**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

ANDRÉA CRISTINA MENEGHINI

**COMPARAÇÕES CLÍNICAS, FUNCIONAIS E TOMOGRÁFICAS
ENTRE A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)
ASSOCIADA AO TABAGISMO E A DPOC ASSOCIADA À
EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E/OU OCUPACIONAL**

Ribeirão Preto

2018

ANDRÉA CRISTINA MENEZHINI

COMPARAÇÕES CLÍNICAS, FUNCIONAIS E TOMOGRÁFICAS ENTRE A
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) ASSOCIADA AO
TABAGISMO E A DPOC ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E/OU
OCUPACIONAL

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).”

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas.

Programa: Saúde na Comunidade.

Orientador: Prof. Dr. Elcio dos Santos Oliveira
Vianna

Co-orientador: Prof. Dr. Marcel Koenigkam dos
Santos

Ribeirão Preto
2018

Autorizo a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Meneghini, Andréa Cristina

Comparações clínicas, funcionais e tomográficas entre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada ao tabagismo e a DPOC associada à exposição ambiental e/ou ocupacional. Ribeirão Preto, 2018.

136 p. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado em Ciência Médicas) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Elcio dos Santos Oliveira Vianna.

1. DPOC. 2. Tabagismo. 3. Exposição à fumaça da combustão de biomassa. 4. Exposição Ocupacional.

ANDRÉA CRISTINA MENEZHINI

Comparações clínicas, funcionais e tomográficas entre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada ao tabagismo e a DPOC associada à exposição ambiental e/ou ocupacional.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto para obtenção do título de
Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Saúde na Comunidade.

Aprovado em: __ / __ / __

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS

A Deus,

Por ter me abençoado com uma família maravilhosa.

Ao Prof. Dr. Elcio S O Vianna,

Por ser um orientador polivalente: orientador - pai (presente em todos os momentos do estudo, ensinando-me a superar minhas dificuldades, bem como a morte do meu pai); orientador – padrao (por me deixar cair inúmeras vezes, na verdade, sei que o senhor estava me ensinando a levantar); orientador – médico (tive muita sorte de tê-lo como orientador. Senti muita segurança para realizar as induções de escarro, pois sabia que se precisasse o senhor estaria lá).

Ao Prof. Dr. Marcel K Santos,

Por contribuir inúmeras vezes com ensinamentos sobre TCAR, bem como pela análise quantitativa destes exames, por sempre estar solidário a ajudar, pela conduta admirável, por ser um exemplo de profissional e de ser humano.

Ao Dr Marcelo Bezerra de Menezes, Dr Luís Renato Alves e a Dra Adriana Pádua,

Pela ajuda no ambulatório da Seção de Pneumologia do HCFMRP-USP e pelos esclarecimentos realizados.

Ao Prof. Dr João Terra Filho,

Pela convivência e pelos exames.

Ao Prof. Dr. Edson Martinez,

Por ter me ensinado muito, e por ter sido um maravilhoso supervisor PAE.

A Dra. Elizabeth Sobrani,

Pelos anos de ensinamentos constantes e convivência; pela coleta do sangue arterial, bem como por toda a ajuda em infinitos momentos.

A Dra. Cristina Almeida Sousa Galego,

Pela análise das amostras de escarro, pela solidariedade, pelos deliciosos cafés recheados de aprendizados de vida e por e tratar com tanto cuidado e amizade.

A Dra. Flávia Bueno,

Pela realização da espirometria e difusão.

*A Sra. Romilda; Sra. Cássia e Sra. Rosa,
Por sempre recepcionarem os pacientes do estudo com carinho, atenção e por sempre me ajudarem.*

*Aos residentes da Seção de Pneumologia do HCFMRP-USP,
A todos os residentes do anos 2015 (principalmente Dra Patricia Neves e Dr Leandro Yamamoto), 2016 (principalmente Dra Letícia) e 2017 (principalmente Dra Isabela; Dra Ana e Dra Jamili).*

*A todos os funcionários do registro médico,
Principalmente o Marcelo, por sempre separar a lista dos pacientes do ambulatório e ter me acolhido com tanto respeito.*

*A todos os funcionários do arquivo médico,
Por sempre atenderem aos meus pedidos.*

*Aos funcionários da utilidade 6 (D. Cleusa, D. Aparecida, D. Silvia, D. Isabel, D. Rute, Sr. Robson, Sr. Dejanir e Sr. Juraci) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto,
Por me proporcionarem: aprender e compreender que sempre é possível fazer o melhor para os pacientes; através das vivências compartilhadas. Obrigada por me acolherem.*

*Aos escriturários da utilidade 6 (Sra. Renata; Sra. Mônica e Sr. José) Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
Por serem sempre solidários e torcerem por mim e pelo estudo.*

*A Dra. Luciana Cristina Straccia,
Pela amizade de todos estes anos, por ter me ensinado a técnica do protocolo da indução do
escarro.*

*A Tatiana I Reis,
Por ter me ajudado com a análise estatística dos achados do estudo.*

*A Dra Giulina Bertozzi e Dra Livia,
Pela análise dos biomarcadores.*

*Aos funcionários da utilidade 10 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto,*

Por estarem sempre dispostos a agendar os exames, pela solidariedade e atenção.

*A Paula e Sérgio do Departamento de Medicina Social,
Pela amizade, pelas inúmeras ajudas, pelo carinho e pelos anos de convivência.*

*Aos funcionários do SAME (Sra. Maria Augusta; Sra. Cristina e Sra. Carmem) Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
Por sempre separarem os prontuários, pela amizade desde o mestrado, pelo carinho e
acolhimento. Guta sinto muito a sua falta...*

*A todos os porteiros e ascensorista do HCFMRP-USP,
Por ter acolhido os pacientes do estudo com tanto carinho e respeito.*

*A todos os funcionários do Programa Saúde na Comunidade
Sinto-me muito feliz por ter tido a oportunidade de fazer parte deste programa.*

*A Sra Mônica e Sra Marisa (funcionárias do Programa de Saúde na Comunidade),
Por sempre me tratarem com tanta gentileza, carinho e atenção. Dona Marisa seus abraços
carinhosos de bom dia, levarei para sempre no meu coração.*

*A todos os profissionais de saúde das UBDS de Batatais, principalmente a enfermeira
Fernanda, ao Dr José Otacílio, a Ivete,
Pelo respeito profissional, pelo carinho, pela ajuda, pela amizade de todas as horas. Sinto-me
muito feliz por ser Batataense.*

*Ao ex-secretário de saúde de Batatais, Dr Ramon,
Por permitir a coleta de dados nas UBDS de Batatais, por mostrar a dignidade da nossa
profissão, pelo exemplo de caráter e dignidade.*

*Ao meu pai José Roberto (in memoriam),
Por ser a pessoa mais doce; alegre; amigo de todos os momentos; a única certeza das horas
incertas; por ser o sentido de tudo; por mostrar que o “pouco” ou o “muito” depende da
perspectiva de cada um ao olhar a vida e o seu sentido; os laços de família são eternos.*

*A minha mãe Isolina Marisa,
A sua força me faz forte e seu amor me torna mais humana, por tornar a minha existência*

mais fácil e meus caminhos mais floridos.

*Ao **Betto**,*

Por estar sempre ao meu lado “verdadeiramente”, pela ajuda e pelo companheirismo.

*Ao **Christian Simonetti**,*

Por me ensinar a construir o banco de dados deste estudo.

A todos os colegas da pós-graduação,

Tiago Henrique, Simeão, Ângela pelas deliciosas conversas de corredor e pelo incentivo mútuo.

A todos os pacientes do estudo,

Por aceitarem e contribuírem para realização deste estudo, sem a colaboração de vocês, o projeto não sairia do papel.

*A **FAEPA** e **CAPES**,*

Pelo fomento.

RESUMO

MENEZHINI, A. C. **Comparações clínicas, funcionais e tomográficas entre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada ao tabagismo e a DPOC associada à exposição ambiental e/ou ocupacional.** 2018. 136 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP, 2018.

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por limitação ao fluxo aéreo, sendo progressiva e contínua, com diagnóstico baseado na avaliação clínica dos sintomas e espirometria. O tabagismo e a exposição à fumaça de biomassa são alguns dos fatores etiológicos para esta doença. **Objetivo:** Conhecer as diferenças clínicas, funcionais e tomográficas em voluntários com DPOC por exposição ao tabagismo e por exposição ambiental e/ou ocupacional. **Material e Método:** É um estudo observacional, transversal e analítico de indivíduos com diagnóstico de DPOC realizado no HCFMRP-USP. Todos os participantes foram submetidos à tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), gasometria arterial, espirometria, mensuração da difusão pulmonar de monóxido de carbono, indução de escarro, coleta de sangue venoso e responderam a um instrumento construído, a escala de dispnéia *mMRC*, escala de gravidade de DPOC *CAT* e questionário sócio-demográfico. Foi utilizado o teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas e foi realizado para as variáveis quantitativas o teste “t” de Student para amostras independentes ou teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras independentes. **Resultados:** Para o estudo, foram incluídos 31 pacientes, 16 pacientes do grupo ambiental e/ ou ocupacional e 15 pacientes do grupo tabagista. Foi observado predomínio do sexo feminino em ambos os grupos. No grupo com DPOC ambiental e/ou ocupacional, foi observada maior média de idade ($p = 0,00003$); menor grau de instrução ($p = 0,02$); maior frequência de dispnéia ($p = 0,015$); menor SpO_2 no final do teste da caminhada de 6 minutos ($p = 0,02$), menor pO_2 corrigida pela idade e SaO_2 ($p = 0,02$, em ambas as variáveis) e no escarro induzido maior número de células ($p = 0,04$) e no grupo com DPOC por exposição ao tabagismo foi observado maior ocorrência de enfisema ($p < 0,025$) e no escarro induzido, maior concentração de IL8 ($p = 0,04$) e IL6 ($p = 0,03$). **Conclusão:** A DPOC ambiental e/ou ocupacional difere da DPOC de etiologia tabagista em relação à gasometria (PaO_2 e SaO_2), mesmo quando os grupos são semelhantes em gravidade da DPOC e também ocorreu maior frequência de dispnéia, mostrando maior acometimento deste grupo. Este grupo apresenta um comportamento de paciente com fenótipo de bronquite crônica e nesta doença a hipoxemia é mais grave e inspira maior atenção por parte da equipe multidisciplinar.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Tomografia Computadorizada. Exposição Ambiental.

ABSTRACT

MENEZHINI, A. C. Functional and tomographic clinical comparisons between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with smoking and COPD associated with environmental and/or occupational exposure. 2018. 136 f. Thesis (Doctorate) - Medical School of Ribeirão Preto - SP, 2018.

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by airflow limitation, being progressive and continuous, with a diagnosis based on the clinical evaluation of the symptoms and spirometry. Smoking and exposure to biomass smoke are some of the etiological factors for this disease. **Objective:** Identify clinical, functional and tomographic differences in volunteers with COPD due to exposure to smoking and environmental and / or occupational exposure. **Material and Method:** Observational, transversal and analytical study with individuals with COPD diagnosis performed at HCFMRP-USP. All participants underwent high-resolution computed tomography (HRCT), arterial blood gas analysis, spirometry, pulmonary diffusion of carbon monoxide measurement, sputum induction, venous blood collection and responded to a built instrument, mMRC dyspnea scale, severity of COPD CAT and socio-demographic questionnaire. Fisher's exact test was used for qualitative variables and Student's t-test for independent samples or Wilcoxon's non-parametric test for independent samples was performed for the quantitative variables. **Results:** For the study, 31 patients were included, 16 patients from the environmental and/or occupational group and 15 from the smoking group. Females predominated in both groups. In the group with environmental and/or occupational COPD, a higher mean age ($p = 0.00003$) was observed; lower level of education ($p = 0.02$); higher frequency of dyspnea ($p = 0.015$); lower SpO_2 at the end of the 6-minute walk test ($p = 0.02$), lower age-corrected pO_2 and SaO_2 ($p = 0.02$, in both variables) and in sputum induced higher levels of IL8 ($p = 0.04$), and IL6 ($p = 0.03$), respectively. The highest incidence of emphysema ($p < 0.025$) and induced sputum was observed in the group with COPD. **Conclusion:** Environmental and/or occupational COPD differs from COPD of smoking etiology in relation to arterial blood gas (pO_2 and SaO_2), even when the groups are similar in severity of COPD, and also a higher frequency of dyspnea occurred, showing a greater involvement of this group. The group presents a behavior of patients with phenotype of chronic bronchitis and in this disease the hypoxemia is more serious and inspires greater attention on the part of the multidisciplinary team.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Computed tomography. Environmental Exposure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Avaliação combinada da DPOC.....	24
Figura 2	Fluxograma da coleta de dados.....	67
Figura 3	Paciente do grupo com exposição ambiental/ocupacional.....	81
Figura 4	Paciente do grupo com exposição ambiental/ocupacional.....	81
Figura 5	Paciente do grupo com exposição ao tabagismo.....	82
Figura 6	Paciente do grupo com exposição ao tabagismo.....	83

LISTRA DE QUADROS

Quadro 1	Principais medicamentos para o tratamento da DPOC.....	35
Quadro 2	Classificação e tratamento farmacológico da DPOC.....	36

LISTRA DE ILUSTRAÇÕES

Fotografia 1	Aparelho de Collins.....	60
Fotografia 2	Material utilizado para indução de escarro.....	62
Fotografia 3	Sala específica com sistema de filtragem de compressão negativa.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Avaliação combinada da DPOC.....	23
Tabela 2	Caracterização sociodemográfica. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	71
Tabela 3	Sinais vitais e antropometria. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018	72
Tabela 4	Gravidade e sintomas dos pacientes do estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	75
Tabela 5	Dispneia. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	76
Tabela 6	Comorbidades e medicações dos pacientes do estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	77
Tabela 7	Classificação GOLD e número de exacerbações dos pacientes do estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	78
Tabela 8	Teste de caminhada de 6 minutos. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	79
Tabela 9	Exame de imagem. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	80
Tabela 10	Função pulmonar. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	85
Tabela 11	Classificação da DLCO. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	86
Tabela 12	Gasometria arterial. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	86
Tabela 13	Comparação da pO ₂ com correção da idade. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	87
Tabela 14	Parâmetros inflamatórios. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018.....	88

LISTA DE SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACOS	Síndrome de Sobreposição Asma e DPOC
ATS	Sociedade Americana do Tórax
BAAR	Bácilos Álcool-Ácido Resistentes
CAT	COPD Assessment Test
CID10	Código Internacional da Doenças
CID10 - J44	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CO	Monóxido de Carbono
CO ₂	Dióxido de Carbono
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
DLCO	Difusão Pulmonar por Monóxido de Carbono
DO	Densidade Óptica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVD	Digital Versatile Disc
DTT	Dithiothreitol
ERS	European Respiratory Society
FEF _{25-75%}	Fluxo Expiratório Forçado de 25-75% da CVF
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
GINA	Global Initiative for Asthma
GLP	Gás Liquefeito de Petróleo
GOLD	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de Confiança
IL6	Interleucina 6
IL8	Interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corporal
LABA	Beta Agonista de Ação Prolongada
LBA	Lavado Broncoalveolar
LILACS	Índice da Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
MMP-8	Metaloproteinase de matriz-8
MMP-9	Metaloproteinase de matriz-9
MMP-12	Metaloproteinase de matriz-12
mMRC	Modified Medical Research Council
MP	Material Particulado
NGA	Núcleo de Gestão Assistencial
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPD	O-Fenilenediamina dihidroclreto; sigma
OR	Razão de Chances

PA	Pressão Arterial
PAHS	Composto Policíclicos Aromáticos
PCV13	Vacina Pneumocócica Conjugada
PCR	Proteína C Reativa
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PLATINO	Projeto Latino Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar
PPSV23	Vacina Pneumocócica Polissacáride
SABA	Antagonista Muscarínicos de Ação Prolongada
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SES-SP	Secretária Estadual de Saúde do Estado de São Paulo
SGRS	St George Respiratory Questionnaire
SMS-RP	Secretária Municipal de Saúde de Ribeirão Preto
TC	Tomografia Computadorizada
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TLCE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UH	Unidade Hounsfield
VC	Volume Corrente
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no 1° segundo
VEF ₁ /CVF	Relação Fixa do Volume Expiratório Forçado no 1° Segundo/Capacidade Vital Forçada
VOCS	Composto Orgânico Volátil
VR	Volume Residual
WHO	World Health Organization

