

O grau da doença e a idade são preditores independentes de mortalidade em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica

The disease degree and age are independent predictors of mortality in individuals with chronic obstructive pulmonary disease

Gabriele dos Anjos Palagi da Silva, Tamires Daros dos Santos, Eduardo Matias dos Santos Steidl, Isabella Martins de Albuquerque, Adriane Schmidt Pasqualoto

Como citar este artigo:

SILVA, GABRIELE A. P.; SANTOS, TAMIREZ D.; STEIDL, EDUARDO MATIAS S.; ALBUQUERQUE, ISABELLA M.; PASQUALOTO, ADRIANE S.; O grau da doença e a idade são preditores independentes de mortalidade em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021; 47 (1).

Autor correspondente:

Nome: Gabriele dos Anjos Palagi da Silva
Telefone: (55) 999247054
E-mail: gabisanjos@gmail.com
Formação Profissional: Fisioterapeuta pela Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, RS, Brasil. Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana - Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria
Endereço para correspondência: Rua: Tamanday nº: 525
Bairro: Nossa Senhora de Lourdes
Cidade: Santa Maria
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 97060540

Data de Submissão:
26/08/2020

Data de aceite:
09/02/2021

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



RESUMO

Objetivo: Identificar os preditores de mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo, realizado na unidade de reabilitação pulmonar de um Hospital Universitário. A amostra da pesquisa foi composta por pacientes com DPOC, de ambos os sexos. Os pacientes foram avaliados em relação aos aspectos psicossociais, diagnósticos, composição corporal, percepção de dispneia (*Modified Medical Research Council - mMRC*), estado de saúde (questionário *COPD Assessment Test - CAT*), análises hematológicas e o Índice de Comorbidade de Charlson corrigido para idade (ICC-I) utilizado para determinar a sobrevida. **Resultados:** O ICC-I associou-se com taxas de monócitos ($r=0,31$; $p=0,03$). Semelhantemente, houve associação do IMC com o VEF_1/CVF ($r = 0,32$; $p=0,03$), bem como, entre valores da hemoglobina circulante com a taxa de sobrevida ($r=0,31$; $p=0,04$). **Considerações finais:** Os fatores preditores da mortalidade no grupo de estudo foram VEF_1 e idade.

PALAVRAS-CHAVE: Índice de Mortalidade; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Comorbidades.

ABSTRACT

Objective: To identify the predictors of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** This is an observational, longitudinal, prospective study conducted at the pulmonary rehabilitation unit of a University Hospital. The research sample consisted of patients with COPD, of both sexes. Patients were evaluated for psychosocial aspects, diagnoses, body composition, perception of dyspnea (*Modified Medical Research Council - mMRC*), health status (*COPD Assessment Test - CAT* questionnaire), hematological analyzes and the Charlson Comorbidity Index corrected for age (ICC-I) used to determine survival. **Results:** ICC-I was associated with monocyte rates ($r = 0.31$; $p = 0.03$). Similarly, there was an association between BMI and $FEV1 / FVC$ ($r = 0.32$; $p = 0.03$), as well as between circulating hemoglobin values and survival rate ($r = 0.31$; $p = 0.04$). **Final considerations:** The predictors of mortality in the study group were $FEV1$ and age.

KEYWORDS: Mortality Index; Chronic obstructive pulmonary disease; Comorbidities.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um importante problema de saúde pública, pois compreende uma das principais causas de morbidade e mortalidade.¹ Estima-se que a DPOC tenha sido responsável por 3 milhões de mortes a nível mundial no ano de 2016.² Dados atuais retratam que a referida doença tornou-se a terceira causa mais frequente de óbito e uma das principais razões de hospitalização crônica, resultando em grande dispêndio de recursos financeiros.³

Evidenciada como uma condição respiratória crônica e na maioria das vezes progressiva, a DPOC é passível de prevenção e tratamento. Sendo caracterizada pela limitação ao fluxo aéreo relacionada a um processo inflamatório pulmonar anormal em resposta a exposição a gases e partículas nocivas, frequentemente associada a presença de outras comorbidades¹. Cabe destacar que 80% dos pacientes com DPOC apresentam pelo menos uma comorbidade.⁴

Sabe-se que a existência de comorbidades associadas a DPOC, estabelece um desfecho negativo na frequência de exacerbações, sobrevida e qualidade de vida deste indivíduo.^{4,5} Partindo dessa premissa, há várias formas de se avaliar essas comorbidades e dentre elas, envolve usar índices de comorbidades validados para predizer determinado desfecho clínico. A maioria dos índices de comorbidades é desenvolvida para determinar mortalidade, como é o caso do índice de comorbidade de Charlson (ICC)⁶.

