; DUNN, 2017).

A amostra em estudo apresentava IMC normal, entretanto, a média de IMC do grupo com hipoxemia noturna significativa foi maior que no grupo sem a anormalidade do sono (27,6 kg/m² versus 24,2 kg/m²). Isso também foi observado no estudo Chaouat et al (1997), o qual verificou associação entre IMC elevado e dessaturação noturna. Pujante (2013) encontrou uma alta prevalência (76,2%) de AOS em pacientes com obesidade mórbida, assim como uma alta prevalência (78,6%) de alterações da massa do VE em obesos mórbidos

acometidos pela AOS. Em outros estudos, Avelar et al. (2007), Mirzaaghazadeh et al. (2014), Papachatzakis et al. (2018), Gupta et al. (2014), a maior parte dos pacientes com AOS tinham IMC e circunferência da cintura significativamente maior, uma vez que a obesidade é um importante fator de risco para AOS e a AOS produz hipoxemia noturna (DEMPSEY et al., 2010).

No entanto a AOS não é a causa exclusiva de hipoxemia noturna significativa, que pode ser também ocasionada pela própria DPOC, por diminuição da capacidade residual funcional devido à hipotonia dos músculos intercostais, diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia e por piora da desproporção ventilação/perfusão no período noturno (KRIEGER, 2005). No presente trabalho, a AOS se mostrou presente em 64,3% dos pacientes com hipoxemia noturna significativa e em 35,7% dos pacientes sem hipoxemia noturna significativa. Segundo Senaratna (2017), na população geral, a prevalência varia de 9 a 38% e no estudo de Tufik (2010), o índice de AOS encontrado foi de 32,8%, que se assemelhou ao encontrado na amostra sem hipoxemia. O que mostra que a prevalência da AOS na população geral e em pacientes com DPOC sem hipoxemia noturna se mantiveram muito próximos, enquanto que o excesso de AOS no grupo com hipoxemia justifica parcialmente a maior dessaturação noturna nesse grupo.

No estudo de Zanchet e Viegas (2006) verificou-se que 52% dos pacientes estudados (portadores de DPOC, sem apneia do sono e com hipoxemia leve em vigília) apresentaram dessaturação noturna. Isso foi visto no presente trabalho, uma vez que mesmo no grupo sem hipoxemia significativa a saturação mínima no sono foi baixa (87%). Outro achado semelhante foi a observação de que a gravidade da hipoxemia noturna está diretamente associada com níveis menores de dessaturação basais. A partir dos dados coletados, observou-se que a saturação média na vigília era significativamente mais baixa em indivíduos com hipoxemia noturna significativa (92% versus 94%) e isso se reproduziu durante o sono (88% versus 93% no sono REM). Desta forma, pode-se concluir que a presença de hipoxemia leve em vigília é fator preditivo de níveis menores de saturação média durante o sono, como demonstrado por Lewis et al. (2009).

Em relação aos valores diurnos de PaO₂ e PaCO₂, no estudo de Plywaczewski et al. (2000), notou-se que valores de PaO₂ inferiores a 65 mmHg combinados a valores de PaCO₂ acima de 45 mmHg foram os melhores indicadores de dessaturação noturna. O presente estudo encontrou resultados semelhantes. O grupo com hipoxemia noturna significativa

apresentava níveis de saturação significativamente menores (92,9% versus 94,2%) e de PaCO₂ maiores (37,5 versus 34,2) em relação ao grupo sem hipoxemia noturna significativa.

Segundo Mendes (2014), os estudos sobre a relação entre função pulmonar e remodelamento cardíaco em indivíduos hipertensos ainda são poucos. Segundo dados de Vonk-Noordegraaf et al. (2005), a massa do VE e seus parâmetros não aumentaram em nos grupos de DPOC. Porém, em estudos post-mortem (CALVERLY et al., 1992) mostrou-se que a hipertrofia esquerda e sua magnitude está bem correlacionada com a duração da sobrecarga de pressão do ventrículo direito (VD). Além disso, devido ao fenômeno de interdependência ventricular, as alterações estruturais do VD também alteram as estruturas do VE (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2005). O presente estudo traz importantes achados para reforçar essas evidências científicas a respeito das alterações de VE que podem ser produzidas por enfermidades respiratórias.

Três parâmetros relacionados a hipertrofia ventricular esquerda estavam alterados em um grupo de pacientes sofrendo hipoxemia significativa no período noturno (relação volume massa, espessura diastólica do septo interventricular e espessura diastólica da parede posterior do VE). Como explicado no estudo de Dempsey et al. (2010), a hipóxia severa induz aumentos na atividade nervosa simpática, inclusive na atividade nervosa simpática do sistema renal, ativando o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Essa estimulação do receptor mineralocorticoide induz não apenas inflamação, mas também estresse oxidativo, que leva à disfunção endotelial e remodelação vascular, mecanismos importantes na patogênese da hipertrofia cardíaca.