ABREVIATURAS

FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
pH	Potencial Hidrogeniônico
pO ₂	Pressão de Oxigênio
pCO ₂	Pressão de Gás Carbônico
SaO ₂	Saturação de Oxigênio
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos

SÍMBOLOS

°C	Celsius
cm ³	Centímetro cúbico
dp	Desvio Padrão
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
g	Grama
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
ipm	Incursões por minuto
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
L	Litro
mcg	Micrograma
mg/dl	Miligramas por Decilitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
ml	Mililitro
ml/min/mmHg	Mililitro por minuto de milímetros de mercúrio
m mol/L	Concentração Molar
%	Porcentagem
PBS	Solução Salina Tampão
Pi10	Medida normalizada da espessura da parede brônquica
pg	Picograma
pg/g	Picograma por Grama
pg/ml	Picograma por Mililitro
pg/ml/g	Picograma por Mililitro por Grama
V/Q	Relação Ventilação/Perfusão
µg	Micrograma
µl	Microlitro
µm	Micrômetro
bpm	Batimento por Minuto

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	19
1.1	Contexto histórico-político-social da cidade de Ribeirão Preto e região na DPOC.....	20
1.1.1	Atividade econômica.....	20
1.1.2	Processo de urbanização, êxodo rural e envelhecimento da população.....	21
1.2	GOLD – “THE GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE”	22
1.3	A DPOC.....	24
1.3.1	Definição.....	24
1.3.2	Etiologia, patologia e patogênese	25
1.4	A DPOC – Doença Sistêmica.....	31
1.5	Diagnóstico	32
1.6	Diagnóstico Diferencial.....	32
1.7	DPOC e Comorbidades.....	33
1.8	Tratamento	34
1.9	A DPOC no mundo	37
1.10	A DPOC no Brasil.....	38
1.11	A DPOC no estado de São Paulo	39
1.12	A DPOC em Ribeirão Preto	39
1.13	Revisão da Literatura	40
1.14	Fenótipos clínicos na DPOC	45
2.	JUSTIFICATIVA	47
3.	OBJETIVOS	49
3.1	Objetivo Geral.....	50
3.2	Objetivos Específicos.....	50
4.	MATERIAL E MÉTODO.....	51
4.1	Delineamento do estudo.....	52
4.2	Aspectos éticos.....	52
4.3	Local.....	53
4.4	População.....	53
4.5	Seleção.....	53
4.6	Amostra.....	55
4.7	Coleta de dados.....	56
4.8	Instrumento e exames para a coleta dos dados.....	56
4.8.1	CAT – COPD <i>Assessment Test</i>	57
4.8.2	Escala de dispneia mMRC.....	57
4.8.3	Instrumento socioeconômico.....	57
4.8.4	Questionário construído.....	58
4.8.5	Procedimentos do estudo.....	58
4.8.6	Exame físico.....	58
4.8.7	Função pulmonar – espirometria, volumes pulmonares e medida de difusão pulmonar por monóxido de carbono.....	58
4.8.8	Gasometria arterial.....	60

4.8.9	Indução e análise do escarro.....	60
4.8.10	Biomarcadores inflamatórios.....	63
4.8.11	Teste de caminhada de 6 minutos.....	64
4.8.12	Tomografia computadorizada de alta resolução – TCAR.....	65
4.8.13	Avaliação da exposição ambiental/ocupacional e avaliação da carga tabágica.....	66
4.8.14	Dia da coleta dos dados.....	66
4.9	Análise dos dados.....	67
5.	RESULTADOS	69
5.1	Caracterização sociodemográfica dos pacientes.....	70
5.2	Caracterização dos sinais vitais e antropometria.....	71
5.3	Dosagens sanguíneas.....	72
5.4	Caracterização das exposições.....	72
5.5	Caracterização de gravidade e sintomas.....	74
5.6	Caracterização das comorbidades e medicações.....	76
5.7	Classificação da DPOC e número de exacerbações.....	78
5.8	Teste de caminhada de 6 minutos.....	79
5.9	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR).....	79
5.10	Função Pulmonar.....	83
5.11	Parâmetros inflamatório.....	87
6.	DISCUSSÃO	89
7.	CONCLUSÃO	98
	REFERÊNCIAS	100
	APÊNDICES	112
	ANEXOS	125
	FICHA DO ALUNO	134

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contexto Histórico-Político-Social da Cidade de Ribeirão Preto e Região na DPOC

A DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) e alguns de seus fatores de risco (agricultura; poeira orgânica e inorgânica; tabagismo e fumaça da combustão de biomassa) estão interligados a atividade econômica desenvolvida na cidade de Ribeirão Preto e região; ao processo de urbanização e a transição demográfica.

1.1.1 A atividade econômica

Ribeirão Preto, cidade localizada a 313 km da capital paulista, possui hoje como principal atividade econômica o comércio e o setor de serviços. Já foi intitulada capital do café, devido à combinação de terras de solo fértil e proximidade com centros de exportação. Esta atividade trouxe para a região um elevado número de imigrantes (YAMADA, 2014).

O estado de São Paulo, no início do século XX, alcançou a posição de maior produtor de café do Brasil e do mundo. A região de Ribeirão Preto também teve seu destaque neste setor, pois apresentava uma área de 17,8% da área total ocupada por propriedades rurais, além de produzir milho, feijão e arroz em menor escala. Os dados acima demonstram a agricultura como grande recrutadora de mão de obra nesta região, sendo o café, até a década de 70, líder das exportações no Brasil (COLISTETE, 2015; IBGE, 2003).

No início do século 20, a região de Ribeirão Preto tinha 265 estabelecimentos agrícolas produzindo café e esta produção cresceu expressivamente atingindo três milhões de arrobas (MARCONDES, 2002).

Em meados da década de 40, ocorreu a decadência da cultura do café e a produção passa a corresponder a 1,1% da produção do estado de São Paulo. As atividades industriais e urbanas começam a ganhar força e começa o cultivo do algodão e cana-de-açúcar nesta região (MARCONDES, 2002).

Na região de Ribeirão Preto, o processo de modernização da agricultura foi um dos mais intensos do Brasil e do estado de São Paulo e com a adoção de novos sistemas, aumentou a produtividade da região e a tornou uma das mais

importantes na produção do estado de São Paulo, com elevado grau de acesso às políticas agrícolas. Um grande contingente de pessoas foi a esta região para reforçar o trabalho braçal e especializado. Também ocorreu uma desvinculação crescente da produção agrícola regional do consumo alimentar, sendo dada prioridade para a agroindústria, sendo que a cana-de-açúcar e a laranja foram às culturas que mais expandiram em área plantada e em produtividade (ELIAS, 1997).

Na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio Contínua 2012-2016, verificaram-se o predomínio de pessoas trabalhando na agropecuária no Brasil, no entanto observou-se uma redução de pessoas nesta atividade econômica (IBGE, 2017).

Os dados acima mencionados corroboram em deixar implícito em nossa região à importância da agricultura como fator de risco para a DPOC, bem como aproximadamente 90% dos pacientes com DPOC de nosso ambulatório em algum momento de suas vidas, tiveram a agricultura como atividade econômica remunerada associada à exposição a outros fatores causadores desta doença.

1.1.2 Processo de urbanização, êxodo rural e envelhecimento da população

Em 1970, a população brasileira era de 93.139.037 e desde então, a população cresceu 82% ao longo do século XX, tornando-se quase 10 vezes maior, e em 2000, eram 169.560.693 pessoas (IBGE, 2003).

Após a década de 50, verificou-se um intenso processo de concentração urbana da população brasileira que hoje, tornou-se uma sociedade com predomínio nas cidades e com um intenso processo de envelhecimento de sua população, com consequências econômicas e sociais (VERAS; RAMOS; KALACHE, 1987). Sabe-se que com o processo de urbanização, a parcela da população urbana passou de 31,2% em 1940 para 67,6% em 1980 (IBGE, 2003).

A população brasileira saiu da zona rural para a urbana devido ao desemprego rural e pela diferença de salário entre o campo e a cidade, também pela oferta de serviços públicos na cidade. Os imigrantes jovens das décadas passadas transformaram-se na população idosa das grandes cidades (VERAS; RAMOS; KALACHE, 1987).

Em termos de padrão de consumo, segundo o IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, existia uma diferença entre o domicílio rural e urbano em

relação ao utensílio utilizado para cozer, em 1960 - 61% dos domicílios tinham fogão à lenha e somente 18% fogão a gás, em 1970 – 45% dos domicílios com fogão à lenha e 42% tinha fogão a gás, a mudança para o fogão a gás ficou restrito a zona urbana, enquanto o uso de fogão à lenha caiu de 41% para 20% nos domicílios urbanos entre 1960 e 1970, sendo que na área rural 80% era fogão à lenha (IBGE, 2003).

O envelhecimento populacional aumentou o risco para o desenvolvimento da DPOC, pois aumenta os anos de exposição aos fatores de risco para esta doença (GOLD, 2018).

1.2 GOLD – “THE GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE”

Para entender como a DPOC é definida, diagnosticada, classificada em relação à obstrução e aos sintomas, recomenda-se conhecer as diretrizes GOLD – The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, da OMS (Organização Mundial de Saúde) que possui o intuito de divulgar que esta doença é um problema de saúde pública e colaborar para o controle; levando as autoridades de saúde pública, os governos, os profissionais da área da saúde e o público em geral a dar atenção a esta doença (CAMPOS, 2013; GOLD, 2006).

O GOLD foi criado em 1998, com o intuito de atrair a atenção para a DPOC, o seu tratamento e sua prevenção por um grupo de cientistas que incentivou o The United National Heart, Lung, and Blood Institute e a OMS, sendo o primeiro relatório publicado em 2001 (GOLD, 2006). Em 2001, a classificação espirométrica de gravidade menciona usar a relação fixa do volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) pós-broncodilatador, sendo $VEF_1/CVF < 0,7$ para definir a limitação ao fluxo aéreo (GOLD, 2006).

Na atualização do GOLD em 2006, acrescentou-se, na definição a condição de limitação crônica do fluxo aéreo, bem como os conceitos evitável e tratável (com o intuito de mostrar uma realidade positiva aos seus portadores) e também foi incorporada a classificação espirométrica da gravidade da DPOC em 4 níveis: GOLD I – Leve ($VEF_1 \geq 80\%$ do previsto); GOLD II – Moderado ($50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto), GOLD III – Grave ($30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto) e GOLD IV –

Muito grave ($VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto e insuficiência respiratória crônica) (GOLD, 2006).

Em 2011, uma nova atualização do GOLD foi feita, com novas classificações da DPOC levando em consideração o grau de dispneia, a história de exacerbação junto ao VEF_1 . Este novo sistema de classificação adicionou novas dimensões para estratificar estes pacientes, mas tornou-se um método mais complicado para clínicos e epidemiologistas (JOHANNESSEN, 2013). A classificação de 2011, delimitou os pacientes em 4 grupos de A-D, baseado no autorrelato do paciente sobre sintomas como dispneia (através da Dyspnea Scale Modified Medical Research Council - mMRC), COPD Assessment Test - CAT (questionário de qualidade de vida) e das exacerbações definidas pelo uso de prednisolona ou prednisona ou o uso de antibiótico nos últimos 12 meses (JOHANNESSEN, 2013). As recomendações do GOLD 2011 da avaliação combinada estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Avaliação combinada da DPOC

Tipo	Características	Classificação	Exacerbações por ano	mMRC	CAT
A	Baixo risco, menos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Baixo risco, mais sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Alto risco, menos sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Alto risco, mais sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

GOLD - *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; mMRC - escala *Modified Medical Research Council*; CAT - *COPD Assessment Test*. Categorias GOLD: A, B, C e D. Fonte: Global Initiative for Chronic Obstructive (GOLD), 2015.

Figura 1 – Avaliação combinada da DPOC

Fonte: AMARANTE, G. Avaliação combinada da DPOC. EPM Journal of Medicine [Internet]. 2016.

1.3 A DPOC

1.3.1 Definição

A expressão DPOC define a alteração que ocorre em pacientes com enfisema, bronquite crônica ou um misto de ambos, sendo este um nome operacional (WEST, 2010). Caracterizado por diferentes fenótipos como: bronquite crônica (tosse crônica associada à dispneia); enfisema (hiperinsuflação pulmonar predominante), hipoxemia persistente, exacerbações múltiplas e disfunções dos músculos periféricos, verifica-se também a existência de fatores genéticos, como a deficiência da alfa-1 antitripsina (CAMPOS, 2013).

A DPOC é uma doença comum, prevenível, tratável, caracterizada pela persistência dos sintomas respiratórios, que se caracterizam por limitação do fluxo aéreo, sendo progressiva, contínua e associada à resposta inflamatória crônica das vias aéreas, inclusive alvéolos, gerada por partículas ou gases nocivos (GOLD, 2016; GOLD, 2018). Esta doença progride de forma lenta e com diminuição gradual

da função pulmonar (WHO, 2015).

A atualização de 2018 do GOLD preconiza que esta doença deve ser pesquisada em todo paciente que apresente os sintomas de dispneia, tosse e/ou expectoração, bem como em pacientes assintomáticos com exposição a fatores de risco (GOLD, 2018).

A DPOC é pontuada por períodos de piora aguda dos sintomas respiratórios chamada exacerbação (GOLD, 2018).

1.3.2 Etiologia, patologia e patogênese

Etiologia

A etiologia desta doença depende dos fatores de risco (tabagismo, poluentes e fatores do hospedeiro). Atualmente sabe-se que o correto entendimento sobre os fatores de risco para a DPOC ainda está incompleto, pois, esta doença é resultado de uma interação entre a genética e o ambiente, e para entender sobre a interação entre os fatores de risco e a doença, exige-se mais investigação, que logo abaixo exporemos esta temática (GOLD, 2018).

A expressão fator de risco é utilizada para demonstrar associação positiva entre o desenvolvimento da doença e o fator em questão, mas que isoladamente não seria suficiente para gerar a doença. Os fatores de risco podem ser predisponentes (associa-se a um estado de suscetibilidade à doença), facilitadores (favorecem o desenvolvimento da doença) e precipitantes (estão associados ao início da doença) (DAL FABBRO, 2005).

Por ser uma doença multifatorial existem muitos fatores de risco como: tabagismo, asma na infância, fumo materno, infecções respiratórias na infância, contato com produtos químicos, poluição do ar, fumaça de combustível de biomassa utilizado para cozinhar ou aquecer, asma grave, antecedente familiar de DPOC, deficiência de alfa-1 antitripsina, inalação da fumaça do cigarro, exposições a poeira de quartzo, gases de metal, produção e processamento de alumínio, poeira de mina de carvão, exposição à sílica, pó de algodão, fumaça de cádmio e de soldagem, fumaça de diesel, gases irritantes, período pré-natal e peri-natal, sendo estes fatores responsáveis por gerarem uma resposta inflamatória nas vias aéreas e pulmão, remodelamento e destruição do parênquima pulmonar (CAMPOS, 2013; POSTMA; BUSH; VAN DEN BERGE, 2015; BAGATINI; JARDIM; STIRBULOV, 2006;

CULLINAN, 2012; GOLD, 2018).