O ICC, elaborado por Charlson et al.⁶, engloba diversas condições clínicas e atribui uma pontuação para cada comorbidade variando de acordo com o seu impacto prognóstico ao longo de um ano. É um método que, independente do diagnóstico principal, avalia o número de comorbidades do paciente de acordo com o risco de mortalidade. Conforme descrito na literatura escores mais altos do ICC correlacionam-se com mortalidade, risco de readmissão hospitalar e menor probabilidade em receber tratamentos adequados em pacientes com DPOC.⁷ Adicionalmente, há o ICC corrigido pela idade (ICC-I), no qual a partir de 50 anos, a cada década da vida, é adicionado um peso sugerido por Charlson et al.⁸.

Além disso, é importante que se constituam outros fatores para se averiguar o prognóstico e a mortalidade, pois o doente pulmonar crônico possui uma inflamação sistêmica crônica que gera crescimento, ativação, proliferação celular e liberação de mediadores inflamatórios. Estudos recentes sobre o entendimento da patologia da DPOC identificou eosinófilos sanguíneos como um biomarcador candidato válido.^{10,11}

Diante dos pressupostos teóricos supracitados, o objetivo deste estudo foi identificar os preditores de mortalidade em pacientes com DPOC.

MÉTODO

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo, realizado na unidade de reabilitação pulmonar do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), na região Central do Rio Grande do Sul, no período de outubro de 2018 a julho de 2019. A pesquisa está em consonância com critérios éticos propostos pela Resolução 466/2012, que resguarda o direito do participante do estudo e foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) local com número do parecer 1.967.549. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) previamente as coletas.

Participantes

A amostra foi composta por 43 pacientes portadores de DPOC, com diagnóstico clínico e espirométrico baseado em critérios estabelecidos pela GOLD (2019) (relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada - VEF_1/CVF após a administração de broncodilatador sendo $< 0,70$), clinicamente estáveis no momento das avaliações, sem exacerbação da doença ou internações por pelo menos três meses anteriores e sem mudanças na dose ou na frequência dos medicamentos. Foram excluídos os pacientes com incapacidade de entender ou de completar os questionários, com angina instável, amputados ou com impossibilidade de participar das atividades do programa de reabilitação pulmonar (RP).

Avaliações

Todos foram avaliados em relação aos aspectos psicossociais, diagnósticos, composição corporal, percepção da dispnéia, estado de saúde, análises hematológicas e índice de Comorbidade de Charlson corrigido para idade. As avaliações foram realizadas em um único dia, por avaliadores previamente treinados. As análises hematológicas e espirométricas foram realizadas pelo laboratório de hematologia e laboratório de função pulmonar do hospital, respectivamente, previamente ao encaminhamento para o programa de RP.

Avaliação da composição corporal

Para avaliação da composição corporal, o peso e a estatura foram aferidos. A medida de peso foi realizada com o auxílio da balança digital portátil (Filizola®), com capacidade de 150Kg e intervalo de 100g. Para sua obtenção o paciente foi posicionado em pé, descalço, no centro da balança e com roupas leves. A altura foi aferida com o estadiômetro portátil (Sanny®), sendo o paciente posicionado em pé de costas para o avaliador, descalço e com o peso igualmente distribuído entre os pés, calcanhares juntos e os braços estendidos ao longo do corpo com as palmas das mãos voltadas para as coxas. Após foi calculado o índice de massa corpórea (IMC), sendo os pacientes classificados com desnutrição (IMC

<18,5 kg/m²), eutrófico (IMC ≥ 18,5 e <25 kg/m²), sobrepeso (IMC ≥ 25 e <30 kg/m²) e obeso (IMC >30 kg/m²), de acordo com as categorias estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que são as mais adequadas para uso em indivíduos adultos¹².

Percepção de dispneia

A percepção de dispneia foi mensurada através da escala modified Medical Research Council Modificado (mMRC), validado para o idioma português, cuja pontuação varia de 0 a 4, tendo por base as atividades que desencadeiam a dispneia. Ressalta-se que quanto maior a pontuação, maior a sensação de dispneia¹⁴.