Esse estudo apresentou limitações. Como o tamanho da amostra é relativamente pequeno, 64 pacientes, o trabalho está passível de vieses, o que torna necessário maiores estudos para confirmar se achados dessa pesquisa podem ser utilizados na prática clínica. Além disso, o presente estudo apresenta outras limitações incluindo a exclusão de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia moderada e grave que pode ter introduzido um viés de seleção, pois pacientes, segundo a prática clínica diária, apresentam níveis diferentes de hipoxemia, variando de normoxemia a hipoxemia grave.

7. CONCLUSÃO

Foram analisadas características do ventrículo esquerdo em pacientes com hipoxemia noturna significativa com DPOC e hipoxemia diurna leve e encontrou-se dados que indicam hipertrofia do ventrículo esquerdo quando comparados com um grupo sem hipoxemia noturna significativa. Na literatura, os dados de estudos que relacionam a DPOC e a função cardíaca do ventrículo esquerdo são escassos e não são conclusivos. Dessa forma, como uma parcela significativa de portadores de DPOC apresenta hipoxemia noturna, os achados do presente estudo possuem implicações clínicas relevantes ao prognóstico desses pacientes. Uma vez que a HVE em sua fase não compensada pode resultar em disfunção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e, portanto, um importante fator de aumento da morbimortalidade cardiovascular. Deste modo, além da preocupação habitual do clínico em tratar as consequências hemodinâmicas da doença pulmonar no ventrículo direito, o trabalho mostra que, em um subgrupo de doentes (portadores de hipoxemia noturna significativa), é importante considerar se a enfermidade respiratória afeta o ventrículo esquerdo para evitar as complicações associadas à sua disfunção.

Como o presente estudo possui limitações em seu desenho (relativamente baixo tamanho amostral e de caráter transversal), é necessário a realização de novos estudos prospectivos com amostras maiores e que incluam participantes com diferentes gravidades de DPOC para confirmar os resultados encontrados e para verificar a aplicabilidade da avaliação desses parâmetros de hipertrofia ventricular esquerda na prática clínica diária.

8. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. et al. **Patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: **Associação Nacional de Empresas de Pesquisa**, 2009.

AGUSTI, A. et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. **EurRespir Rev.**; v. 20, p. 183-194, 2011.

AVELAR, E. et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity. **Hypertension**, v. 49, p. 34-39, 2007.

BESTALL, J.C. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 54, n. 7, p. 581-586, 1999.

BOTELHO, L. A. S. P. Doença pulmonar obstrutiva crônica e sono: impacto na qualidade de vida. **Arq. Med.**, v. 4, p. 167-170, 2010.

BURGE, S.; WEDZICHA, J. A. COPD exacerbations: definitions and classifications. **Eur. Respir. J.**, v. 41, p. 46-53, 2003.

CALVERLY P. M. A. et al. Clinicopathological correlations in cor pulmonale. **Thorax**, v. 47, p. 494-498, 1992.

CAMARGO, L. A.; PEREIRA, C. A. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, n. 5, p. 571-578, 2010.

CARREÑO, J.E. et al. Cardiac Hypertrophy: Molecular and Cellular Events. **Rev EspCardiol**, v. 59, n. 5, p. 473-486, 2006.

CELLI, B. R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 191, n. 7, p. 4-27, 2015.

CDC - Centers For Disease Control And Prevention. Cigarette smoking among adults-United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 43, n. 43, p. 801-803, 1994.

CHAOUAT, A. et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. **Eur Respir J.**, v. 10, p. 1730-1735, 1997.

COSTA, C. C.; et al. Perfil Demográfico e Clínico de Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sul do Brasil. **Ciencia y enfermaria XXIII**, v.1, p.25-33, 2017.

DEMPSEY, J.A. et al. Pathophysiology of sleep apnea. **PhysiolVer**, v. 90, p. 47–112, 2010.

DUTRA O.P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de cardiopatia grave. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, n. 2, p. 223-32, 2006.

FILHO, P.R.P.F. Padrões de Hipertrofia e Geometria do Ventrículo Esquerdo pela Ecocardiografia Transtorácica. **Rev. bras. ecocardiogr. imagem cardiovasc.**, v. 25, n. 2, p. 103-115, 2012.