O GOLD 2018 enfatiza e explica alguns fatores de risco importantes, como o fator genético, idade e sexo, crescimento do pulmão e desenvolvimento, exposição a partículas, status socioeconômico, asma e hiperreatividade brônquica, bronquite crônica e infecções (GOLD, 2018). As observações feitas pelo GOLD (2018) serão detalhadas logo abaixo:

- O fator genético mais bem relatado é a deficiência de α_1 anti-tripsina que é inibidor de proteases, embora seja relevante em pequena parcela da população do mundo, ilustrando a interação entre a genética e a exposição do ambiente que predispõe o indivíduo a esta doença;
- Idade e sexo, a idade é frequentemente listada como fator de risco para a DPOC, refletindo as exposições acumuladas durante a vida e mulheres são mais suscetíveis a fumaça do cigarro do que homens;
- Crescimento do pulmão e desenvolvimento que ocorre durante a gestação, ao nascimento, exposição na infância e adolescência afeta o crescimento do pulmão, aumentando o risco individual de desenvolver esta doença;
- Exposição à partícula como fumaça de cigarro e de derivados de tabaco, bem como a exposição passiva a fumaça de cigarro contribuem para os sintomas respiratórios e o desenvolvimento da doença. Fumar na gestação é um risco para o feto afetando o crescimento do pulmão e o desenvolvimento dentro do útero, mas este risco ocorre em outras fases da vida, como na infância e na adolescência, aumentando o risco individual;
- Status socioeconômico baixo está associado com o risco aumentado de desenvolver DPOC, ainda não estão definidos quais os componentes de pobreza que contribuem para este desenvolvimento, mas reflete a exposição aos poluentes em ambientes abertos e fechados, nutrição pobre e aglomerados;
- Asma e hiperreatividade brônquica, asma é um fator de risco devido à limitação crônica ao fluxo de ar, e a hiperreatividade conduz a DPOC, e pode existir sem o diagnóstico de asma, sendo um preditor independente para a DPOC e indica o risco excessivo do declínio da função pulmonar;
- Bronquite crônica esta associada à hipersecreção de muco e aumento do declínio do VEF₁ que está associado ao aumento da probabilidade de desenvolver esta doença (GOLD, 2018).

Nos últimos 10 anos, muitos estudos têm enfatizado a associação entre a DPOC e fatores de risco não relacionados ao tabagismo (SALVI; BARNES, 2009).

O tabagismo, a agricultura e a exposição à fumaça de combustível de biomassa foram os fatores de risco mais identificados neste estudo e serão descritos amplamente nesta introdução.

Poluição em ambientes fechados

A poluição em ambientes fechados ocorre principalmente nas escolas e em casa, tendo um importante impacto biológico tanto em baixa concentração como em exposições por longos períodos. Os altos níveis de poluição são frequentes devido ao péssimo estado das construções e conservação, falta de limpeza e com pouca ventilação (ERS, 2017). A qualidade do ar é particularmente importante em subpopulações em vulnerabilidade como crianças, idosos, pessoas com problemas cardíacos, problemas respiratórios e aquelas com baixo nível socioeconômico (ERS, 2017). Grande parte da poluição em ambiente fechado deriva da atividade humana, como o dióxido de carbono (CO_2) que é produzido pela respiração humana e altos níveis em ambientes lotados com inadequado fluxo de ar, que por sua vez podem alterar a qualidade de ar nestes ambientes (ERS, 2017).

A poluição em ambiente fechado é o oitavo fator de risco para doenças sendo responsável por aproximadamente 2,7% da carga global das doenças (ERS, 2017). Em ambientes fechados frequentemente fumantes e a fumaça de cigarro são as principais fontes de material particulado contabilizando de 50-90% do total da concentração de material particulado nestes locais (ERS, 2017).

O combustível sólido é usado por aproximadamente 50% da população do mundo, sendo utilizado para cozer, aquecer e gerar energia com alta produção de material particulado e monóxido de carbono (ERS, 2017).

A fumaça do cigarro acarreta aumento de sintomas respiratórios, função pulmonar anormal e da mortalidade (RAMÍREZ-VENEGAS et al., 2006). Os poluentes presentes na fumaça do tabaco são: CO (monóxido de carbono), CO_2 , MP (material particulado), VOCS (composto orgânico volátil) e PAHS (compostos policíclicos aromáticos) (ERS, 2017).

A prevalência do uso de produtos derivados do tabaco em maiores de 15 anos no Brasil é de 21% no sexo masculino e 12,4% no sexo feminino. Verificam-se

contrastes em outros países em relação a esta prevalência, como Argentina (31,8% no sexo masculino e 20,8% no sexo feminino); Áustria (37,4% no sexo masculino e 35,8% no sexo feminino); Austrália (18,4% no sexo masculino e 14,7% no sexo feminino); Bolívia (33,6% no sexo masculino e 18,6% no sexo feminino); China (49,0% no sexo masculino e 2,0% no sexo feminino); Colômbia (17,2 % no sexo masculino e 6,9 % no sexo feminino); Cuba (53,2% no sexo masculino e 19,8% no sexo feminino); Itália (29,1% no sexo masculino e 19,8% no sexo feminino); Israel (41,7% no sexo masculino e 20,1% no sexo feminino) (WHO, 2015).

Segundo dados do inquérito telefônico VIGITEL entre 2006-2014, a prevalência de fumantes no Brasil caiu 0,645 por ano no período acima citado variando de 15,6% em 2006 a 10,8% em 2014 (MALTA et al., 2017). A prevalência de tabagismo em adultos com até 8 anos de estudo foi de 19,1% em 2006 e de 14,1% em 2014 (MALTA et al., 2017).

A exposição à fumaça de combustível de biomassa (madeira e carvão) utilizado para cozinhar ou aquecer é constituída por: CO, CO₂, MP e PAHS (ERS, 2017). Esta exposição é considerada significativa e um possível fator de risco quando utiliza - se o fogão com combustível de biomassa por um período maior de seis meses (RAMÍREZ-VENEGAS, 2006).

A exposição à fumaça de combustível sólido apresenta aumento do risco de 3,2 vezes (2,3-4,8) para DPOC em mulheres, e aumento moderado de DPOC em homens de 1,8 vezes (1,0-3,2) (ERS, 2017).

O fogão a lenha é um elemento ainda muito presente no universo rural brasileiro, na maioria das vezes fica dentro da casa, com pouca ventilação e com pouca exaustão facilitando a propagação da fumaça para os demais ambientes e levando a exposição a todos os moradores (MOREIRA et al., 2008).

Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde em 2015, 5% da população brasileira utilizou combustível sólido. Verificou-se um contraste global em relação à utilização deste tipo de combustível, com países que o utilizam pouco (< 5% da população) (Nova Zelândia; Rússia; Equador; Finlândia; França; Grécia; Canadá; Itália; Israel, Kuwait), bem como países que utilizam muito combustível sólido (> 95%) (Níger; Libéria; Malaui; Mali; Moçambique; México; Mongólia; Etiópia) e outros países com uso intermediário de combustível sólido como: Haiti (92%); Colômbia (80%); Peru (72%) e Chile (7%) (WHO, 2015).

A população está exposta continuamente aos fatores de risco para esta

doença, este fato, foi mencionado no estudo Platino realizado na área metropolitana da grande São Paulo que verificou que 14,4% dos indivíduos utilizavam carvão para cozinhar, 1,7% dos indivíduos utilizou carvão para aquecer, 47,5% dos indivíduos utilizavam biomassa (principalmente madeira) para cozinhar e 6,4% dos indivíduos utilizavam biomassa (principalmente madeira) para aquecer, as porcentagens acima mencionadas se referem à amostra de S. Paulo, com 963 indivíduos (MENEZES et al., 2005).

A DPOC ocupacional está relacionada à exposição de poeira orgânica como do algodão, do linho, do cânhamo, da juta, do sisal e de vários grãos, sendo que a exposição crônica pode desenvolver bronquite crônica, bem como uma limitação do fluxo de ar com pouca reversibilidade (ERS, 2017).

Patologia

A inflamação do pulmão é uma resposta gerada pelo contato com fumaça de cigarro e de combustível de biomassa ou de partículas nocivas, e esta resposta está modificada em pacientes com DPOC. Esta inflamação crônica induz a destruição do parênquima levando ao enfisema e a interrupção do processo de reparo normal e os mecanismos de defesa resultam em fibrose de pequenas vias aéreas, esta mudança patológica leva a captura de ar e limitação progressiva ao fluxo de ar (GOLD, 2018).

Mudanças patológicas são encontradas no fluxo de ar, no parênquima pulmonar e na vasculatura pulmonar, observa-se também na inflamação crônica, aumento do número e do tipo de células inflamatórias de diferentes partes do pulmão e de mudanças estruturais que resultam em lesões repetidas e reparo (GOLD, 2018). A inflamação e mudanças estruturais no fluxo de ar aumentam com a gravidade da doença e persistem após a cessação do tabagismo (GOLD, 2018).

A obstrução das vias aéreas é causada pelo aumento da resistência ao fluxo aéreo que pode ser dentro do lúmen da via aérea por secreções excessivas como na bronquite crônica. Na parede da via aérea as causas são hipertrofia das glândulas mucosas como na bronquite ou destruição do parênquima, como no enfisema (WEST, 2010).

Verifica-se nesta doença a destruição do parênquima pulmonar (enfisema) gerada pelo processo inflamatório que acarreta perda de ligações alveolares para as pequenas vias aéreas e diminuição do recolhimento elástico

pulmonar; comprometendo a fase expiratória da respiração (GOLD, 2016; CAMPOS, 2013).

Existem vários tipos de enfisema:

- enfisema acinar: a doença afeta o parênquima distal ao bronquíolo terminal;
- enfisema centroacinar: a destruição ocorre na parte central do lóbulo, sendo que os ductos alveolares periféricos e os alvéolos podem ser poupados;
- enfisema panacinar: ocorre distensão e destruição de todo lóbulo;
- enfisema parasseptal: a doença é marcada no pulmão adjacente ao septo interlobular;
- enfisema bolhoso: desenvolvem grandes áreas císticas ou bolhosas (WEST, 2010).

O enfisema centroacinar ocorre mais no ápice, mas pode estender inferiormente com a progressão da doença, e já o enfisema panacinar não apresenta região específica, mas pode ser mais comum nos lóbulos inferiores (WEST, 2010).

Patogênese

Na DPOC, o grau da obstrução geralmente relaciona-se com a extensão do processo inflamatório (MACNEE, 2006).

O desequilíbrio entre as proteases e antiproteases e o desequilíbrio entre oxidantes e anti-oxidantes (stress oxidativo) participam da patogênese desta doença, como também participam desta fase as células inflamatórias. As proteases aumentam sua produção ou são ativadas e as antiproteases são inativadas ou reduzem sua produção resultando em desequilíbrio e a inflamação por si só gera estresse oxidativo que causa o desequilíbrio entre as proteases e antiproteases (MACNEE, 2006). As principais proteases são produzidas pelos neutrófilos (elastase, catepsinas G e protease 3) e macrófagos (cisteína, catepsinas E, A, L e S) e várias metaloproteases (MMP-8, MMP-9 e MMP-12). As antiproteases envolvidas na patogênese do enfisema são α_1 antitripsina, inibidor de leucoprotease e inibidor de metaloprotease (MACNEE, 2009).

O processo oxidativo aumenta na DPOC, uma das causas é a fumaça do cigarro, bem como o oxigênio reativo e os nitrogênios liberados pelas células inflamatórias (MACNEE, 2009). O estresse oxidativo cria o desequilíbrio entre proteases e antiproteases. Muitos marcadores deste processo aumentam na DPOC

e também aumentam as exacerbações. Ele pode inativar as antiproteases e estimular a produção de escarro e também aumentar a inflamação por aumento da ativação do fator de transcrição e consequentemente ativar o gene dos mediadores pró-inflamatórios (MACNEE, 2009).

O processo inflamatório que faz parte da patogênese da DPOC tem a participação das células inflamatórias (macrófagos, linfócitos e neutrófilos), de células estruturais (epiteliais, musculares e fibroblastos) e acúmulo de linfócitos TCD8 (MACNEE, 2006; COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009). As células inflamatórias lançam várias citocinas e mediadores que participam do processo desta doença, sendo que o padrão desta inflamação é diferente do que se vê em pacientes com asma (MACNEE, 2006).

Os mediadores inflamatórios específicos determinam o desenvolvimento de lesão estrutural que ocorre na DPOC, as quimiocinas relacionadas ao fenótipo 1 de inflamação causam acúmulo de células no pulmão enfisematoso e propiciam a manutenção do processo inflamatório (COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009). Possivelmente, as quimiocinas implicam no recrutamento de linfócitos T, especialmente CD8, no parênquima dos pacientes com DPOC (COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009).

Grande parte das células inflamatórias são macrófagos, que estão presente nas vias aéreas de pessoas saudáveis e portadores de DPOC; o número de macrófagos está aumentado de 5 a 10 vezes no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com DPOC (COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009).

Indivíduos tabagistas possuem acúmulo de macrófagos que pode ser explicado pelo prolongamento do tempo de vida da célula no pulmão e pelo recrutamento de monócitos da circulação (COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009).

1.4 A DPOC - Doença Sistêmica

A DPOC ocasiona em seus portadores, a perda da força muscular periférica e diminuição de massa muscular que corrobora com a limitação da capacidade funcional e contribui para a mortalidade destes pacientes, verificando-se que estes pacientes deixam de realizar atividades ligadas à marcha. Devido também à sensação de dispneia, apresentam baixa capacidade oxidativa, capacidade

glicolítica normal ou aumentada, metabolismo anaeróbico alático diminuído, gerando o predomínio do sistema anaeróbico láctico, contribuindo também para a limitação da capacidade funcional (GOSSELINK; TROSOSTERS; DECRAMER, 1996; DOURADO et al., 2006; MARINO et al., 2007).

Esta doença gera inflamação sistêmica, que pode contribuir para iniciar ou piorar comorbidades, dentre elas diabetes, depressão, neoplasia de pulmão, osteoporose e doenças cardíacas isquêmicas (CAMPOS, 2013).

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na queixa de dispneia e tosse produtiva crônica associada ao contato com os fatores de risco para a doença, sendo a espirometria de suma importância para a definição da doença (CAMPOS, 2013).

A espirometria é o ponto chave para diagnosticar a DPOC. No entanto, não existe um consenso perfeito em relação a qual seria o melhor parâmetro espirométrico para definição da DPOC. A relação $VEF_1/CVF < 0,70$ é considerada um bom indicador da doença. Estes parâmetros são específicos e demonstram a gravidade da doença, bem como a avaliação combinada que compreende sintomas, espirometria e o risco de exacerbações (MENEZES et al., 2005; GOLD, 2011). Segundo a diretriz internacional - GOLD, a relação $VEF_1/CVF < 0,70$ caracteriza a presença de obstrução brônquica (GOLD, 2018).

Frequentemente esta doença gera exacerbações que ocorrem de forma aguda, percebida pelo aumento da tosse crônica; do escarro, da dispneia; da sibilância. Essas exacerbações podem também gerar piora na função pulmonar (FIGUEIREDO, 2010; RABE, 2007).

1.6 Diagnóstico Diferencial

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a DPOC apresenta sintomas inespecíficos, que pode gerar confusão diagnóstica. As doenças que podem gerar este diagnóstico diferencial são: asma brônquica, bronquiolites, bronquiectasias, tuberculose e insuficiência cardíaca congestiva (SBPT, 2004).

A asma é definida como uma doença heterogênea e caracterizada usualmente como uma doença crônica das vias aéreas, sendo definida por vários sintomas: chiado; falta de ar; aperto no peito e tosse. Quando o sintoma de tosse ocorre isolado sem a presença de outro sintoma; como a produção crônica de catarro; falta de ar associada à tontura ou formigamento periférico, dor no peito, exercício induzindo a dispneia com inspiração ruidosa, diminui a chance de ser asma (GINA, 2018). Asma e DPOC podem ser difíceis de distinguir na prática clínica, principalmente em pacientes idosos, fumantes e ex-fumantes, podendo ocorrer, nestas condições, a síndrome de sobreposição asma e DPOC (GOLD, 2018).

Segundo a diretriz Global Initiative for Asthma (GINA), a DPOC é definida como sintomas respiratórios crônicos, exposição a fatores de risco e $VEF_1/CVF < 0,7$ pós-broncodilatador e a reversibilidade ao broncodilatador ($> 12\%$ e > 200 ml) é frequentemente encontrada nesta doença, bem como a difusão baixa é mais encontrada na DPOC (GINA, 2018).

A síndrome de sobreposição asma e DPOC (ACOS) são caracterizadas por limitação persistente do fluxo aéreo com várias características geralmente associadas com asma e várias características geralmente associadas com DPOC. Essa síndrome, portanto, é identificada pelas características que ela compartilha com a asma e a DPOC (GINA, 2014).