Estado de saúde

A versão em português do questionário COPD Assessment Test (CAT), validada para a população brasileira, foi aplicada sob a forma de entrevista para avaliar o estado de saúde em pacientes com DPOC, através da quantificação do impacto de sintomas frequentes decorrentes da doença (tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar ao subir ladeiras/escadas, limitação das atividades domésticas, confiança ao sair de casa, sono e energia). A pontuação do CAT varia de 0 a 5 pontos para cada um dos oito itens, alcançando um total de 40 pontos. O somatório do referido instrumento pode ser estratificado em quatro categorias que refletem o impacto clínico dos sintomas da DPOC na vida dos pacientes em: leve (CAT = 1-10), moderado (CAT = 11-20), grave (CAT = 21-30) e muito grave (CAT = 31-40). Ressalta-se que uma maior pontuação obtida no CAT corresponde a um pior estado de saúde onde pontuações menores correspondem a um baixo impacto da doença no estado de saúde.¹⁵

Análises hematológicas e espirométricas

As análises hematológicas são realizadas rotineiramente em todos os pacientes ingressantes no programa de RP. Todos os pacientes são encaminhados pelo serviço de pneumologia do Hospital e na rotina do Serviço está coleta hematológica e da função pulmonar. Os dados foram extraídos do prontuário e incluíram: contagem de hemácias (RBC), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), contagem total de leucócitos (WBC), contagem de linfócitos (Linf), neutrófilos (Neut) e contagem de plaquetas (PLT). Da espirometria foram extraídos os valores percentuais do predito, das variáveis de capacidade vital forçada (CVF), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e o índice de Tiffenueu (VEF₁/CVF) pós broncodilatador.

Índices de comorbidade de Charlson corrigido para idade

É um instrumento de prognóstico aplicado em saúde. Para o cálculo do índice de Comorbidade de Charlson

corrigido para idade, considera-se a pontuação atribuída as comorbidades do paciente e ajusta conforme a idade, no qual acrescenta-se 1 ponto a cada década de vida partir de 40 até os 70 anos, tornando possível determinar o grau de comorbidade e estipular a sobrevida deste indivíduo. O ponto de corte mais adequado para prever mortalidade é de >2 pontos no ICC-^{16,8}.

Análise estatística

Os dados foram analisados através do software *GraphPadPrism 5* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de média e desvio padrão diante de distribuição normal ou sob a forma de mediana e amplitude interquartil quando apresentavam distribuição não normal. As variáveis categóricas foram descritas como frequência relativa. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para identificar os preditores de comorbidade, incluindo as variáveis estudadas. Para análise da associação entre ICC-I com variáveis de função pulmonar, antropométricas e marcadores inflamatórios foi utilizado o teste de correlação de Pearson. O coeficiente de determinação (R²) foi apresentado em percentagem. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADO

Foram incluídos neste estudo 43 pacientes ingressantes no programa de RP ($63,2 \pm 11,1$ anos, 12 do sexo masculino), com diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC de leve a muito grave. As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais e marcadores inflamatórios dos pacientes com DPOC ingressantes em um programa de reabilitação pulmonar.

Variável	Todos (n=43) Média ± DP
Idade (anos)	63,2 ± 11,1
Tabagismo	
Nunca fumou, n (%)	7 (16,3)
Ex tabagista, n (%)	26 (60,5)
Tabagista ativo, n (%)	10 (23,3)
Medicamentos, n (%)	
< 5	8 (18,6)
5 a 9	26 (60,5)
10 a 15	6 (14,0)
> 15	3 (7,0)
IMC (kg/m ²)	24,5 ± 5,5
Hemácias (cel/mm ³)	4,7 ± 0,4
Hemoglobina (g/dL)*	13,6 ± 1,6
Homens	
<13g/dL	7 (31,8)
Mulheres	
< 12g/dL	4 (19,0)
Hematócrito (%)	41,7 ± 6,2
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	8778,8 ± 3089,6
Eosinófilos (%)	2,4 (1,5 – 5,0) ^a
Linfócitos (%)	24,1 ± 9,8
Neutrófilos (%)	62,3 ± 9,8
Basófilos (%)	0,4 (0,1 – 0,5) ^a
Monócitos (%)	8,9 ± 3,2
Plaquetas, (cel/mm ³)	256,8 ± 104,6

Dados expressos em média ± DP ou frequência (%); a: dados expressos em mediana e intervalo interquartil 25-75. *Valores de referência WHO.

Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity, 2011. Abreviação: IMC= índice de massa corporal.