GARCIA, J. A. D; INCERPI, E. K. Factors and Mechanisms Involved in Left Ventricular Hypertrophy and the Anti-Hypertrophic Role of Nitric Oxide. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 6, p. 443-450, 2008.

GIACOMELLI, I.L. et al. Pacientes portadores de DPOC hospitalizados: análise do tratamento prévio. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 3, p. 229-237, 2014.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals, 2017.

Disponível em: <<http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>>. Acessado em: 31 de outubro de 2017.

GUPTA, S.; DAS, B.; SEN, S. Cardiac hypertrophy: mechanisms and therapeutic opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 9, n. 6, p. 623-652, 2007.

GUPTA, S. S. et al. Correlation of BMI and oxygen saturation in stable COPD in Northern India. **Lung India**, v. 31, p. 29-34, 2014.

JONES, P. W., et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. **Eur. Respir. J.**, v. 34, n. 3, p. 648-654, 2009.

KENT, B. D.; MITCHELL, P. D.; MCNICHOLAS, W. T. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 6, p. 199-208, 2011.

KRIEGER, A. C. Perturbação respiratória durante o sono em doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 2, p. 162-172, 2005.

LANG, R. M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, p. 1-39, 2015.

LANGHAMMER, A.; JONES, R. Usefulness of the COPD assessment test (CAT) in primary care. **Prim. Care Respir. J.**, v. 22, n. 1, p. 8-9, 2013.

LEWIS, C.A. et al. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. **Thorax**, v.64, n.2, p.133-138, 2009.

LOIVOS, L.P. DPOC—definições e conceitos—as bases clínicas. **Pulmão RJ, Atualizações temáticas**, v. 1, n. 1, p. 34-37, 2009.

LORELL, B.H; CARABELLO, B.A. Left Ventricular Hypertrophy: Pathogenesis, Detection, and Prognosis. **Circulation**, v. 103, p. 470-479, 2000.

MANDAL, S. et al. Left Ventricular Function in COPD Patients – its Clinical and Echocardiographic Evaluation. **J. Evolution Med**, v. 6, n. 31, p. 2512-2517, 2017.

MARTINS, A.B; TUFIK, S; MOURA, S.M.G.P.T. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. **J. Bras. Pneumol.**, v. 33, n. 1, p. 93-100, 2007.

MATOS-SOUZAL, J.R; FRANCHINI, K.G; NADRUZ JUNIOR, W. Hipertrofia ventricular esquerda: o caminho para a insuficiência cardíaca. **Rev Bras Hipertens**, v. 15, n. 2, p. 71-74, 2008.

MENDES, P.R. A. FUNÇÃO PULMONAR E REMODELAMENTO VENTRICULAR ESQUERDO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS. 58f. Tese. 2014. (Mestrado) - Universidade de Campinas, Campinas, 2014.

MENEZES, A.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. **Lancet**, v. 366, n. 9500, p. 1875-81, 2005.

MIRZAAGHAZADEH, M. et al. The Relationship between Nocturnal Hypoxemia and Left Ventricular Ejection Fraction in Congestive Heart Failure Patients. **Hindawi Publishing Corporation Sleep Disorders**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

MUELLER, P.T.G. et al. Efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 8, p. 567-574, 2008.

NAPOLI, P.C.F. et al. Influência dos Critérios de Indexação da Massa do Ventrículo Esquerdo no Diagnóstico de Hipertrofia ao Ecocardiograma em Crianças com Insuficiência Renal Crônica. **Arq Bras Cardiol: Imagemcardiovasc**, v. 29, n. 2, p. 42-46, 2016.

NASCIMENTO, O. A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in Sao Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 7, p. 887-895, 2007.

OMS – Organização Mundial de Saúde, Índice de Massa Corporal, 2018. Disponível em:<http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>. Acessado em: 4 de maio de 2018.

OWENS, R.L.; MALHOTRA, A. Sleep-disordered breath in gand COPD: the overlap syndrome. **Respir Care**, v. 55, n. 10, p. 1333-44, 2010.

PAPACHATZAKIS, I. et al. Comorbidities in coexisting chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea – overlap syndrome. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, p. 4325-4331, 2018.

PIMENTA, E. Estímulos para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. **Ver Bras Hipertens**, v. 15, n. 2, p. 66-70, 2008.

PORTO, C. C.; LEMOS, P. A. **Semiologia médica**. 7^oed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

PORTILLO, K.; ABAD-CAPA, J.; RUIZ-MANZANO, J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventrículo izquierdo. **Arch Bronconeumol**, v. 51, n. 5, p. 227–234, 2015.