Bronquiolites: o diagnóstico de tosse e dispneia pode ser confundido com as da DPOC, sendo importante observar se é não tabagista, dispneia de progressão acelerada e padrão de mosaico na tomografia computadorizada de tórax. Nas bronquiectasias, o paciente pode apresentar tosse, dispneia, secreção abundante, ter hipoxemia e cor pulmonale, com produção em abundância de secreção, levanta a suspeita que pode ser confirmada pela tomografia computadorizada de alta resolução. Tuberculose: a pesquisa de BAAR no escarro e a radiografia de tórax confirmam o diagnóstico. Insuficiência cardíaca congestiva: o exame físico com o encontro de estertores finos em bases, aumento da área cardíaca na radiografia de tórax, exames cardiológicos e a espirometria permitem o diagnóstico diferencial (SBPT, 2004).

1.7 DPOC e Comorbidades

Pacientes com DPOC frequentemente apresentam doenças crônicas concomitantemente. Esta doença apresenta um importante componente que desenvolve multimorbidades e também possui um significativo componente extrapulmonar que incluem: perda de peso, anormalidade nutricional e disfunção músculo - esquelética (GOLD, 2018). As comorbidades mais comuns nos pacientes com DPOC são doença cardiovascular, disfunção musculoesquelético, síndrome metabólica, osteoporose, depressão, ansiedade e câncer de pulmão (GOLD, 2018).

Segundo o GOLD (2018), a existência da DPOC aumenta o risco para outras doenças.

Segundo Ribeiro (2008), as enfermidades habitualmente associadas à DPOC devem ser investigadas e avaliadas como parte da doença. A ocorrência destas comorbidades aumenta nos estágios mais graves da doença, com os efeitos colaterais das medicações cronicamente utilizadas e ao estilo sedentário de vida (RIBEIRO, 2008).

1.8 Tratamento

O tratamento consiste em educação, vacinação e medicamentos, sendo que a modalidade farmacológica é o principal apoio do manejo da doença (FERNANDES et al., 2017). É fundamental a individualização do tratamento, que depende das disponibilidades das medicações, da gravidade da doença, preferências do paciente, interações medicamentosas e comorbidades; objetivando o controle da doença (FERNANDES et al., 2017). No Brasil, ocorreu uma reunião de 24 especialistas que elaboraram as recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC e os Quadros 1 e o Quadro 2 foram retirados deste documento e descrito logo abaixo (FERNANDES et al., 2017). A SBPT recomenda que o tratamento deve ser feito para cada gravidade (FERNANDES et al., 2017).

Quadro 1. Principais medicamentos para o tratamento da DPOC.*

Medicação	Dose, μ g (exceto onde indicado)	Duração da ação, h
β_2-agonista de curta duração		
Fenoterol	MDI 100 e 200	4 a 6
Salbutamol	MDI 100, 120, 200	4 a 6, 12
β_2-agonista de longa duração		
Formoterol	DPI 12	12
Salmeterol	MDI 25 e DPI 50	12
Indacaterol	DPI 150 e 300	24
Olodaterol	SMI 2,5	24
Anticolinérgico de curta duração		
Ipratrópio (brometo)	MDI 20 e 40	6 a 8
Anticolinérgico de longa duração		
Glicopirrônio (brometo)	DPI 50	12 a 24
Tiotrópio	SMI 2,5	24
Umeclidínio (brometo)	DPI 62,5	24
β_2-agonista com anticolinérgico de curta duração		
Fenoterol/ipratrópio	MDI 50/20	6 a 8
Salbutamol/ipratrópio	MDI 120/20	6 a 8
β_2-agonista com anticolinérgico de longa duração		
Formoterol/aclidínio	DPI 12/400	12
Formoterol/glicopirrônio	MDI 9,6/14,4	12
Indacaterol/glicopirrônio	DPI 110/50	12 a 24
Vilanterol/umeclidínio	DPI 25/62,5	24
Olodaterol/tiotrópio	SMI 2,5/2,5	24
β_2-agonista de longa duração com corticoide inalatório		
Formoterol/beclometasona	MDI e DPI 6/100	12
Formoterol/budesonida	DPI 6/200, 12/400 e 12/200 MDI 6/200	12
Formoterol/mometasona	MDI 5/50, 5/100 e 5/200	12
Salmeterol/fluticasona	DPI 5/100, 50/250 e 50/500 MDI 25/50, 25/125 e 25/250	12
Vilanterol/fluticasona	DPI 25/100	24
Inibidor da fosfodiesterase 4		
Roflumilaste	Comprimido, 500 mg	24
Macrolídeo		
Azitromicina	Comprimido ou cápsula, 250 e 500 mg	24
Mucolítico		
N-acetilcisteína	Pó, 200 e 600 mg; xarope, 30 mg/ml; e comprimido, 600 mg	8 a 12

MDI: *metered dose inhaler* (inalador pressurizado); DPI: *dry powder inhaler* (inalador de pó); e SMI: *soft mist inhaler* (inalador formador de névoa). *Em negrito, formulações disponíveis atualmente no Brasil. As outras se encontram, no momento da publicação, em aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira ou em fase de lançamento pela indústria.

Fonte: FERNANDES, F. L. A. et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017.

Quadro 2. Classificação e tratamento farmacológico da DPOC.

Não exacerbador		Terapia dupla broncodilatadora (LABA + LAMA)		
		Monoterapia broncodilatadora (LABA ou LAMA)		
Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Dispneia (Escala mMRC)	0- 1	2	3	4
Sintomas (CAT)	<10	≥10		
Obstrução (VEF,% Pós-BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
Exacerbações Frequentes (último ano)	Terapia dupla (LABA + LAMA)* Terapia Combinada (LABA + CI) Monoterapia (LAMA)			
≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização	Terapia tripla* Associar Roflumilaste¶* Considerar macrolídeo* ou NAC*			
# Primeira linha de tratamento * Caso persistir exacerbando após o tratamento de primeira linha ¶ Indicado em pacientes com DPOC e bronquite crônica				

LABA: β_2 -agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do Medical Research Council modificada; CAT: Teste de Avaliação da DPOC; VEF₁%, VEF₁ em % do predito; BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e NAC: N-acetilcisteína.

Fonte: FERNANDES, F. L. A. et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2017.

O GOLD (2018) menciona que o tratamento dos sintomas reduz o número de exacerbações, bem como a sua gravidade (GOLD, 2018).

As medicações mais usadas para a DPOC são:

- Broncodilatadores são medicações que aumentam o VEF₁ e outros parâmetros da espirometria, agem sobre o tônus do músculo liso, melhoram o fluxo expiratório devido ao alargamento das vias aéreas que geram mudanças no recuo elástico do pulmão; reduzem a hiperinsuflação dinâmica, e estas mudanças ocorrem principalmente em DPOC grave e muito grave. Esta medicação é usada para reduzir e prevenir sintomas;
- β_2 -agonistas possui como principal ação o relaxamento dos músculos lisos das vias aéreas com estimulação dos receptores β_2 adrenérgicos. Existem os β_2 -agonistas com ação curta de 4 a 6 horas (SABA) e os β_2 -agonistas de ação longa 12 ou mais horas (LABA);
- Antimuscarínicos são drogas que agem sobre a broncoconstrição causada pela acetilcolina na expressão dos receptores muscarínicos;
- Metilxantinas: existe controvérsia sobre seu efeito, mas sabe-se que inibe a fosfodiesterase, possuindo atividade broncodilatadora;
- A combinação de terapias broncodilatadoras com diferentes mecanismos e

duração dos efeitos aumentam o grau de broncodilatação e a combinação SABA com LABA representa um efeito superior quando comparado a outros medicamentos;

- Agentes anti-inflamatórios: sua eficácia é verificada pelo número de exacerbações;
- Corticosteróides limitam a responsividade brônquica, a sua relevância clínica não está bem definida (GOLD, 2018).

A vacina influenza reduz infecções do trato respiratório baixo e reduz também a morte destes pacientes (GOLD, 2018). A vacina pneumocócica PCV13 e PPSV23 é recomendada em todos os pacientes com idade igual ou maior de 65 anos, sendo também a PPSV23 recomendada para pacientes jovens com este diagnóstico (GOLD, 2018).

1.9 A DPOC no mundo

A DPOC é uma doença epidêmica na maior parte do mundo, cujas taxas de prevalência e mortalidade estão aumentando com o envelhecimento da população e diminuição da preponderância de doenças cardíacas e infecciosas (CAMPOS, 2013).

A OMS estima que 65 milhões de pessoas padecem da DPOC classificada de moderada a grave e que 3 milhões de pessoas morreram por esta doença em 2005 e que corresponde a 5% de todas as mortes no mundo, bem como corresponde a 3,6% de todas as doenças no mundo (WHO, 2016; WHO, 2016).

Segundo as estimativas da OMS, esta doença será a 3º causa de morte no mundo em 2030, tendo como principais fatores de risco o tabaco e a exposição a combustíveis de biomassa (WHO, 2008).

A DPOC é um problema de ordem mundial, sendo um grande problema de saúde pública e representa um enorme encargo social e econômico (RABE, 2007; ZHANG; LIN; BAI, 2014).

A seguir será descrito um panorama desta doença em alguns países:

Em Portugal, na cidade de Lisboa, foi desenvolvido um estudo com o intuito de verificar a prevalência da DPOC que foi de 14,2% em adultos com 40 anos

ou mais, ocorrendo em maior número no sexo masculino do que no feminino, bem como uma prevalência de 9,2% em indivíduos que nunca fumaram (BÁRBARA et al., 2013).

Na Índia, em um estudo desenvolvido com indivíduos não fumantes, verificou-se uma prevalência de DPOC de 2,44% (1,43-3,45) que corresponde a 22 indivíduos da amostra de 900 indivíduos, sendo que 25% possuíam exposição passiva ao tabagismo, 83,5% utilizavam biomassa como combustível primário (JOHNSON, 2011).

O projeto PLATINO foi realizado em 5 das maiores cidades da América Latina e encontrou prevalência da DPOC de 7,8% na cidade do México (México) e de 19,7% em Montevidéu (Uruguai) (MENEZES et al., 2005).

A prevalência da DPOC em Buenos Aires (Argentina) foi de 5 a 8%, segundo o estudo de Sáenz e colaboradores (2001) (SÁENZ, 2001).

1.10 A DPOC no Brasil

No Brasil, ocorreram mais de 127.000 internações de indivíduos com DPOC, bem como mais 37.000 mortes por esta doença no ano de 2010 (GRAUDENZ; GAZOTTO, 2014).

Um estudo realizado no estado de Goiás, na cidade de Aparecida de Goiânia selecionou 200 indivíduos, sendo que em 63 constatou-se o diagnóstico de DPOC, e destes, 45 não possuíam este diagnóstico prévio, sendo então detectados 71,4% de subdiagnóstico de DPOC em indivíduos com fatores de risco atendidos nas unidades básicas. Este estudo caracterizou como fatores de risco para a doença em questão, o tabagismo e a exposição acumulativa à fumaça de lenha, bem como verificaram 14,6% de subdiagnóstico e 1,5% de utilização da espirometria como ferramenta diagnóstica (QUEIROZ; MOREIRA; RABAHI, 2012).

Um estudo transversal, realizado no estado de Minas Gerais na cidade de Uberaba, constatou prevalência de 25% de DPOC em indivíduos com idade ≥ 50 anos no Centro de Convivência e 80% não tinham diagnóstico prévio desta doença. Em relação aos fatores de risco, encontrou-se uma prevalência de 65% de hábito do tabagismo e uma prevalência de 96% de exposição à queima da lenha no grupo sem diagnóstico da DPOC e no grupo com diagnóstico da DPOC verificou-se

prevalência de 79% com hábito de fumar e prevalência de 100% com exposição à queima da madeira (SANTOS; LIZZI; VIANNA, 2014).

1.11 A DPOC no Estado de São Paulo

Segundo o boletim eletrônico do grupo técnico de avaliação e informações de saúde sobre a mortalidade no estado de São Paulo no quadriênio 2010 a 2013, a 3ª causa de morte neste estado são doenças do aparelho respiratório e as doenças crônicas de vias aéreas inferiores são a 2ª causa de morte dentro do grupo das doenças do aparelho respiratório. Elas representam 27,5% do total de mortes por doenças do aparelho respiratório; sendo que, os homens possuem coeficiente de mortalidade superior ao das mulheres, estando relacionado ao tabagismo e enfisema (SES-SP, 2013).

A prevalência da DPOC foi de 15,8% na grande área metropolitana de São Paulo (IC=13,5-18,1), tendo como critério para a definição de DPOC a relação $VEF_1/CVF < 0,70$ (MENEZES et al., 2005).

O estudo de seguimento de 9 anos do estudo Platino constatou que, após o período de 9 anos, o diagnóstico de novos casos de DPOC variou de 1,4% a 4,0%. Este dado dependeu dos critérios espirométricos utilizados para definir a DPOC, sendo estes achados semelhantes aos encontrados na Europa, Ásia e América do Norte (MOREIRA et al., 2005).

1.12 A DPOC em Ribeirão Preto

Segundo o Relatório Anual de Gestão da Secretária Municipal de Saúde de Ribeirão Preto do ano de 2014, a 3ª causa de mortalidade são doenças do aparelho respiratório com 477 casos, sendo 11,6% do total de óbitos (SMS, 2014). O enfisema foi responsável por 41 óbitos no ano de 1998; 41 óbitos no ano de 1999; 23 óbitos no ano de 2000; 26 óbitos no ano de 2001 e 29 óbitos no ano de 2002 segundo dados do Boletim do Sistema de Coleta e Análise de Estatísticas Vitais (SICA EV) do Departamento de Vigilância em Saúde e Planejamento da Secretaria Municipal de Ribeirão Preto (SMS-RP, 2002).

As informações obtidas no setor de Registros Médicos do Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (2016) cadastradas pelo CID J44 no período de janeiro de 2014 a 19 de abril de 2016 (27 meses) revelaram que neste período foram atendidos no ambulatório e enfermaria desta instituição 1608 pacientes, sendo que neste mesmo período de tempo foram registradas 571 internações com o CID acima mencionado, demonstrando o quanto oneroso é para o sistema público de saúde o atendimento destes pacientes (HCRP, 2016). Estas mesmas informações foram solicitadas no período de janeiro de 2017 a maio de 2018 (17 meses) que mostraram que 847 pacientes foram atendidos no ambulatório e 82 na enfermaria (HCRP, 2018).

1.13 Revisão da Literatura

Realizamos a revisão da literatura sobre DPOC ambiental/ocupacional por ser o enfoque deste estudo, bem como as suas diferenças em relação à DPOC relacionada ao tabagismo.

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de referências bibliográficas: Arquivos Digitais Biomédicos e de Ciências de Saúde da *U. S. National Library of Medicine – National Institutes of Health* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual de Saúde e *The Cochrane Library* via Biblioteca Virtual de Saúde, na mídia digital, visando a localizar os artigos que abordassem o tema proposto por este estudo. A busca foi realizada no período de setembro de 2014 a dezembro de 2014, pelos autores deste estudo. A pergunta norteadora deste estudo foi: “Há associação entre queima da biomassa e DPOC?”. Esta revisão foi constituída por 71 artigos. Os países que mais desenvolveram estudos neste contexto foram China, Turquia, México, Estados Unidos, Brasil e Colômbia. O ano de publicação variou de 1991 a 2014. Aproximadamente, 55% dos artigos foram publicados entre 2010 e 2014, demonstrando o interesse recente dos pesquisadores por este tipo de assunto. O delineamento de estudo com maior ocorrência foi o transversal, no entanto percebe-se que em 21 estudos não foi descrito o tipo de delineamento. Classificando-se os estudos pelos 7 níveis de evidência, verificou-se a ausência de evidências fortes para a aplicação clínica.

Em relação aos estudos, constatou-se maior ocorrência de descrições

relativas à zona rural e, apesar da maior parte dos estudos incluírem ambos os gêneros, enfatizou-se que a população feminina mostrou mais susceptível ao fenômeno descrito. O tamanho amostral variou de 22 a 34.969 indivíduos por estudo, sendo que os estudos que contemplaram maior número de participantes foram desenvolvidos na China, Índia, Paquistão, México, Chile e Turquia. Os estudos de revisão relataram de 9 a aproximadamente 200 artigos.