Considerando as comorbidades associadas à DPOC, todos os pacientes apresentaram DPOC, 17 (39,5%) deles apresentaram doenças cardíacas (doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica), 5 (11,6%) doenças oncológicas (neoplasias, hiperplasia benigna de próstata), 8 (18,6%) doenças metabólicas (hipotireoidismo, diabetes mellitos, dislipidemia), 5 (11,6%) doenças musculoesqueléticas (disfagia, fibromialgia e osteoporose), 5 (11,6%) doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide) e 3 (6,9%) apresentaram doenças neurológicas (acidente vascular cerebral e Parkinson).

Ao aferir doença pelo VEF₁, observa-se que a frequência da gravidade foi similar entre os sexos, classificados nos estágios de moderado (6 casos para feminino e 8 para masculino) e grave da doença (11 casos para feminino e 8 para masculino). Enquanto a gravidade de doença através do índice de Charlson foi superior no sexo masculino (12 casos classificados com risco médio, enquanto que no feminino foi de 1 caso para o mesmo risco). A maioria das mulheres apresentou risco baixo para ICCI (19 casos).

A tabela 2 apresenta as variáveis de função pulmonar (índice de Tiffenau, estágio da doença), percepção de

dispnéia e o índice de Charlson ajustado à idade.

Tabela 2 – Variáveis de função pulmonar, sintomas e índice de Charlson.

Variável	Total (n=43) Média e DP
VEF ₁	47 ± 17,2
CVF	73,8 ± 18,1
VEF ₁ /CVF %	49,8 ± 12,7
Grau da doença, n (%)	
Leve	2 (4,7)
Moderado	14 (32,6)
Grave	19 (44,2)
Muito grave	8 (18,6)
mMRC, n (%)	
0-1	5 (11,6)
2	8 (18,6)
3	19 (44,2)
4	11 (25,6)
ICCI	3 (3 -5)*
0 - 5 (baixo) n (%)	29 (67,4)
5 - 9 (médio) n (%)	13 (30,2)
>9 (alto) n (%)	1 (2,3)

Dados expressos em média (DP) ou frequência (%). Abreviação= VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital. forçada; mMRC: escala modified Medical Research Council. ICCI: índice de Charlson ajustado para idade. *Valores expresso em mediana (intervalo interquartilico de 25-75%).

As associações das variáveis estudadas estão apresentadas na tabela 3. O coeficiente de determinação (R²) explicou a relação entre o ICC-I e hemoglobina, houve relação significativa, e 9,61% da variação do ICC-I pode ser explicada pela concentração da Hb na amostra.

Foi utilizada a regressão linear múltipla para verificar se as variáveis estudadas são capazes de prever o ICC-I. Entraram no modelo as variáveis: Idade, VEF₁, percentual de eosinófilos e monócitos. A análise resultou em um modelo estatisticamente significativo:

$$[F(4,38) = 13,601; p < 0,001; R^2 = 0,398]$$

Tanto o VEF₁ (β -0,242; T = -2,294; p = 0,027) quanto a idade (β 0,657; T = 6,066; p < 0,001) foram capazes de prever 39% do ICC-I.

Tabela 3 – Relação das variáveis de comorbidades, função pulmonar e exames laboratoriais.

Variáveis		R	R ² (%)	P
ICC-I	Monócitos	0,31	9,61	0,03*
ICC-I	Eosinófilos	0,070	0,49	0,65
ICC-I	Idade	0,70	49	0,001*
ICC-I	Hemoglobina	0,31	9,61	0,04*
IMC	VEF ₁ /CVF	0,32	10,24	0,03*
mMRC	VEF ₁	-0,19	3,61	0,20
mMRC	Monócitos	0,08	6,4	0,60

Abreviações: ICC-I= Índice de Comorbidade de Charlson corrigido para idade; IMC= Índice de Massa Corporal; VEF₁/CVF: Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada; mMRC=modified Medical Research Council Modificado; VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo. Teste de Correlação de Pearson. *p<0,05.

O ICC-I apresentou correlação positiva fraca com monócitos ($r=0,31$; $p=0,03$). Semelhantemente, houve correlação positiva e fraca entre IMC e VEF₁/CVF ($r=0,32$; $p=0,03$). Destacamos que a idade apresentou uma relação positiva e forte ($r=0,70$, $p=0,001$).

DISCUSSÃO

O presente estudo buscou identificar os preditores de mortalidade em pacientes com DPOC. Observou-se que os fatores preditores de mortalidade no grupo de estudo foram VEF₁ e idade.