POULAIN, M. et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. **Chest**, v. 123, n. 5, p. 1401-1407, 2003.

PÓVOA, R.; SOUZA, D. Análise crítica do eletrocardiograma e do ecocardiograma na detecção da hipertrofia ventricular esquerda. **Ver Bras Hipertens**, v. 15, n. 2, p. 81-89, 2008.

PRESCOTT, E.; LANGE, P.; VESTBO, J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. **Eur Respir J.**, v.13, p.1109-1114, 1999.

PUJANTE, P. et al. Obstructive Sleep Apnea Severity Is Associated with Left Ventricular Mass Independent of Other Cardiovascular Risk Factors in Morbid Obesity. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 9, n. 11, p. 2013.

PLYWACZEWSKI, R. et al. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. **Chest**, v. 117, p. 679-683, 2000.

RABAHI, M. F. Epidemiologia da DPOC: enfrentando desafios. **Pulmão RJ**, v. 22, n. 2, p. 4-8, 2013.

ROCHA, G.E.S. et al. Prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e fatores associados em pacientes hipertensos ambulatoriais. **Perspectivas Médicas**, v. 27, n. 1, p. 5-14, 2016.

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento. **J Bras Pneumol.**, v. 30, s. 5, p. 2 –5, 2004.

SCHETTINO, C.D.S. et al. Relationship between COPD and Cardiovascular Disease. **Pulmão**, v. 22, n. 2, p. 19-23, 2013.

SENARATNA, C. V. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 34, p. 70-81, 2017.

SHORT, P.M. et al. Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Lung**, v. 193, p. 487–495, 2015.

SILVA, L.A.P.B. Doença pulmonar obstrutiva crônica e sono: impacto na qualidade de vida. **Arq Med.**, v. 24, p. 167-170, 2012.

SMITH, B.M. et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. **Circulation**, v. 127, n. 14, p. 1503–1511, 2013.

STANTON, Tony; DUNN, Francis G. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocardial Ischemia. **Medical Clinics**, v. 101, n. 1, p. 29-41, 2017.

SOLER, X. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe COPD. **Ann Am Thorac Soc**, v. 12, n. 8, p.1219-1225, 2015.

TANDO, A.H.C. Abordagem terapêutica da DPOC: nova estratégia.7. Tese (Mestrado em ciências farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, p. 2016.

TESTA, G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. **Aging. ClinExp. Res.**, v. 29, p. 1157-1164, 2017.

TORALDO, D.M. et al. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. **Chest**, v. 128, n. 6, p. 3828-3837, 2005.

TUFIK, S. et al. Síndrome da apneia obstrutiva do sono no estudo epidemiológico do sono em São Paulo. **Medicina do sono**, v. 11, n. 5, p. 441-446, 2010.

VALDEMIRI, E. et al. Avaliação das comorbidades em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em hospital terciário de Porto Alegre. **Clin. Biomed. Res.**, v.35, 2015.

VENKATESWARAN, S.; TEE, A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea in a Southeast Asian teaching hospital. **Singapore Med J.**, v. 55, p. 488-492, 2014.

VESTBO, J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.187, n. 4, p. 347-365, 2013.

VONK-NOORDEGRAAF, A. et al. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. **Chest**, v. 127, n. 6, p. 1898-903, 2005.

WHO: World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: **WHO/DPOC**, v.1, p. 1-31, 2007.

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C. A. A. Dessaturação noturna: preditores e influência no padrão do sono de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com hipoxemia leve em vigília. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 3, p. 207-12, 2006.



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA



no passado, por ser uma consequência da deterioração da doença pulmonar obstrutiva crônica que o indivíduo é portador. Para seleção de participantes, todos os indivíduos portadores de DPOC em acompanhamento ambulatorial ou com suspeita clínica de DPOC que não estiverem sob oxigenioterapia domiciliar serão considerados elegíveis e serão convidados a participar do estudo. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, eles inicialmente serão submetidos a um procedimento de triagem que consiste na realização de espirometria e oximetria. O primeiro procedimento será utilizado para confirmar o diagnóstico de DPOC, o segundo para selecionar somente os indivíduos com níveis de