Em 22 artigos de revisão, verificou-se associação entre exposição à fumaça de biomassa e DPOC ou bronquite crônica. Os combustíveis de biomassa mais utilizados foram madeira/lenha, carvão vegetal, esterco de animal, resíduos de plantas e capim. As medidas mais utilizadas para verificar o efeito da exposição foram questionário e espirometria. Os sintomas respiratórios mais relacionados à exposição a combustível de biomassa foram tosse, escarro, dispneia, sibilos e coriza.

A medida padrão para avaliar desenvolvimento ou diagnóstico de DPOC é a espirometria. A medida de exposição mais comum é o índice de exposição, calculado pela multiplicação do número de horas por dia de contato com a fumaça de biomassa pelo número de anos dessa atividade. Empregando-se esses parâmetros, concluiu-se que a exposição contribuiu para reduzir VEF₁; CVF e VEF₁/CVF.

O uso de combustível de biomassa foi relatado como um dos fatores de risco mais importantes para DPOC e bronquite crônica, associando-se também a cozinhas mal ventiladas, exposição prolongada à fumaça de lenha e à zona rural.

Esta revisão incluiu 4 estudos brasileiros: o estudo de Moreira e colaboradores (2013) foi realizado na região central do Brasil com 42 mulheres constituindo o grupo DPOC e 31 mulheres constituindo o grupo controle. As mulheres com DPOC eram procedentes da zona rural e trabalhavam em serviços domésticos. Os sintomas respiratórios com maior ocorrência foram tosse, expectoração, sibilos e dispneia. Os escores 1 e 2 (mais baixos) na escala de dispneia mMRC foram mais frequentes.

A análise radiológica de indivíduos expostos à fumaça de combustível de biomassa foi realizada em 7 estudos (GONZÁLEZ-GARCIA et al 2013; MOREIRA et al., 2013; TORRES-DUQUE et al., 2008), estando o artigo de Moreira e colaboradores (2013) incluído neste total. Em 2 artigos, foram realizadas tomografia computadorizada (TC) e radiografia de tórax conjuntamente (BABALIK et al., 2013; GUNBATAR et al., 2012; MOREIRA et al., 2013; OZBAY et al., 2001; OH et al.,

2013; TORRES-DUQUE et al., 2008); em 4 artigos, apenas foi realizada a TC (BABALIK et al., 2013; GUNBATAR et al., 2012) e, em 1 artigo, foi realizada apenas a radiografia de tórax (ALBALAK; FRISANDO; KEELER, 1999). No mencionado estudo de Moreira e colaboradores, os achados mais frequentes nas análises tomográficas foram bronquiectasia, padrão de perfusão em mosaico, atelectasia linear e padrão de árvore em brotamento. Além disso, foram observadas associação entre perfusão em mosaico e menores valores de VEF1 e de VEF1/CVF.

O estudo de Silva e colaboradores (2012) foi realizado na cidade de João Câmara, nordeste do Brasil, com 1402 participantes, usou questionário de sintomas, espirometria e mensuração de partículas menores de 2,5 µm de diâmetro no ar de cozinhas. Os indivíduos do estudo foram estratificados pela idade, tipo de combustível e local utilizado para cozinhar (ambiente aberto ou fechado). O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos respiratórios do combustível de biomassa (grupo exposto) e comparar os resultados com indivíduos da mesma comunidade no Brasil que usam gás liquefeito de petróleo (controle). Em adultos de 20 anos ou mais, ao se comparar os grupos, percebe-se diferença significativa com maior prevalência no grupo exposto. Tosse com escarro associou-se à exposição com OR=2,93; IC=1,68-5,0; dispneia com OR=2,59; IC=1,32-5,09; sibilo (OR=2,33; IC=1,25-4,38) e coriza (OR=1,98; IC=1,15-3,42). Observou-se associação entre sibilo, dispneia e coriza (OR=1,68; IC=1,19-2,17) com aumento das concentrações de material particulado. Concluiu-se que a exposição crônica a queima de biomassa está associada com o aumento da prevalência de sintomas respiratórios, redução da função pulmonar e desenvolvimento de DPOC.

O estudo de Queiroz e colaboradores (2012) foi realizado em Goiás com indivíduos de 40 anos ou mais; tabagistas por pelo menos 20 anos-maço ou exposição à queima de biomassa. Foi um estudo transversal com 63 participantes, que utilizou questionário. O diagnóstico de DPOC foi feito pelo VEF1/CVF < 0,70. Estimou-se a prevalência de DPOC entre indivíduos com fatores de risco em unidades de estratégia de saúde da família. Não houve diferença entre os fatores de risco carga tabágica ($p = 0,807$), exposição à queima de lenha ($p = 0,518$) e tipo de cigarro fumado entre os indivíduos com e sem DPOC.

O segundo estudo de Moreira e colaboradores (2013) foi constituído por 43 mulheres com DPOC e 117 mulheres sem esta doença. O diagnóstico de DPOC foi feito por sintomas e VEF1/CVF < 0,70. Resultado: o grupo com DPOC

apresentava maior duração de exposição, em anos, à fumaça de lenha ($p = 0,043$), maior tempo de domicílio rural ($p = 0,042$) e duração similar de tabagismo passivo ($p = 0,297$). Concluiu-se que DPOC se associou à exposição prolongada à fumaça de lenha.

As mulheres são a população mais afetada devido ao contato diário com cozinhas mal ventiladas e/ou com poluição no ar, sendo muitas vezes agravada pela maior exposição no ato de cozinhar por ficarem muitas horas por dia perto da exposição ao combustível de biomassa (SANCHEZ; MEDINA; IZAGUIRRE, 2004; BABALIK et al., 2013; PO; FITZGERALD; CARLSTEN, 2011; EKICI et al., 2005; BRUCE; PADILHA; ALBALAK, 2000; FANG; WANG; BAI, 2011). O risco de desenvolver DPOC também se associa ao status socioeconômico, populações com menor nível socioeconômico possuem maior risco (KURNI et al., 2010; MORTINER et al., 2012; ABDOOL-GAFTAR et al, 2011).

Apesar de apresentarmos um problema de grandes proporções e riscos altos para a população mais desamparada do mundo, temos como cenário favorável o fato de que medidas simples podem reduzir ou mesmo eliminar riscos. Vários estudos apresentados demonstraram o efeito do uso de chaminé. A instalação da chaminé reduz a incidência de DPOC em ambos os gêneros, pois diminui a concentração média de CO nas cozinhas, diminuindo com isso as concentrações de material particulado. Os estudos enfatizaram a necessidade da substituição de combustível sólido para cozinhar em países em desenvolvimento por combustível limpo (GLP), verificou-se a necessidade do melhoramento dos fogões tradicionais de biomassa com a instalação de chaminés e também mostraram a importância de casas bem ventiladas, principalmente as cozinhas, local onde ocorrem os maiores níveis de exposição e por um período prolongado de tempo (REGALADO et al., 2006; EKICI et al., 2005; KENNEDY et al., 2007; ROMIEU et al., 2009; ZHOU et al., 2014; ZHOU; CHEN, 2013; KHUSHK et al., 2005; SALVI; BARNES, 2009).

As piores áreas em termos de risco estão concentradas na Ásia (China, Índia e Filipinas) e na América do Norte (México). A população que reside nestes países apresenta maior risco de exposição ao combustível de biomassa, principalmente no continente Asiático devido ao predomínio da agricultura como principal atividade econômica e observam-se perspectivas de melhorar, pois os estudos descrevem programas que propõe a utilização de outros tipos de combustíveis, bem como a melhoria dos fogões tradicionais com a implantação de

chaminés.

As revisões apresentaram como limitação uma restrição ao universo de artigos publicados. Foi empregada a restrição quanto à língua e notamos, pelos artigos selecionados, que países de línguas diferentes do inglês, como China, que publicou uma grande quantidade de dados sobre esse assunto. Destes, apenas os artigos em inglês foram incluídos. Outra limitação foi à exclusão de doenças de causas ocupacionais. Há sobreposição entre a doença ocupacional e a doença ambiental. Muitas exposições são consideradas ambientais por um autor (ambiente de casa e ambiente interno) e estas mesmas situações também podem ser consideradas ocupacionais por outros autores. Por exemplo, a mulher que cozinha pode ser classificada como trabalhadora. As exclusões empregadas são justificadas pelo propósito da presente revisão. Contemplamos a queima de biomassa, de forma mais ampla, principalmente, pela semelhança à situação brasileira.

É natural que a limitação de informações dos artigos tornem uma limitação da revisão. Neste contexto, 16 artigos não mencionaram a casuística, 21 artigos não mencionaram o delineamento e 8 artigos não mencionaram o método que avaliou a DPOC ou bronquite crônica.

Percebe-se que existe na literatura científica a presença de divergências em relação à associação da fumaça da queima da madeira e de combustíveis de biomassa com a DPOC. Nesta revisão também foi constatado este dado em 3 estudos que representam 4,22% da amostra (JOHNSON et al., 2011; QUEIROZ; MOREIRA; RABAH, 2012; OH et al., 2013).

Nós referenciamos o nível de evidência dos estudos que constituíram esta revisão e percebemos a escassez de estudos com nível de evidência forte sobre este assunto. Verifica-se a necessidade de estudos com delineamentos apropriados, por exemplo, estudos controlados, metanálises, coortes e estudos caso-controle.

Conclui-se que os autores de vários países vêm demonstrando interesse por este assunto, bem como os autores brasileiros. O que desperta a atenção é o fato do Brasil ser um país em desenvolvimento ser constituído em sua maior parcela por pessoas com menor poder aquisitivo e que utilizam combustíveis de biomassa. Nota-se a necessidade de outros estudos no Brasil em diversas regiões para que se torne pública a realidade brasileira em relação à exposição da população feminina e de crianças, bem como para quantificar o verdadeiro uso de combustíveis de biomassa. Percebe-se que em âmbito mundial, há necessidade de estudos

longitudinais e de coorte para detecção dos riscos de exposição aos combustíveis de biomassa, como dos benefícios da implantação de melhorias, como adaptação de chaminés para os fogões tradicionais.

1.14 Fenótipos clínicos na DPOC

Os fenótipos clínicos da DPOC são vários, sendo os dois fenótipos mais importantes são bronquite crônica e enfisema (DORIA, 2015).

O estudo de Camp e colaboradores (2014) mostrou que pacientes com DPOC por exposição à fumaça de biomassa apresentaram mais aprisionamento de ar na sua fenotipagem, mostrando doença de vias aéreas e pacientes expostos a fumaça de cigarro apresentaram mais enfisema em sua fenotipagem (CAMP, 2014).

No estudo de Pérez-Padilla; Ramirez-Venegas; Sansores-Martinez (2004), ao analisar os fenótipos de pacientes com DPOC observou no grupo com exposição à fumaça de biomassa (doença de vias aéreas; espessamento das vias aéreas e aprisionamento de ar) e o grupo com exposição ao tabagismo (enfisema) (PÉREZ-PADILLA; RAMIREZ-VENEGAS; SANSORES-MARTINEZ, 2014).

No estudo de SALVI e BARNES (2009), verificou que o grupo com exposição ao tabagismo apresentava maior ocorrência de enfisema do que o grupo com exposição à fumaça de biomassa (SALVI; BARNES, 2009).

A tomografia computadorizada de alta resolução avalia as pequenas vias aéreas, correlacionando-se com a obstrução do fluxo aéreo e através desse método realiza-se fenotipagem tomográfica (DORIA, 2015).

Segundo a declaração da sociedade Fleischner pode-se definir as anormalidades fenotípicas quantitativamente pelas imagens de TCAR em pacientes com DPOC (LYNCH et al., 2015).

O estudo dos fenótipos tomográficos na DPOC de Doria (2015) constatou que 31 (47,7%) pacientes apresentaram doenças de vias aéreas com achados tomográficos que revelaram bronquiectasias (45,2%), espessamento peribrônquico (83,9%), árvore em brotamento (9,7%), aprisionamento aéreo (43,2%) e enfisema (35,5%) (DORIA, 2015). E também constatou que 34 (62,3%) pacientes apresentaram enfisema com achados clínicos de bolhas (38,2%); doenças de vias aéreas (3,2%); dilatação brônquica (23,5%); espessamento peribrônquico (55,9%) e

aprisionamento aéreo (9,1%) (DORIA, 2015).

2. JUSTIFICATIVA

Existe uma lacuna na literatura comparando as várias etiologias da DPOC com suas características clínicas, funcionais e tomográficas, pois sempre é dado ênfase a estudos com DPOC por exposição ao tabagismo. Ao verificar as diferenças e semelhanças pode se nortear melhor o tratamento em cada tipo de fenótipo clínico.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Conhecer as diferenças clínicas, funcionais e tomográficas em voluntários com DPOC por exposição ao tabagismo e por exposição ambiental/ocupacional.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar as características da exposição ambiental/ocupacional e da exposição ao tabagismo na população com DPOC.
- Comparar a gravidade da doença na amostra em estudo e as características clínicas da DPOC.
- Comparar as características funcionais e tomográficas da DPOC relacionada à exposição ao tabagismo e a exposição ambiental/ocupacional.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal. Este tipo de desenho de estudo recebe esta denominação, pois a exposição e a doença são determinadas simultaneamente para cada indivíduo. Pode-se pensar como um estudo que retrata um corte na população capturando a exposição e a doença ao mesmo tempo (GORDIS, 1996). Neste tipo de estudo, define-se a população e determina a presença ou ausência da exposição e a presença ou ausência da doença em cada indivíduo (GORDIS, 1996).

Este desenho de estudo é uma estratégia de estudo epidemiológico, com observação direta de determinada quantidade planejada de indivíduos em uma única oportunidade (KLEIN; BLOCH, In: MEDRONHO et al., 2009). O estudo transversal é pertinente para propósito analítico quando a exposição é alguma característica permanente ou invariável dos indivíduos, podendo ser adquirido em fases precoces da vida, anterior ao estabelecimento da doença na vida adulta (KLEIN; BLOCH, In: MEDRONHO et al., 2009).

As limitações deste tipo de desenho de estudo são: dificuldades para investigar as condições de baixa prevalência; não tendo relação entre a exposição da doença e o período de investigação; não mostra o risco absoluto e não define a duração da doença (SITTA et al., 2010).

4.2 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, e aprovado em 04 de agosto de 2014, conforme o parecer nº 736. 977 (Anexo 1).

Os indivíduos da pesquisa foram devidamente esclarecidos quanto aos objetivos do estudo, procedimentos envolvidos, riscos, seus direitos e cuidados garantidos, sendo-lhes assegurado que, independente de sua participação, seu tratamento de saúde não seria prejudicado, e assim após concordarem em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), com a garantia de anonimato dos entrevistados, conforme a Resolução 466/2012 do

Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2012).

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo foi solicitado autorização ao Gerente do Núcleo de Gestão Assistencial – Ambulatório Regional de Especialidades (NGA) da cidade de Ribeirão Preto para que a coleta de dados deste projeto fosse realizada nesta dependência e a autorização foi concedida no OF. nº 3675/16-GS em 12 de setembro de 2016 (Anexo 2), bem como foi pedido a autorização a prefeitura Municipal de Batatais junto ao secretário municipal de saúde para realizar a coleta de dados nas Unidades Básicas de Saúde e a autorização foi concedida no OF. nº 467/2015 (Anexo 3).

4.3 Local

A triagem para selecionar pacientes para o estudo foi realizada no ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), em Unidades Básicas de Saúde da cidade de Batatais e no NGA na cidade de Ribeirão Preto e os exames para a seleção e para a coleta de dados foi realizado na Seção de Pneumologia e em outras dependências do HCFMRP-USP.

4.4 População

Pacientes com diagnóstico prévio de DPOC que façam tratamento para esta doença no HCRP ou pacientes recém - diagnosticados por espirometria.