Em relação à idade, estudos prévios corroboram os resultados obtidos nesta pesquisa^{16,17}. Dentre esses, destaca-se estudo conduzido por Henoch et al. (2020) sobre preditores de mortalidade em pacientes com DPOC, ao demonstrar que a mortalidade para pacientes com causas respiratórias foi prevista por maior idade e menor porcentagem do VEF₁¹⁶.

Estudo semelhante¹⁷, observou que a idade foi um preditor independente de mortalidade, sendo que outros fatores preditivos incluíram comorbidades e gênero. Sugerindo que pacientes mais velhos com DPOC tendem a ter um baixo desempenho, maior nível de deficiência respiratória e mais comorbidades. Esses fatores tornam os pacientes mais velhos extremamente vulneráveis, com resultados geralmente piores. Além disso, especialistas respiratórios geralmente acham mais difícil controlar a DPOC em pacientes mais velhos do que em pacientes mais jovens.

Em estudo sobre o impacto da função pulmonar nas doenças extrapulmonares e mortalidade em sujeitos com e sem DPOC, observou-se que a diminuição do VEF₁ e da CVF foi relacionada com maior risco de múltiplas doenças extrapulmonares e mortalidade¹⁸. Corroborando com estes achados, estudo prévio demonstrou fortes relações entre VEF₁ e mortalidade por todas as causas, sendo a diminuição VEF₁ associada ao aumento significativo da mortalidade por todas as causas. Em contraste, nem o VEF₁ e a CVF foram associados ao risco cardiovascular. Sugerindo que o VEF₁ é um preditor mais forte para todas as causas de mortalidade do que a CVF em pacientes com DPOC moderada

com risco cardiovascular elevado, bem como, que os indivíduos com DPOC moderada apresentam riscos diferentes¹⁹.

Em relação aos marcadores inflamatórios, identificamos que houve uma correlação entre a contagem de monócitos e o ICC-I. O recrutamento local de neutrófilos na inflamação é uma característica marcante da DPOC, assim como é o aumento dos níveis de mediadores inflamatórios nas vias aéreas e no sangue circulante²⁰. A patogênese da DPOC está ligada à inflamação crônica e a inflamação sustentada observada na doença pode provocar efeitos deletérios que levam a danos nos tecidos pulmonares, uma necessidade constante de medicamentos e um impacto negativo na qualidade de vida e estado de saúde²¹. Neste sentido, conforme estudo prévio, pacientes com DPOC apresentam níveis elevados de leucócitos, monócitos e neutrófilos. Sabe-se que os monócitos demonstram maior resposta quimiotática nesses pacientes em comparação com o grupo que nunca fumou²².

Já ao observarmos a relação da hemoglobina com o ICC-I, no presente estudo, verificamos que a diminuição da mesma está relacionada ao aumento da mortalidade, conforme estudo²³, isto acontece, pois, a diminuição do número de hemoglobina está associada a uma piora na qualidade de vida, devido à maior sensação de dispneia, acarretando menor quantidade de oxigênio circulante, diminuição da capacidade de exercício, bem como a piora da capacidade funcional. Entretanto, há de se considerar que a prevalência de anemia coexistente em pacientes com a DPOC e depende da gravidade da doença pulmonar, presença de outras comorbidades, dentre outros fatores como socioeconômicos. Um fator predisponente importante de anemia nesses pacientes pode estar relacionado à doença crônica inflamatória da DPOC²⁴. Vale ressaltar, que no presente estudo, os níveis de hemoglobina está no limite inferior de normalidade.

Outra manifestação sistêmica que encontramos foi a alteração da composição corporal verificada pelo IMC com o VEF₁/CVF. Em estudo²⁵ que acompanhou pacientes com DPOC durante quatro anos, foi observado que aqueles com redução da massa magra corporal, apresentavam maior risco de morte. Em pacientes com DPOC, a alteração na composição corporal tem sido associada com um pior prognóstico, maior número de hospitalizações e uma menor sobrevida²⁶, além disso, também está relacionado a gravidade da doença²⁷.

Adicionalmente, é importante destacar que a ocorrência de comorbidades em pacientes com DPOC é frequente, sendo que, a maioria apresenta ao menos uma comorbidade. Ademais, a presença de comorbidades propicia aumento significativo do risco de agravamento dos sintomas, da frequência de exacerbações e contribui para ocorrência de mortalidade²⁸.