saturação de oxigênio entre 90% a 94%. Os indivíduos com saturação maior ou igual a 95% serão submetidos ao teste de caminhada de 6min e serão considerados para avaliação se houver queda da saturação basal maior ou igual a 4%. A seleção de indivíduos com esses níveis é necessária, já que a presença de hipoxemia noturna é improvável com saturação igual ou maior que 95% em repouso ou nos que não desaturam em exercício, além de permitir a exclusão de indivíduos com significativa hipoxemia diurna (saturação menor que 90%). Os indivíduos selecionados serão subsequentemente avaliados por um psiquiatra para determinar a presença ou não de depressão, que é o critério adotado pelo estudo para definição de caso ou controle, respectivamente. Todos os casos e controles serão submetidos em uma semana à avaliação clínica (anamnese, exame físico e dados demográficos), medidas antropométricas, polissonografia, ecocardiografia, gasometria arterial de repouso, radiografia de tórax e questionário de dispneia, comprometimento da saúde e status socioeconômico. Para eliminar o viés de medida diferencial, nem o entrevistador, ou os observadores realizando as medidas laboratoriais saberão quais indivíduos são casos ou controles. A dispnéia será avaliada pelo Modified British

Medical Research Council Questionnaire (mMRC)¹³ e o comprometimento da saúde será medido pelo COPD Assessment Test (CAT).¹⁴ O status socioeconômico será avaliado pelo questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Todos os indivíduos terão sua doença pulmonar obstrutiva crônica classificada utilizando os critérios internacionais GOLD 2011 (classificação A até D)¹⁶ e hipoxemia noturna

será definida como saturação durante o sono medida pela polissonografia 89% por pelo menos 5 minutos contínuos como um nadir de 85% ou ainda se a saturação diminuir 5% ou mais por pelo menos 5 minutos contínuos¹⁷, pois focar em episódios mais leves (pelo menos 30% da noite com saturação menor que 90%) não mostrou relevância clínica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Critérios de inclusão de casos: Indivíduos do sexo masculino ou feminino com 40 anos ou mais, com diagnóstico de DPOC e depressão que não estejam em oxigenioterapia domiciliar. Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Critérios de

Endereço: Avenida Anhanguera n° 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3201-8217 Fax: (62)3201-8281 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA



inclusão de controles: Indivíduos do sexo masculino ou feminino com 40 anos ou mais, com diagnóstico de DPOC e sem depressão que não estejam em oxigenioterapia domiciliar, pareados aos casos em relação à idade (± 2 anos), ao sexo, ao status de tabagismo e à classe funcional respiratória. Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO: Gravidez, Infarto do miocárdio recente (menos de 3 meses), História de asma ou outra doença pulmonar concomitante, Uso de drogas associadas com depressão (bloqueadores, esteroides anabolizantes, digoxina, levodopa, benzodiazepínicos e pemolina), História de diagnóstico de câncer, Presença de insuficiência renal, Presença de diabetes insulino-dependente, Presença de apneia do sono central, Presença de

PaO₂ 60 mmHg na gasometria arterial em repouso, Presença de qualquer anormalidade pulmonar radiológica, clinicamente significativa, não atribuível ao DPOC, Redução menor que 4% da saturação basal no teste de caminhada de 6 min. Incapacidade de entender ou completar todos os testes, questionários ou entrevistas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO: Estimar a associação entre hipoxemia noturna e depressão em uma população ambulatorial de pacientes com DPOC.

OBJETIVO SECUNDÁRIO: Estimar a influência do índice de massa corpórea, tabagismo, escore de dispnéia, volume de ar expiratório forçado no primeiro segundo, pressão parcial de oxigênio arterial em repouso, doença cardiovascular, status socioeconômico e escolaridade no desfecho depressão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: A pesquisa é de baixo risco para os indivíduos avaliados, uma vez que eles serão somente submetidos à entrevista e questionários e serão observadas as contraindicações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para a realização dos exames complementares.

BENEFÍCIOS: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição clínica com múltiplas comorbidades. 1 A depressão está entre as mais comuns e menos tratadas. 2 Ela está associada a baixa qualidade de vida e ocorre em 10 a 42% dos indivíduos portadores de DPOC, sendo até quatro vezes mais frequente em indivíduos com DPOC do que na população geral. 3 Dois estudos mostraram que menos de um terço dos pacientes portadores de DPOC com depressão recebem tratamento apropriado para a doença psiquiátrica. 4,5 Se a depressão não for tratada ou for tratada de forma inadequada, ela está associada a aumento na frequência de hospitalizações, hospitalização prolongada, aumento do número de consultas, baixa aderência ao tratamento e a morte prematura. 4,6 A etiologia da depressão na DPOC é complexa. Cronologicamente o risco mais precoce é a predisposição genética, este é seguido pelas agressões impostas pela própria doença respiratória, e finalmente, pelos efeitos neuropsiquiátricos da doença respiratória crônica. 7

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste **CEP:** 74.110-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3201-8217 **Fax:** (62)3201-8281 **E-mail:** hgg.cep@idtech.org.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA



Pouco é conhecido sobre a contribuição da hipoxemia crônica para os sintomas de depressão no DPOC.⁸ A maioria

dos estudos de hipoxemia e depressão vem da literatura da apnéia do sono, onde uma das sequelas primárias de hipoxemia recorrente noturna é o humor deprimido.⁹ Pela própria natureza do processo de doença, a DPOC é associada a hipoxemia crônica, frequentemente subclínica. A hipoxemia crônica pode ocasionar baixa oxigenação nas regiões periventriculares e subcorticais do cérebro e originar mudanças cerebrais na

ressonância nuclear magnética similares as vistas em pacientes com depressão.¹⁰ Além disso, foi demonstrado que a oxigenioterapia a longo prazo pode significativamente melhorar os escores de depressão.¹¹

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo unicêntrico, nacional com uma amostra de 60 sujeitos de pesquisa a ser conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da Clare.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Consta os documentos e declarações pertinentes em concordância com o preconizado pela Res. CNS 196 de 1996 e suas complementares.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo está bem desenhado e coerente com os objetivos traçados. Os critérios de inclusão e exclusão são bem definidos e não apresentam restrições éticas. O Termo de Consentimento Livre Esclarecido está claro e completo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Goiânia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa nos termos que está proposto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Anhangüera nº 6.479 - 5º Andar
 Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (62)3201-8217 Fax: (62)3201-8281 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DO HOSPITAL
GERAL DE GOIÂNIA



Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador que nos encaminhe os Relatórios Parciais semestralmente, o Relatório Final-Encerramento ou o Relatório de Suspensão do Estudo. Solicitamos que nos envie possíveis Emendas, Adendos, novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido ou qualquer modificação relevante para que possamos fazer o devido acompanhamento deste estudo.

GOIANIA, 18 de Fevereiro de 2013

Assinador por:
Fábio Péclat dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste **CEP:** 74.110-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3201-8217 **Fax:** (62)3201-8281 **E-mail:** hgg.cep@idtech.org.br

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto de Pesquisa: Associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Um Estudo de Caso-controle.

Pesquisador Responsável: Marcelo Fouad Rabahi

Equipe de Pesquisa: José Laerte Rodrigues da Silva Júnior, Krislainy de Sousa Corrêa, Christina da Silva, Leonardo da Silva Prestes, Helena Rabahi, Adeliane Castro da Costa e Marcos Barreto Conde.

Nome do Sujeito de Pesquisa: _____

Você está sendo convidado(a) para participar como sujeito de pesquisa, voluntariamente, em um projeto de pesquisa intitulado: Associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Um Estudo de Caso-controle, porque é portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e pode também estar com baixa oxigenação noturna e depressão. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, os objetivos da mesma, todos os procedimentos a serem realizados, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos.

A qualquer momento, antes e durante a pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o Pesquisador Responsável Dr. Marcelo Fouad Rabahi nos telefones 99753381 ou 35213333. Se você tiver alguma dúvida sobre os seus direitos ou questões éticas como participante de uma pesquisa, você pode entrar em contato com o um dos Comitês de Ética em Pesquisa em Goiânia, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Goiânia, situado no endereço: Avenida Anhanguera, nº 6.479, setor oeste, Goiânia, Goiás, pelo telefone (62) 3201-8217 no horário de 07:00 às 13:00 h (e-mail hgg.cep@idtech.org.br) ou Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, situado na 1º Avenida, s/n - Setor Universitário, pelo telefone (62) 3269-8338 e 3269-8426 ou **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br.

Você tem total liberdade para se recusar a participar. Esta recusa em nada interferirá na assistência que você receberá e você não será penalizado(a) ou responsabilizado de forma alguma. Se aceitar participar e depois retirar seu consentimento em nada será prejudicado(a).

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

Após ser esclarecido sobre as informações abaixo descritas, no caso de aceitar fazer parte do estudo, você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias, que também será rubricado em todas as páginas e assinado pelo Pesquisador Responsável, devendo uma via ficar com você ou com seu representante legal e uma com o pesquisador.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