4.5 Seleção

A seleção ocorreu por três maneiras distintas de julho de 2015 - janeiro de 2018:

- No HCFMRP-USP, a pesquisadora do estudo todos os meses do ano de 2015 a janeiro de 2018 pedia no controle de leitos o registro dos pacientes que iriam passar pelo ambulatório e a busca iniciava pela leitura prévia dos

prontuários de todos os pacientes que seriam atendidos no ambulatório geral da seção de Pneumologia da quarta-feira, sendo triados os pacientes com diagnóstico de DPOC. Estes pacientes eram procurados no dia do ambulatório e os que aceitavam participar respondiam a um questionário de triagem com a exposição aos fatores de risco, a exposição a vários fatores de risco por mais de 10 anos excluía os pacientes do estudo (Apêndice 2). O rastreamento também foi realizado em funcionários deste serviço com exposição a fatores de risco para esta doença através de espirometria simples realizada na seção de Pneumologia do HCFMRP-USP;

- Nas Unidades Básicas de Saúde de Batatais, a seleção foi realizada através da oferta da espirometria simples com um pneumotacógrafo acoplado a um Notebook com programa específico para análise da função pulmonar (Koko – PFT Windows System 4.14.9) a todos os indivíduos que estavam naqueles locais. Os que aceitaram participar e apresentaram a relação $VEF_1/CVF < 0,70$, respondiam ao questionário de triagem e se contemplassem os critérios de inclusão eram convidados a participar do estudo;
- No NGA, a seleção era realizada pela leitura do prontuário no dia da consulta dos pacientes com diagnóstico de DPOC e aos eleitos eram explicados sobre a pesquisa e aqueles que aceitavam, respondiam ao questionário da triagem e se contemplavam os critérios de inclusão eram convidados a participar do estudo.

Foram triados 219 pacientes com DPOC pela leitura de prontuário e pelo questionário de triagem do HCFMRP-USP, sendo 193 pacientes excluídos por não atenderem os critérios de inclusão deste estudo. Nas Unidades Básicas de Saúde foram realizadas 100 espirometrias simples em 100 voluntários, sendo excluídos do estudo 99 voluntários e apenas 1 voluntário foi incluído no estudo. No NGA foram lidos 18 prontuários de pacientes com DPOC e apenas 1 paciente foi incluído no estudo e no hospital acima mencionado foram realizadas 30 espirometrias simples em 30 funcionários fumantes sem diagnóstico prévio, sendo encontrado em 4 pacientes a DPOC, 1 funcionário recusou participar e 3 entraram no estudo.

Salientamos que os voluntários sem diagnóstico prévio de DPOC que realizaram a espirometria simples e apresentaram qualquer alteração neste exame foram encaminhados ao ambulatório do HCFMRP-USP.

4.6 Amostra

A amostra deste estudo constitui-se de 15 indivíduos no grupo controle (exposição ao tabagismo) e 16 indivíduos no grupo caso (exposição ambiental/ocupacional). São considerados tabagistas os pacientes com exposição cumulativa ao tabaco por ≥ 10 anos-maço e foi considerada exposição ambiental/ocupacional qualquer exposição a algum fator de risco para a DPOC por ≥ 10 anos.

Os critérios de inclusão foram:

- Idade maior de 40 anos;
- Apresentar o parâmetro espirométrico relação $VEF_1/CVF < 0,70$ pós - broncodilatador;
- Pacientes que já faziam tratamento para DPOC ou recém - diagnosticados com DPOC por espirometria;
- Pacientes com estadiamento GOLD I, II, III e IV;
- Pacientes com interesse em participar da pesquisa, com capacidade de compreender e executar os procedimentos envolvidos no estudo e de decidir quanto à participação ou não.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes que apresente ou apresentou outras doenças pulmonares graves, incluindo qualquer história de asma, bronquiectasias, sequela de tuberculose, bola fúngica e fibrose cística. Os casos que estas doenças não sejam a doença principal e cuja detecção ocorra pelo estudo não foram excluídos;
- Pacientes com diagnóstico de asma feito por médico, com antecedentes de asma em qualquer momento da vida, que iniciaram os sintomas antes da exposição ou que foram classificados como asma durante o seguimento clínico;
- Pacientes com DPOC por exposição ao tabagismo que tenham tido exposição à fumaça de fogão à lenha por mais de 10 anos;

- Pacientes com DPOC por exposição ambiental/ocupacional que também tenham tido exposição ao tabagismo ativo por mais de 10 anos-maço;
- Uso de corticosteroide sistêmico no último mês e com infecções nas últimas 12 semanas;
- Exame de alfa-1 antitripsina com valor abaixo do predito;
- Uso constante de antibióticos, corticosteroides sistêmicos, quimioterápicos, medicamentos em fase de teste ou desconhecidos.

4.7 Coleta dos Dados

Os dados foram coletados pela própria pesquisadora por meio de entrevistas estruturadas e individuais, com preenchimento dos questionários e instrumentos, mediante as respostas dos participantes, bem como realização dos exames (coleta de sangue venoso e arterial; indução de escarro, prova de função pulmonar com difusão de monóxido de carbono, teste de caminhada de seis minutos e tomografia computadorizada de alta resolução) propostos pelo estudo.

Ao término das entrevistas e exames, todos os pacientes receberam orientação verbal de que os laudos dos exames ficariam em seus prontuários eletrônicos, para que os mesmos os utilizassem nos próximos retornos de rotina deste ambulatório.

As entrevistas foram realizadas em dois momentos distintos. No primeiro momento, os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram contatados e convidados para participar do estudo. E, no segundo momento, compareceram ao dia agendado para a realização da entrevista e exames do estudo.

4.8 Instrumentos e Exames para Coleta dos Dados

Os instrumentos realizados foram *COPD Assessment Test* (CAT) que avalia os sintomas da DPOC na prática clínica (Anexo 4), Escala mMRC (*Modified Medical Research Council*) que mede a dispneia nas atividades do cotidiano (Anexo 5), Instrumento socioeconômico do critério de classificação econômica do Brasil da associação Brasileira de empresas de pesquisa (Anexo 6) e um questionário construído para caracterização sócio-demográfica e clínica dos pacientes (Apêndice

3).

4.8.1 CAT – COPD Assessment Test

O CAT foi validado para o português do Brasil por Silva e colaboradores (2013), sendo constituído por 8 itens: tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitação nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia, para cada um destes itens avaliados, existe apenas uma resposta de cada item que variam de zero a cinco. No final do teste soma-se a pontuação de todas as respostas, para avaliar o impacto clínico da doença (SILVA, 2013). Com a soma da pontuação, classifica-se como: 6-10 pontos (leve); 11-20 pontos (moderado); 21-30 pontos (grave) e 31-40 pontos (muito grave) (SILVA, 2013).

4.8.2 Escala de dispneia mMRC (*Dyspnea Scale Modified Medical Research Council*)

A escala de dispneia modificada mMRC é categorizada em 4 graus, variando de 0-4 pontos, que verifica e quantifica a dispneia associada a atividades específicas (CAMARGO; PEREIRA, 2010; MOREIRA et al., 2008).

Esta escala é de fácil aplicação, reproduz a magnitude do impacto do sintoma e prediz a sobrevida em cinco anos (FERNANDES et al., 2017). O sintoma de dispneia é o principal responsável pelas incapacidades na DPOC (FERNANDES et al., 2017).

4.8.3 Instrumento socioeconômico

O instrumento socioeconômico do critério de classificação econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) é um instrumento de segmentação econômica que faz levantamento de características domiciliares para diferenciar a população. Os pontos são atribuídos às características domiciliares, sendo somados e realiza-se uma correspondência entre faixas de pontuação do critério e os extratos de classificação econômica definidos por A, B1, B2, C1, C2, D e E. (ABEP, 2015). A pontuação da classificação é especificada em classes: A (45-100); B1 (38-44); B2 (29-37); C1 (23-28); C2 (17-22) e D-E (0-16).

Analisa-se a quantidade das seguintes variáveis presente nos domicílios:

banheiro, empregado doméstico, automóveis, microcomputador, lava louça, geladeira, freezer, lava roupa, DVD, micro-ondas, motocicleta, secador de roupa, bem como grau de instrução, acesso à água encanada e rua pavimentada (ABEP, 2015).

4.8.4 Questionário construído

Para a caracterização sociodemográfica e clínica dos indivíduos do estudo, foi construído um questionário (Apêndice 3) que abordava os dados sociodemográficos (nome, registro, data de nascimento, estado civil, nível de escolaridade, ocupação profissional, procedência, data da entrevista), exposições a fatores de risco para a DPOC, os dados clínicos e terapêuticos.

4.8.5 Procedimentos do estudo

Os procedimentos do estudo são: exame físico, espirometria (função pulmonar), coleta de amostra de sangue venoso (bio-marcadores inflamatórios), gasometria arterial, escarro induzido, teste de caminhada de 6 minutos e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução sem contraste, sendo todos estes exames realizados nos voluntários que aceitaram participar do estudo. Estes estão descritos abaixo:

4.8.6 Exame físico

A inspeção; ausculta; avaliação da oxigenação e avaliação da função pulmonar foram realizados no ambulatório da Seção de Pneumologia por residentes desta clínica e/ou pelo pesquisador responsável pelo estudo, sendo por este a maioria dos voluntários.

4.8.7 Função Pulmonar - espirometria, volumes pulmonares e medida de difusão pulmonar por monóxido de carbono (DLCO)

Este exame foi realizado na Seção de Pneumologia por profissional treinada que faz parte do corpo clínico deste serviço em todos os pacientes. Os

parâmetros espirométricos foram obtidos antes e após o uso de broncodilatador.

Utilizou-se um sistema GS PLUS (Collins Modular Lung Analyzer System, Braintree, MA) para mensurar a CVF, o VEF_1 , fluxo expiratório forçado de 25-75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$) e a capacidade pulmonar total (CPT), este último parâmetro pelo método de diluição do hélio. Os critérios e valores preditivos utilizados foram compilados por vários autores (CRAPO; MORRIS, 1981; KNUDSON et al., 1983; MORRIS; KOSKI; JOHNSON, 1971), e também é utilizado na rotina deste serviço.

O exame foi realizado após alguns ciclos ventilatórios em volume corrente (VC) e pedido ao paciente que realizasse uma inspiração máxima até a CPT, seguida de uma breve apneia e ao comando era iniciado a manobra expiratória forçada até atingir o volume residual (VR), seguindo o protocolo utilizado por Crapo; Morris, (1981) e Knudson et al (1983); Morris; Koski; Johnson, (1971). Estas medidas foram realizadas na posição sentada, com tórax ereto e com pinça nasal, de acordo com os critérios da ATS e a melhor curva em três esforços foi selecionada para medir a CVF e VEF_1 . Para interpretação da prova de função também foram adotadas as recomendações da ATS, ou seja, normal quando CPT, CVF, $VEF_1 > 80\%$ e $FEF_{25-75\%} > 75\%$. Obstrução quando $VEF_1/CVF < 70\%$ com $FEF_{25-75\%}$ em relação à CVF desproporcionalmente menor e com curva fluxo-volume côncava. Restritivo se CPT e/ou CVF $< 80\%$ do valor normal com diminuição proporcional de VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ e relação VEF_1/CVF normal ($> 80\%$).

Para avaliar a difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) foi utilizado o mesmo aparelho que mensurou os volumes pulmonares, utilizando método de respiração única. A capacidade de difusão foi corrigida para a concentração de hemoglobina, ou seja, $DLCO = DLCO \text{ medido} / (0,06965 \times Hb)$.

A técnica consistia da inspiração, a partir do volume residual, com uma mistura gasosa contendo muito baixa concentração de CO (0,3%) e um gás quimicamente inerte e insolúvel, o hélio, até atingir o volume pulmonar próximo a CPT, sendo este volume retido dentro dos pulmões por aproximadamente 10 segundos. Este tempo permitiu a difusão com concentração alveolar média de CO em níveis adequados ao tempo de exposição (ATS, 1995; CRAPO; MORRIS, 1981). Com o findar deste tempo, o paciente expirava rapidamente até o VR. Do gás expirado, a parte inicial era desprezada e a parte seguinte era coletada para análise da composição do gás alveolar (CHAVES, 2013). Abaixo, está a fotografia do aparelho Collins que avaliou a função pulmonar dos pacientes deste estudo.

Fotografia 1 – Aparelho Collins

4.8.8 Gasometria arterial

O sangue arterial foi colhido na Seção de Pneumologia, por técnica com mais de 25 anos de experiência neste procedimento. Após a coleta, a pesquisadora deste estudo colocava a seringa em caixa com gelo e levava até o laboratório, para ser analisado no mesmo momento em que lá chegava. A pesquisadora ficava aguardando o resultado e a diretriz para teste de função pulmonar (2002) preconiza um tempo de 10-15 minutos entre a coleta da amostra e sua análise (SBPT, 2002).

O gasômetro utilizado foi o ABL 835 e ABL 825. O aparelho tem os reagentes e calibração checados diariamente, umidificador preenchido com água estéril, entrada do analisador limpo após cada amostra e manutenção preventiva conforme orientação do fabricante. A coleta foi realizada preferencialmente pela artéria radial, com seringa descartável Monovett® 2 ml LH com heparina distribuída por SARSTEDT, segundo padronizações da SBPT (SBPT, 2002).

4.8.9 Indução e análise do escarro

Este exame foi realizado pela pesquisadora do estudo e a análise foi realizada por biomédica que faz parte do corpo de profissionais que constitui a Seção de Pneumologia, sendo a mesma treinada e capacitada para esta função. O mesmo foi realizado em sala específica, com sistema de filtragem de compressão negativa, dentro da seção acima referenciada.

A avaliação da citologia de escarro foi realizada para quantificar e caracterizar o perfil inflamatório de cada paciente, sendo utilizado o protocolo de indução e processamento da Seção de Pneumologia. Para indução, realizamos a medida de pico de fluxo expiratório (PFE) e administração de salbutamol (spray, 200-400 mcg). Esta medida foi repetida a cada 5 minutos. A indução é constituída de 4 inalações de solução salina hipertônica (4,5%) com 5 minutos de duração cada uma. Ao final de cada inalação o paciente foi orientado a enxaguar a boca com água, para minimizar a contaminação do expectorado com saliva e depois foram orientados a tossir (PIZZICHINI et al, 1996).

Utilizamos um nebulizador ultrassônico DeVilbiss (UltraNeb 2000, Devilbiss-Sunrise Medical, Somerset, Pennnsylvania, United States of America) com obtenção de partículas com tamanho médio de 4,5 μ e um débito de 2,5 ml/min (SHEICHER; TERRA-FILHO; VIANNA, 2003). Mesmo que tivessem que interromper a inalação, os pacientes eram orientados a tossir quando necessário e a escarrar em um frasco plástico, sendo a saliva desprezada. O procedimento era interrompido se ocorressem sintomas (chiado, tosse grave ou dispneia) e queda de função pulmonar > 10%. Para análise, o escarro foi pesado e amostras maiores que 0,15 g foram misturadas e homogeneizadas com 0,1% ditioneitol (DTT) na proporção 4:1. O número e viabilidade celular foram avaliados em hemocítmetro (Câmara de Neubauer) após coloração com azul de Trypan. Lâminas para contagem diferencial foram preparadas por citocentrifugação e coloração pelo método de May-Grunwald-Giemsa. A qualidade do escarro foi avaliada pelo número de células escamosas, considerada aceitável se < 30%, razoável se 30-60% e inadequada se > de 61%.

Abaixo, fotografias do procedimento indução de escarro, Fotografia 2 – material utilizado durante o exame indução de escarro (nebulizador, medidor de pico de fluxo expiratório (PFE), broncodilatador, clipe nasal, frasco para coleta de material e copo descartável para desprezar saliva) e Fotografia 3 – Sala específica com sistema de filtragem de compressão negativa na Seção de Pneumologia.

Fotografia 2 – Material utilizado para indução de escarro

Fotografia 3 – Sala específica com sistema de filtragem de compressão negativa.

4.8.10 Biomarcadores inflamatórios

As amostras para medir os biomarcadores inflamatórios foram colhidas, centrifugadas e congeladas a 80°C negativos na Seção de Pneumologia e analisadas no Departamento de Farmacologia da FMRP – USP por duas técnicas com nível superior, treinadas e capacitadas para análise de biomarcadores.

Foi colhida amostra de 5 ml de sangue venoso por tubos a vácuo. O plasma foi obtido pela centrifugação dos tubos, em centrífuga (Beckman Allegra – 21R centrifugc) e foram usados 250 microlitros para dosagem das citocinas e as alíquotas foram armazenadas em 1 ml por cada alíquota a 80°C negativos. Foi também utilizado o sobrenadante do escarro induzido para a análise dos mesmos biomarcadores estudados no sangue, sendo abaixo descrita a técnica que foi usada tanto para o escarro quanto para o sangue.