Em nosso estudo, as comorbidades mais frequentes compreenderam as cardiovasculares. Uma possível explicação para este achado pode estar relacionada ao compartilhamento de fatores de risco entre as doenças respiratórias e cardiovasculares²⁹. Além disso, um prognóstico desfavorável está relacionado a ocorrência concomitante de DPOC e doenças cardiovasculares³⁰. A doença cardíaca pode piorar ainda mais o prognóstico do paciente com DPOC e deve ser tratada por uma equipe multidisciplinar de profissionais especialistas¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, o presente estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas. Não foram mensuradas a independência funcional e tolerância ao exercício através de testes que verifiquem a capacidade funcional, assim como, também sugere-se mensurar a força muscular periférica. Porém, apesar das limitações, este estudo pode ser considerado um ponto de partida para novas pesquisas em relação aos preditores de mortalidade, especialmente, os marcadores inflamatórios, nos diferentes estágios da DPOC. Nossos achados sugerem que os fatores preditores da mortalidade no grupo de estudo foram VEF_1 e idade.

REFERÊNCIAS

1. GOLD, Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2019. 2019.
2. WHO, World health organization. The top 10 causes of death. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 03 Abril 2020.
3. Barnes PJ, Vestbo J, Calverley PM. The Pressing Need to Redefine “COPD”. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):380-383.
4. Sievi NA., Senn O, Brack, T, et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology*. 2015;20(3):413-418.
5. Kahnert K, Alter P, Young D, et al. The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. *Respiratory medicine*. 2018;134:79-85.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1987;40(5):373-383.
7. Spece LJ, Epler EM, Donovan LM, et al. Role of comorbidities in treatment and outcomes after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(9):1033-1038.

-
8. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(11):1245-1251.
 9. Ho CH, Chen YC, Chu CC, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with the risk of emphysema in patients with COPD. *Medicine*. 2017;96(36): e8040.
 10. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respiratory Medicine*. 2018;138:21-31.
 11. Bafadhel M, Pavord ID, Russell RE, et al. Eosinophils in COPD: just another biomarker?. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(9):747-759.
 12. Schiano TD. A Physician's Guide to Nutrition in Chronic Disease Management for Older Adults. *Nutr Clin Pract*. 2003;18(1):101-101.
 13. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, et al. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jornal Brasileiro de pneumologia*. 2008;34(12):1008-1018.
 14. Karloh M, Rocha SAV, Pizzichini MMM, et al. O COPD Assessment Test é sensível para diferenciar pacientes com DPOC de indivíduos tabagistas e não tabagistas sem a doença? Um estudo de base populacional. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(3):213-219.
 15. Collado-Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en personas chilenas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista médica de Chile*. 2017;145(2):147-155.
 16. Hensch I, Ekberg-Jansson A, Löfdahl CG, Strang, P. Early Predictors of Mortality in Patients with COPD, in Relation to Respiratory and Non-Respiratory Causes of Death—A National Register Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020;15:1495-1505.
 17. Esteban, C, Castro-Acosta A, Alvarez-Martínez CJ, Capelastegui A, López-Campos JL, Pozo-Rodríguez F.

Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18(1):1-10.

18. Yang K, Wu Y, Chen D, Liu S, Chen R. The Impact of Lung Function on Extra-Pulmonary Diseases and All-Cause Mortality in US Adult Population with and without COPD. *Clinical Epidemiology*. 2020;12:997-1005.

19. Bikov A, Lange P, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Vestbo J. FEV1 is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020;15:1135-1142.

20. Moermans C, Heinen V, Nguyen M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokine*. 2011;56(2):298-304.

21. Provinciali M, Cardelli M, Marchegiani F. Inflammation, chronic obstructive pulmonary disease and aging. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17:3-10.

22. Caram LMDO. Associação entre estresse oxidativo, inflamação e manifestações sistêmicas e tabagistas pacientes com DPOC leve e moderada. 2015.

23. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European respiratory journal*. 2009;33(5):1165-1185.

24. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respiratory care*. 2011;56(5):644-652.

25. Matte DL. Depressão em indivíduos com DPOC: estudo de base populacional. 2014.

26. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(9):15-62.

27. Costa TMDRL, Costa FM, Moreira CA, et al. Sarcopenia na DPOC: relação com a gravidade e o prognóstico da DPOC. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41(5):415-421.

28. Westerik JA, Metting EI, van Boven JF, et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respiratory research*. 2017;18(1):31.

29. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, et al. Association of medication intensity and stages of airflow limitation with the risk of hospitalization or death in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA network open*. 2018;1(8):185489-185489.

30. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction—A report from the JASPER registry. *Journal of cardiology*. 2019;73(6):459-465.