- ✓ **Justificativa:** É bem estabelecido pela medicina que Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) causa baixa da oxigenação do sangue e que a depressão é mais comum nos portadores dessa doença do que nas pessoas que não tem DPOC. Existem indícios, mas ainda não se sabe com certeza se a baixa oxigenação causa a depressão. Esse estudo está sendo realizado para ajudar a responder essa questão.
- ✓ **Objetivo:** Marcelo Fouad Rabahi do Centro de Pesquisa Clínica da Clare está realizando uma pesquisa para saber se a falta de oxigenação do corpo durante a noite de pessoas com doença pulmonar crônica causa depressão.
- ✓ **Número de participantes e população alvo da pesquisa:** Serão selecionados 60 indivíduos para a pesquisa, 30 indivíduos com DPOC e depressão e 30 indivíduos com DPOC, mas sem depressão. Serão realizados exames para verificar se a baixa oxigenação noturna ocorre mais nos indivíduos com depressão.
- ✓ **Detalhamento dos procedimentos:** Você será convidado para participar da pesquisa pelo Dr. José Laerte Rodrigues da Silva Júnior que apresentará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que está à disposição para esclarecer eventuais dúvidas. Se consentir em participar, você realizará uma espirometria e uma oximetria

(o primeiro exame de soprar em um aparelho e o segundo de colocar o dedo em um sensor).

- ✓ Após fará uma consulta com um psiquiatra, quando responderá a um questionário sobre depressão e ansiedade (tempo de avaliação estimado em trinta minutos).
- ✓ Após a avaliação inicial, irá retornar a clínica mais duas vezes. Uma para consulta com um pneumologista, quando responderá mais questionários (sobre escolaridade, história de tabagismo, medicações em uso, sobre nível de falta de ar, comprometimento da saúde e situação socioeconômica) e quando realizará um exame médico (tempo de avaliação estimado em trinta minutos). Após a avaliação do pneumologista, será realizada uma radiografia do tórax, um exame do coração (ecocardiograma) e um de retirada de sangue da artéria do antebraço com agulha (gasometria arterial)
- ✓ No último dia de avaliação você retornará à clínica para fazer um exame do sono (polissonografia).
- ✓ Durante todo o período de avaliação você irá ser acompanhado por uma pessoa da equipe de pesquisa do Dr. Marcelo Fouad Rabahi e poderá realizar contato por telefone (062 35213333) ou retornar à clínica sempre que for necessário.
- ✓ Desconfortos e riscos possíveis: Caso sinta desconfortável com qualquer pergunta você pode interromper a entrevista a qualquer momento e do mesmo modo os exames (espirometria, oximetria, radiografia de tórax, ecocardiograma e gasometria arterial) que podem causar desconforto, mas podem ser interrompidos a qualquer momento. A espirometria é um exame em que o indivíduo deve soprar no aparelho o mais forte e rápido possível e deste modo há risco de sensação de cansaço (fadiga) no momento do exame e tonturas. A oximetria é um exame em que o indivíduo coloca o dedo por alguns segundos em um sensor que emite luz, deste modo não há riscos previsíveis. Para a radiografia de tórax o indivíduo deve ficar imóvel por alguns segundos segurando a respiração enquanto o técnico expõe o indivíduo a Raios X para formar uma imagem do tórax em um filme, deste modo há risco de desconforto respiratório durante o exame. Durante o ecocardiograma, o médico irá passar um sensor que emite ondas imperceptíveis e inócuas no tórax para avaliar o coração, portanto não há riscos previsíveis. Para a coleta de gasometria arterial, uma agulha é utilizada para

retirar sangue de uma artéria do antebraço, portanto há baixo risco de intensa dor, trombose, infecção ou hemorragia local.

- ✓ Descrever os benefícios esperados: Ao final da pesquisa você receberá o resultado de seus exames em uma consulta médica com pneumologista que informará se apresenta ou não depressão, ansiedade ou baixa oxigenação noturna. No caso de ser encontrado algum problema de saúde o médico irá prescrever o tratamento inicial e irá encaminhá-lo para acompanhamento clínico. Além dos benefícios para o participante, a pesquisa contribuirá para aumentar os conhecimentos científicos que no futuro poderão reverter em melhoria no atendimento a doenças respiratórias.
- ✓ Não existe outro método para definir se o indivíduo é portador de depressão ou ansiedade além da consulta médica e da mesma forma, não é possível estabelecer se há baixa oxigenação noturna no sangue além da monitorização contínua da oximetria durante o sono.
- ✓ Você será reembolsado em 18,00 pelos custos de transporte para vir à clínica para participar do estudo.
- ✓ Os pesquisadores se comprometem em reparo e/ou indenização de algum dano eventual à saúde que a pesquisa causar no participante do estudo que se inicia no momento da assinatura do Termo de Consentimento livre e Esclarecido até a realização do último exame (polissonografia).