Utilizou-se o equipamento Flex Station 3, marca Molecular Devices e os KITS: BD Opteia Human TNF Elisa St; BD Opteia Human IL6 Elisa St e BD Opteia Human IL8 Elisa St. Os biomarcadores de proteínas foram mensurados por técnicas de imunoensaios validadas, sendo utilizada técnica de Elisa para obtenção de TNF- α , IL-6 e IL-8. A quantificação de citocinas pelo método imunoenzimático (ELISA) é realizada por placas de 96 poços que são cobertas com 50 μ L/poço do anticorpo específico anti-TNF- α , anti-IL-8 e anti-IL-6. Estes anticorpos foram diluídos em solução de ligação (*binding buffer*) pH 9.0 e incubados por 18-24 horas, a 4°C. As placas foram lavadas por três vezes com PBS/ Tween-20 (0.05% Sigma). As ligações não específicas foram bloqueadas com 100 μ L de PBS/BSA 1% por 120 minutos em temperatura ambiente. As amostras e o padrão (curva padrão) contendo as concentrações para TNF- α , IL-8 e IL-6 foram adicionados às placas (50 μ L) e incubados por 18-24 horas a 4°C. Após esse período, as placas foram lavadas com PBS/ Tween e 50 μ L dos anticorpos biotinilados específicos para cada citocina foram adicionados. Após uma hora, as placas foram lavadas com PBS/Tween e o conjugado avidina-peroxidase foi adicionado a cada poço e, as placas foram incubadas por 30 minutos. As placas foram lavadas com PBS/ Tween e 100 μ L do substrato OPD (o-fenilenediamina-dihidrocloreto; Sigma) em tampão (pH 5.0) foram adicionados. As placas contendo OPD foram incubadas por 20 minutos em temperatura ambiente. A reação foi interrompida com 50 μ L de H₂SO₄ (1 M) e a densidade óptica (DO) medida a 490 nm em espectrofotômetro (Spectra Max-250, Molecular Devices). Os resultados foram expressos em picogramas (pg)/mL.

4.8.11 Teste de caminhada de 6 minutos

Foi realizado pela pesquisadora deste estudo no corredor do 4° andar do HCRP, sendo que este local apresenta demarcação a cada 1 m até completar 30 m, o paciente foi levado de cadeira de roda até o local, sendo aferido os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória) e a SpO₂, receberam orientações em relação a escala Borg (Índice de esforço percebido) para avaliar dispneia e fadiga de membros inferiores, bem como sobre o teste. A SpO₂ foi mensurada pelo oxímetro de pulso 1001 (MORYA), número de série 705168345, sensor número 26030, com pilhas médias tipo C. E a pressão arterial sistêmica foi mensurada pelo aparelho OMRON (HEM-742INT) (Intelli Sense).

Todos os pacientes do estudo fizeram este teste no período da manhã entre 7:30 e 8:00 hs e foram orientados que poderiam parar para descansar caso fosse necessário, porém que o cronômetro permaneceria ligado até terminar os 6 minutos do teste.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é fácil de fazer, bem tolerado e reflete nas atividades da vida diária, avalia o esforço submáximo, sendo um teste simples que não usa nenhum equipamento de exercício e mede a distância que um doente pode andar rapidamente sobre uma superfície plana, rígida em um período de 6 minutos e em pista de 30 m (ATS, 2002). O TC6 complementa a avaliação dinâmica de pacientes com DPOC, monitora o tratamento e estabelece o prognóstico, verifica a capacidade funcional e é um preditor de morbidade e de mortalidade (MARINO et al., 2007).

4.8.12 Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

As imagens de TCAR foram avaliadas por um médico radiologista torácico com 13 anos de experiência.

Os participantes foram submetidos à tomografia computadorizada de alta resolução, sem a utilização de meio de contraste iodado (para não subestimar o enfisema), em aparelho de tomografia computadorizada de multidetectores. Foi seguido o protocolo padrão da Divisão de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HCFMRP, com aquisições de 1 mm de espessura de corte, obtidas em inspiração e expiração, reconstruídas com filtro mole e duro. A análise quantitativa foi realizada utilizando o software Yacta ("Yet another CT analyzer") versão 2.0 instalado em um computador no laboratório desta instituição, ligado à rede de servidores deste serviço (SANTOS et al., 2016). Este software foi desenvolvido por um grupo de pesquisa alemão relacionado à Universidade de Heidelberg e é utilizado no HCFMRP graças a uma parceria de pesquisa entre as instituições. O software funciona de maneira completamente automática, realizando a segmentação das vias aéreas e dos pulmões direito e esquerdo sem a necessidade de intervenção de um usuário. Foram obtidos os volumes, densidade pulmonares, índice de enfisema, espessura relativa da parede do brônquio [3^a a 8^a geração], Pi_{10} – medida normalizada da espessura da parede brônquica. O limiar de - 950 Unidades Hounsfield é utilizado para detecção do enfisema, o volume e a proporção (índice)

de enfisema é obtido após análise das imagens. A árvore traqueobrônquica foi avaliada de maneira tridimensional e as medidas de espessura da parede, diâmetro e porcentagem da parede (em relação ao diâmetro) foram obtidas.

4.8.13 Avaliação da exposição ambiental/ocupacional e avaliação da carga tabágica

Realizou-se uma avaliação qualitativa da exposição ambiental e/ou ocupacional, considerando apenas o tipo, o número de anos e horas diárias de exposição, estando no questionário construído. A exposição cumulativa foi calculada em anos-horas (produto do número de anos de exposição e a média de horas por dia de exposição) (REGALADO et al., 2006). Também foi realizada uma avaliação da exposição cumulativa do tabagismo que foi calculada em anos-maços (produto do número de anos de tabagismo e média de maços de cigarros fumados diariamente) descrito no questionário construído.

4.8.14 Dia da coleta dos dados

Os pacientes selecionados para o estudo, recebiam na véspera do estudo, um telefonema da pesquisadora perguntando se os mesmos iriam comparecer e se apresentavam aumento dos sintomas basais da doença (tosse, dispneia e expectoração), caso a resposta fosse sim, os mesmos eram orientados a procurarem pelas Unidades Básicas de Saúde mais próximas de suas casas, bem como eram remarcados para depois de 8 semanas, devido a exacerbação.

No dia da coleta todos os pacientes seguiram o protocolo de pesquisa (Figura 2 - Fluxograma da coleta de dados):

Figura 2 - Fluxograma da Coleta de Dados

Fonte: Dados coletados pela autora (2015-2018).

4.9 Análise dos Dados

O banco de dados deste estudo foi elaborado no Microsoft Word ® 7 (INFOWAY NOTE W7535; WIN 7 HOME BASIC; Series: 4004750300026) e em planilhas eletrônicas do Microsoft Excel. O software estatístico utilizado foi o R Core Team (2016). Primeiramente, realizou uma análise exploratória dos dados, o qual revelou a presença de dados discrepantes ou atípicos em algumas variáveis contínuas estudadas, permitindo através deste conhecimento prévio, a escolha do melhor teste estatístico, que contemplassem os objetivos deste estudo.

Para a variável dependente e variáveis independentes foi realizado regressão linear múltipla, para as variáveis qualitativas foi realizado o teste exato de Fisher e para as variáveis quantitativas foi realizado o teste “t” de Student para amostras independentes ou teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras independentes com Intervalos de confiança e com o nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

Demonstraremos, a seguir, os resultados obtidos com 16 pacientes no grupo caso (exposição ambiental/ocupacional) e 15 pacientes no grupo controle (exposição ao tabagismo).

5.1 Caracterização Sociodemográfica dos Pacientes

Ao caracterizar a amostra em relação às informações sociodemográficas, verificou-se que o grupo ambiental/ocupacional apresentou média de idade maior do que o grupo tabagista. O grau de escolaridade foi maior no grupo tabagista, sendo que 73,3% dos voluntários deste grupo apresentavam alguma escolaridade e, no grupo ambiental/ocupacional, 62,5% eram analfabetos. Seguindo a classificação da ABEP do nível socioeconômico, o grupo tabagista apresentava maiores níveis do que o grupo ambiental/ ocupacional. Os grupos foram semelhantes em relação a gênero, com predomínio do sexo feminino em ambos os grupos. Em relação ao estado civil, o grupo ambiental/ocupacional teve predomínio de viúvos (50,0% dos seus voluntários) e o grupo tabagista teve predomínio de casados. Este desfecho é explicado pelo fato do grupo ambiental/ocupacional apresentar idade maior. Para melhor compreensão dos dados deste estudo, elaborou-se a Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização sociodemográfica. Ribeirão Preto – SP, 2015 - 2018

Variáveis	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)	Valor de p
Idade (anos)			
Média (dp)*	76,1 ± 7,1	63,9 ± 6,6	0,00003***
Grau de instrução			
Analfabeto	10 (62,5%)	4 (26,7%)	0,02****
Ensino fundamental	6 (37,5%)	5 (33,3%)	
Ensino médio	0	3 (20,0%)	
Ensino superior	0	3 (20,0%)	
Nível econômico**			
A	0	0	0,07****
B ₁	0	2 (13,3%)	
B ₂	0	4 (26,7%)	
C ₁	4 (25,0%)	2 (13,3%)	
C ₂	7 (43,7%)	4 (26,7%)	
D-E	5 (31,2%)	2 (13,3%)	
Não respondeu	0	1 (6,7%)	
Sexo			
Masculino	6 (37,5%)	5 (33,3%)	
Feminino	10 (62,5%)	10 (66,7%)	
Estado civil			
Solteiro	1 (6,2%)	1 (6,7%)	0,03****
Casado	6 (37,5%)	9 (60,0%)	
União consensual	1 (6,2%)	1 (6,7%)	
Separado	0	2 (13,3%)	
Divorciado	0	1 (6,7%)	
Viúvo	8 (50,0%)	1 (6,7%)	

*Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; **Nível econômico avaliado segundo a classificação da ABEP-2015; ***Teste “t” de Student; ****Teste exato de Fisher. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.2 Caracterização dos Sinais Vitais e Antropometria

Ambos os grupos foram semelhantes quanto aos parâmetros: peso (kg); índice de massa corporal (kg/m²); pressão arterial (PA) sistólica (mmHg); PA diastólica (mmHg); frequência cardíaca (FC) (bpm); frequência respiratória (FR) (ipm). Ver Tabela 3.

Tabela 3 – Sinais vitais e antropometria. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variáveis	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)	Valor de p
Média do peso (kg) (dp) [*]	64,7 ± 16,8	78,7 ± 28,4	0,1 ^{***}
Média do IMC (kg/m ²) (dp) [*]	26,5 ± 5,6	28,5 ± 6,2	0,3 ^{***}
Sinais vitais[*]			
Média da PA sistólica (mmHg) (dp) [*]	135,4 ± 14,5	130,0 ± 17,0	0,3 ^{***}
Média da PA diastólica (mmHg) (dp) [*]	79,1 ± 12,7	78,0 ± 8,0	0,7 ^{***}
Média da FC (bpm) (dp) [*]	79,4 ± 12,7	77,5 ± 13	0,7 ^{***}
Média da FR (ipm) (dp) [*]	21,4 ± 6,0	20,5 ± 4,5	0,6 ^{**}

*Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; **Teste “t” de Student; ***Teste não paramétrico de Wilcoxon; IMC – Índice de massa corpórea; PA – Pressão Arterial; FC – Frequência cardíaca; FR – Frequência respiratória. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.3 Dosagens Sanguíneas

Foram realizadas dosagens de imunoglobulinas (IgA e IgG); de Alfa 1 antitripsina e de proteína C reativa para se excluir outras doenças. A média de IgA em mg/dl foi de 366,4 ± 407,9 e 212,5 ± 80,7 (p = 0,2); 5 pacientes do grupo ambiental/ocupacional e 3 pacientes do grupo tabagista apresentaram estes valores elevados. A média de alfa 1 anti-tripsina em g/l foi de 1,6 ± 0,3 e 1,5 ± 0,2 (p = 0,2) e, em ambos os grupos, nenhum paciente apresentou anormalidade nesta dosagem. A média de IgG em mg/dl foi de 1188,5 ± 293,9 e 1090,5 ± 302,4 (p = 0,4). Quatro pacientes no grupo ambiental/ocupacional e 3 no grupo tabagista, apresentaram valores elevados. A média da PCR em mg/dl foi 0,74 ± 0,9 e 0,8 ± 1 (p = 0,7) no grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente, esta medida estava elevada em 3 pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 4 pacientes do grupo tabagista.

5.4 Caracterização das Exposições

Observou-se que os pacientes do grupo ambiental/ocupacional nunca fumaram cigarro e/ou usaram qualquer produto derivado de tabaco, 13 (81,2%) pacientes tiveram contato com tabagismo passivo (em suas casas e/ou no ambiente

de trabalho), sendo que em todos estes pacientes o contato foi por período maior de 15 anos. Quinze (93,7%) dos participantes deste grupo residiram em zona rural, 13 (81,2%) pacientes trabalharam na agricultura. Em relação à exposição à fumaça de biomassa, 100% dos pacientes deste grupo tiveram contato, com exposição de ≥ 6 horas/dia, com mais de 15 anos de exposição em 62,5% dos pacientes e uma média ($\pm$ dp) de $133,3 \pm 86$ horas-ano de exposição, 13 (81,2%) referiram que o fogão à lenha possuía chaminé. Todos relataram que a parede do local onde ficava o fogão à lenha era enegrecida. Os pacientes foram questionados sobre fatores de risco durante o seu desenvolvimento gestacional, 6 (37,5%) relataram que a mãe fumou durante a gravidez, 4 (25,0%) pacientes referiram parto prematuro, 2 (12,5%) pacientes referiram nascimento com baixo peso. Em relação à infecção respiratória na infância, apenas 2 (12,5%) pacientes relataram terem tido; doença respiratória na vida adulta foi mencionada por 10 (62,5%) pacientes deste grupo e 9 (56,2%) pacientes referiram que possuíam familiares com doenças respiratórias.

O grupo tabagista foi constituído por 15 (100%) pacientes que fumaram, sendo a média (dp) da exposição de $48,5 \pm 27,4$ anos-maço, o tabagismo corrente foi verificado em 2 (13,3%) pacientes, no momento que participaram do estudo; 33,3% destes pacientes tinham cessado o tabagismo em um período entre 1 e 5 anos, 20% fumaram cigarro de palha associado ao cigarro industrializado, 100% fumaram cigarro industrializado e 80% destes pacientes foram expostos ao tabagismo passivo em suas casas e/ou no ambiente de trabalho, sendo por um período maior de 15 anos de exposição em 53,3%. Na zona rural residiram 7 (46,7%) pacientes deste grupo e trabalharam na agricultura 3 (20,0%) pacientes. Em relação à exposição à fumaça de biomassa 10 (66,7%) pacientes, dos pacientes deste grupo tiveram contato, com ≥ 6 horas/dia em 3 (33,3%) pacientes; todos com ≤ 10 anos de exposição e média ($\pm$ dp) de $35,1 \pm 25,5$ horas-ano de exposição ($p = 0,0004$). Dez (66,7%) referiram que o fogão à lenha possuía chaminé e 9 (60%) pacientes relataram que a parede do local onde ficava o fogão à lenha era enegrecida. Os dados sobre o desenvolvimento gestacional foram 1 (6,7%) paciente cuja mãe fumou durante a gravidez, 1 (6,7%) paciente que teve parto prematuro, 1 (6,7%) paciente referiu nascimento com baixo peso. Em relação à infecção respiratória na infância apenas 2 (13,3%) pacientes relataram terem tido, doença respiratória na vida adulta foi mencionada por 9 (60,0%) pacientes deste grupo e 7 (46,7%) pacientes referiram que possuíam familiares com doenças respiratórias.

Ao comparar os grupos em relação aos fatores de risco observou-se que o grupo ambiental/ocupacional apresentou maior contato com poeira orgânica (agricultura e moradia em zona rural) e maior exposição a fatores de risco durante o desenvolvimento gestacional, como seria esperado pelos critérios de seleção.