Local e data: _____

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável:

Consentimento da participação da pessoa como sujeito

(OBS: Não colocar em folha separada; é uma continuidade do TCLE)

Eu, _____,

RG _____, CPF _____ endereço _____

_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Um Estudo de Caso-controle. Fui devidamente informado e esclarecido pelo Pesquisador José Laerte Rodrigues da Silva Júnior sobre

a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento / assistência / tratamento e que todas as informações obtidas serão mantidas sob sigilo. Recebi uma cópia deste documento com todas as páginas rubricadas e assinada por mim e pelo Pesquisador Responsável. Autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Local e data: _____

Nome e assinatura do sujeito ou responsável legal:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

Anexo 3: Questionário de dispneia modified Medical Research Council (mMRC)

QUESTIONÁRIO DE DISPNEIA mMRC

DATA:

NÚMERO:

NOME: _____

Marcar nível de dispnéia:

Escala de dispneia do Medical Research Council (mMRC)

Grau – Atividade

0 - Tenho falta de ar ao realizar exercício físico intenso

1 - Tenho falta de ar quando aperto meu passo ou subo escadas ou ladeira

2- Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que as outras pessoas da minha idade

3- Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100m ou poucos minutos de caminhada no plano.

4- Tenho tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

Resultado questionário de dispneia: _____

Examinador: _____

Anexo 4: Questionário de comprometimento da saúde (CAT)

QUESTIONÁRIO DE COMPROMETIMENTO DA SAÚDE (CAT)

DATA: _____ NÚMERO: _____

NOME: _____

Para cada um dos pontos a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve sua situação no presente. Selecione apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz 0 1 2 3 4 5 Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Estou sempre a tossir	<input type="text"/>
Não tenho nenhuma expectoração (catarro) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está chelo de expectoração (catarro)	<input type="text"/>
Não sinto nenhum aperto no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto um grande aperto no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar ao subir uma ladeira ou um lance de escadas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Quando subo uma ladeira ou um lance de escadas sinto bastante falta de ar	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas actividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas actividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia	<input type="text"/>
PONTUAÇÃO TOTAL			<input type="text"/>

Examinador: _____

Anexo 5: Questionário de status socioeconômico

QUESTIONÁRIO DE STATUS SOCIOECONÔMICO

DATA: _____ **NÚMERO:** _____

NOME: _____

Marcar a pontuação segundo quantidade de itens e grau de instrução do chefe da família

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginasial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginasial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

Pontuação total: _____

10. APÊNDICE**Apêndice 1. Ficha de coleta de dados para avaliação clínica****FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA****DATA:****NÚMERO:****NOME:** _____
_____**FONES:****RESIDENCIAL:** _____ **CELULAR:** _____**ENDEREÇO:**

_____**DATA DE NASCIMENTO**(DD/MM/AAAA): _____**IDADE:** _____**SEXO:** () MASCULINO () FEMININO**ANOS DE ESTUDO:**

Marcar grau de instrução

() Analfabeto

() Primário incompleto / Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série do 1º Grau

() Primário completo/ Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º do Grau

() Ginásial completo / Fundamental completo/ 1º. Grau completo

() Colegial completo/ Médio completo/ 2º. Grau completo

() Superior completo

TABAGISMO: () TABAGISTA () EX-TABAGISTA () NÃO TABAGISTA**CARGA TABÁGICA:** _____ maços/ano(número de cigarros fumados por dia x tempo)

de tabagismo em anos e divida por 20)

(Se cigarro artesanal usar seguinte proporção: 6 cigarros artesanais correspondem a 20 cigarros industrializados)

MEDICAÇÕES EM USO:

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DADOS VITAIS

Estatura (cm): _____

PA (mmHg): _____

Peso (kg): _____

FC (bpm): _____

OXIMETRIA: SatO₂ (%): _____

FR (irm): _____

ESPIROMETRIA

Relação VEF1/CVF pós BD: _____

VEF1 pós BD: _____ litros _____ % do previsto

GASOMETRIA ARTERIAL

PaO₂: _____ PaCO₂: _____

pH: _____ HCO₃: _____

ANAMNESE

NÚMERO DE EXACERBAÇÕES POR ANO(último ano):

0 1 2 3 ou mais

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO(marcar se presente)

- Gravidez
- Infarto do miocárdio recente (menos de 3 meses)
- História de asma ou outra doença pulmonar concomitante
- História de diagnóstico de câncer
- Insuficiência renal
- Realização de diálise
- Diabetes insulino-dependente
- Apneia do sono central
- PaO₂<60 mmHg em repouso
- Evidência radiográfica de qualquer anormalidade significativa, não atribuível a DPOC
- Incapacidade de entender ou completar todos os questionários, testes e entrevistas

EXAME FÍSICO

Sinais ou sintomas de doença cardiovascular: () sim () não

Se sim, qual(is)?

Examinador: _____