5.5 Caracterização de Gravidade e Sintomas

O CAT avaliou o impacto clínico da DPOC, a somatória leve esteve presente em 2 (12,5%) pacientes do grupo ambiental/ ocupacional e em 3 (20,0%) do grupo tabagista, a somatória moderada em 6 (37,5%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 6 (40,0%) pacientes do grupo tabagista, a somatória grave esteve presente em 4 (25,0%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 3 (20,0%) pacientes do grupo tabagista, respectivamente, a somatória muito grave esteve presente em 2 (12,5%) do pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 2 (13,3%) pacientes do grupo tabagista. Ao comparar os resultados entre os grupos não houve diferenças (Tabela 4). Dois pacientes do grupo ambiental/ocupacional e 1 paciente do grupo tabagista não obtiveram a somatória dos 8 itens avaliados.

Na escala mMRC modificada para dispneia observou que a categoria 0 (“Tenho falta de ar ao realizar exercícios intensos”) foi assinalada por apenas 1 (6,2%) paciente do grupo ambiental/ocupacional. Verificou-se predomínio da categoria 1 (“Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeiras”) em ambos os grupos, no grupo ambiental/ ocupacional ocorreu em 37,5% dos pacientes e no grupo tabagista em 66,7%. A categoria 2 (“Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo ou ando mais devagar que outra pessoa da minha idade”) ocorreu em 2 (12,5%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 2 (13,3%) pacientes do grupo tabagista; a categoria 3 (“Preciso parar muitas vezes quando ando perto de 100 m ou poucos minutos de caminhada no plano”) ocorreu em 2 (12,5%) do grupo ambiental/ocupacional e não ocorreu no grupo tabagista; a categoria 4 (“Sinto falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho”) foi verificada em 4 (25,0%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 2 (13,3%) pacientes do grupo tabagista. Ao agrupar as categorias 0,1, 2 e sem classificação foi verificada em 10 (62,5%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 13 (86,7%) pacientes do grupo tabagista e ao

agrupar as categorias 3 e 4 foi verificada em 6 (37,5%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 2 (13,3%) pacientes do grupo tabagista, ao comparar as categorias verificou $p = 0,22$. Não houve diferença significativa entre os grupos quando agrupados as categorias (Tabela 4). Um paciente de cada grupo referiu não apresentar dispneia nas categorias avaliadas por esta escala.

Os sintomas respiratórios foram abordados na forma de pergunta com resposta dicotômica (“sim/não”), sendo questionado: tosse; catarro; pigarro matinal; chiado no peito e dispneia. Tosse estava presente em 11 (69%) e 8 (53,3%) pacientes do grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente ($p = 1,0$). A presença de catarro foi relatada em 6 (37,5%) e 6 (40,0%) casos no grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente, ($p = 1,0$). Pigarro matinal foi constatado em 7 (44,0%) e em 7 (46,7%), nesses grupos, respectivamente ($p = 1,0$). Chiado no peito foi referido em 6 (37,5%) e 5 (33,3%) no grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente ($p = 1,0$). A dispneia foi relatada por 13 (81,2%) pacientes e 5 (33,3%) pacientes no grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente ($p = 0,015$), estes dados estão na Tabela 4. Ao estudar a presença de dispneia com as variáveis (pO_2 ; SaO_2 ; SpO_2 - início TC6; SpO_2 - fim TC6 e Média da SpO_2 durante os 6 minutos) verificou diferença significativa com a variável SaO_2 (Tabela 5).

Tabela 4 – Gravidade e sintomas dos pacientes do estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015 - 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n=16)	Grupo Tabagista (n=15)	Valor de p
Gravidade – CAT⁺			
Somatória leve	2 (12,5%)	3 (20,0%)	1,0
Somatória moderada	6 (37,5%)	6 (40,0%)	
Somatória grave	4 (25,0%)	3 (20,0%)	
Somatória muito grave	2 (12,5%)	2 (13,3%)	
Sem classificação	2 (12,5%)	1 (6,6%)	
Gravidade – mMRC⁺			
Categoria 0	1 (6,2%)	0	
Categoria 1	6 (37,5%)	10 (66,7%)	
Categoria 2	2 (12,5%)	2 (13,3)	
Categoria 3	2 (12,5%)	0	

continua...

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n=16)	Grupo Tabagista (n=15)	Valor de p
Categoria 4	4 (25,0%)	2 (13,3%)	
Sem classificação	1 (6,2%)	1 (6,6%)	
Sintomas*			
Tosse	11 (69%)	8 (53,3%)	1,0
Catarro	6 (37,5%)	6 (40,0%)	1,0
Pigarro matinal	7 (44,0%)	7 (46,7%)	1,0
Chiado no peito	6 (37,5%)	5 (33,3%)	1,0
Dispneia	13 (81,2%)	5 (33,3%)	0,015

conclusão.

mMRC: *Modified Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; *Teste exato de Fisher.**Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

Tabela 5 – Dispneia. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Dispneia – ausente	Dispneia - presente	Valor de p**
	Média ± dp*	Média ± dp*	
pO ₂	73,4 ± 8,4	67,8 ± 9,4	0,09
SaO ₂ (gasometria)	95,4 ± 1,4	92,7 ± 4,2	0,02
SpO ₂	94,3 ± 2,1	92,5 ± 5,0	0,2
(Início TC6)			
SpO ₂	92,8 ± 3,0	91,6 ± 4,7	0,4
(Fim do TC6)			
Média da SpO ₂ durante todo o TC6	89,9 ± 4,6	87,4 ± 4,7	0,2

*Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; **Teste “t” de Student. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.6 Caracterização das Comorbidades e Medicações

As comorbidades mais encontradas no grupo ambiental/ocupacional foram HAS em 7 (43,7%) pacientes, doenças do sistema cardiovascular em 4 (25,0%) pacientes e doenças do sistema músculo – esquelético em 4 (25,0%) pacientes. No grupo tabagista, foram: doença do sistema endócrino em 11 (46,7%) pacientes e HAS em 6 (40,0%) pacientes, Tabela 6.

As medicações que mais foram utilizadas pelos pacientes de ambos os grupos foram: broncodilatadores, corticoide e anti-hipertensivo (Tabela 6).

Tabela 6 – Comorbidades e medicações dos pacientes do estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)
Comorbidades		
Doenças do sistema cardiovascular	4 (25,0%)	3 (20,0%)
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	7 (43,7%)	6 (40,0%)
Doenças do sistema músculo esquelético	4 (25,0%)	2 (13,3%)
Depressão	6 (37,5%)	6 (40,0%)
Doenças do sistema endócrino	3 (18,7%)	11 (73,4%)
Doença do sistema digestivo	3 (18,7%)	1 (6,6%)
Doenças do sistema urinário	1 (6,2%)	1 (6,6%)
Neoplasia de pele	0	1 (6,6%)
Ausência de comorbidades	0	3 (20,0%)
Medicações utilizadas		
Broncodilatador	16 (100%)	12 (80,0%)
Corticoide	6 (37,5%)	7 (46,7%)
Anti-hipertensivo	7 (43,7%)	6 (40,0%)
Hipogliceminante	0	5 (3,3%)
Para osteoporose	2 (12,5%)	0
Anti-coagulante	0	1 (6,6%)
Anti-arritmico	0	3 (13,3%)
Para o sistema digestivo	2 (18,2%)	1 (6,6%)
Antidepressivo	6 (37,5%)	6 (40,0%)
Não utilizam medicamentos	0	2 (13,3%)

HAS – Hipertensão arterial sistêmica. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.7 Classificação da DPOC e número de exacerbações

A classificação da gravidade da DPOC segundo GOLD (2007) mostrou – se o predomínio da classificação moderada em ambos os grupos, e ausência de diferença significativa entre os grupos ($p = 0,2$). Em relação à avaliação combinada segundo o GOLD (2011), predomínio do GOLD B no grupo ambiental/ocupacional com 7 (43,7%) pacientes e GOLD D com 6 (40,0%) pacientes (GOLD, 2007; GOLD, 2011). Os pacientes de ambos os grupos em sua maioria não apresentaram exacerbação nos últimos 12 meses (Tabela 7). O prontuário eletrônico não tinha este dado em 4 casos, pois eram pacientes com diagnóstico recente desta doença. A exacerbação foi verificada em prontuário e a informação foi colhida pela equipe médica durante os retornos de rotina ao Ambulatório de Pneumologia, (Tabela 7).

Tabela 7 – Classificação GOLD e número de exacerbações dos pacientes do estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)
GOLD (2007)		
VEF ₁ ≥ 80 % do predito (leve)	5 (31,2%)	2 (13,3%)
50% ≤ VEF ₁ < 79% (moderado)	7 (43,7%)	8 (53,3%)
30% ≤ VEF ₁ < 49% (grave)	2 (12,5%)	5 (33,3%)
VEF ₁ < 30% (muito grave)	2 (12,5%)	0
GOLD (2011)		
GOLD A	3 (18,7%)	3 (20,0%)
GOLD B	7 (43,7%)	5 (33,3%)
GOLD C	1 (6,2%)	1 (6,7%)
GOLD D	5 (31,2%)	6 (40,0%)
Número de exacerbações nos últimos 12 meses		
0	10 (62,5%)	6 (40,0%)
1	5 (31,2%)	2 (13,3%)
2	0	3 (20,0%)
3	1 (6,2%)	0
Sem avaliação	0	4 (26,7%)

VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; GOLD – *The Global Initiative Chronic Lung Disease*; Gravidade da DPOC (GOLD - 2007): categoria VEF₁; Classificação da DPOC: GOLD A - Menores sintomas e baixo risco; GOLD B - Mais sintomas e baixo risco; GOLD C - Menos sintomas e alto risco e GOLD D - Mais sintomas e risco alto. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.8 Teste de Caminhada de 6 Minutos

Este teste foi realizado por 16 pacientes do grupo ambiental/ ocupacional e em 14 pacientes do grupo tabagista, 1 paciente do grupo tabagista não pode realizar por problema ortopédico.

O resultado do teste de caminhada de 6 minutos não apresentou diferenças significativas em metros caminhados ou na distância percorrida/ distância prevista ($\times 100$). A SpO_2 no final deste exame apresentou diferença significativa entre os grupos, bem como a média da SpO_2 durante os 6 minutos do teste entre os grupos. Um paciente de cada grupo usava oxigênio e fizeram o teste com este artefato (Tabela 8).

Tabela 8 – Teste de caminhada de 6 minutos. Ribeirão Preto – SP, 2015-2018

Variável*	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n=16)	Grupo Tabagista (n=14)**	Valor de p
Distância caminhada em metros	263 $\pm$ 92,7	297,1 $\pm$ 73,1	0,3***
Distância percorrida/distância prevista ($\times 100$) em metros	54,0 $\pm$ 0,2	59,0 $\pm$ 0,1	0,5****
SpO_2 inicial (%)	92,2 $\pm$ 4,8	94,7 $\pm$ 2,6	0,09****
SpO_2 final (%)	90,7 $\pm$ 4,6	93,9 $\pm$ 2,5	0,02****
Média da SpO_2 durante os 6 minutos	86,6 $\pm$ 5,1	90,6 $\pm$ 3,3	0,02****
Dessaturação de O_2 com queda > 4 % da SpO_2 basal	13 (81,2%)	10 (66,7%)	0,5****

*Média (dp) = Média $\pm$ Desvio Padrão; **Um paciente do grupo tabagista não conseguiu fazer este exame por problema ortopédico; ***Teste não paramétrico de Wilcoxon; ****Teste exato de Fisher; SpO_2 – Saturação periférica de Oxigênio; O_2 - Oxigênio; % - porcentagem. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.9 Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR)

A análise qualitativa da TCAR com descrição dos achados anormais está demonstrada na Tabela 9 e revelou diferenças entre os grupos que, em resumo, indicam mais enfisema no grupo tabagista. A análise quantitativa, também demonstrada na Tabela 9, confirma menos densidade do pulmão no grupo tabagista. Achado de hiperinsuflação não diferiu entre grupos (Tabela 9).

Tabela 9 – Tomografia computadorizada de alta resolução. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)	Valor de p
TCAR de Tórax			
Enfisema	6 (37,5%)	12 (80,0%)	< 0,025*
Enfisema centrolobular	4 (25,0%)	12 (80,0%)	0,004 [#]
Enfisema paraseptal	2 (12,5%)	7 (46,7%)	0,05 [#]
Enfisema panlobular	0	2 (13,3%)	-
Opacidades pulmonares	15 (93,7%)	10 (66,7%)	0,08 [#]
Broncopatia deformante	8 (50,0%)	8 (53,3%)	1,0 [#]
Broncopatia inflamatória	9 (56,2%)	3 (20,0%)	0,07 [#]
Opacidades em pequenas vias	8 (50,0%)	3 (20,0%)	0,1 [#]
Retenção aérea	4 (25,0%)	3 (20,0%)	1,0 [#]
Bronquiectasias	7 (43,7%)	2 (13,3%)	0,1 [#]
Medidas quantitativas da TCAR ^{**}			
Volume do pulmão (cm ³) ^{***}	4368,2 ± 1358,2	5152,8 ± 1124,8	0,09
Volume do enfisema (cm ³) ^{***}	173,3 ± 318,9	577,1 ± 814,6	0,09
Índice de enfisema (%) ^{***}	2,7 ± 4,4	17,5 ± 28,7	0,07
Densidade média do pulmão ^{****}	-787,7 ± 41,4	-821,3 ± 32,8	0,02
Espessura relativa da parede do brônquio [3 ^a a 8 ^a geração] ^{****}	31,6 ± 26,9	52,7 ± 15,8	0,01
Pi 10 ^{****}	0,44 ± 0,25	0,34 ± 0,1	0,18
Número de brônquios ^{****}	24,8 ± 24,8	25,7 ± 14,1	0,9
Radiografia de Tórax ^{###}			
Sinais de hiperinsuflação	11 (69%)	8 (53,3%)	> 0,1

*Teste qui-quadrado; **Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; ***Teste não paramétrico de Wilcoxon; ****Teste “t” de student; #Teste exato de Fisher; TCAR - Tomografia Computadorizada de Alta Resolução; (%) – porcentagem; cm3 – centímetro cúbico (unidade de medida); Pi10 – Medida normalizada da espessura da parede brônquica; Broncopatia deformante – brônquios deformados e irregulares; Broncopatia inflamatória – brônquios de paredes espessas; ## 1 paciente de cada grupo não realizou radiografia de tórax. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

As Figuras 3 e 4 – São de uma paciente do sexo feminino com 85 anos que participou do estudo no grupo ambiental/ocupacional, com exposição à fumaça de biomassa por 100 horas – ano e trabalhou na agricultura por 9 anos. As imagens mostram brônquios irregulares e de paredes espessadas, sem enfisema significativo. Estes dados exemplificam as diferenças encontradas entre os grupos estudados.

Figura 3 - Paciente do grupo com exposição ambiental/ocupacional

Fonte: Dados coletados pela autora (2015-2018).

Figura 4 - Paciente do grupo com exposição ambiental/ocupacional

Fonte: Dados coletados pela autora (2015-2018).

As Figuras 5 e 6 - São de uma paciente do sexo feminino com 60 anos que participou do estudo no grupo com exposição ao tabagismo, fumou 60 anos-maço e trabalhou como técnica de laboratório. As imagens mostram enfisema centrolobular, parasseptal e confluyente de predomínio em lobo superior, com brônquios pouco deformados.

Figura 5 - Paciente do grupo com exposição ao tabagismo

Fonte: Dados coletados pela autora (2015-2018).

Figura 6 – Paciente do grupo com exposição ao tabagismo

Fonte: Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.10 Função Pulmonar

Todos os voluntários realizaram espirometria. Por dispneia, 2 pacientes do grupo ambiental/ocupacional e 1 paciente do grupo tabagista não obtiveram medidas de volumes pulmonares. Um paciente de cada grupo não obteve medida de DLCO por dispneia. Os parâmetros espirométricos pré-broncodilatador e pós-broncodilatador constatarem diferença na CVF (L) no grupo ambiental/ocupacional, sendo explicada pela maior idade dos pacientes deste grupo. Ao verificar o VEF_1 ; a relação VEF_1/CVF ; o $FEF_{25-75\%}$ e o FEF máximo verificou-se ausência de diferença estatística entre os grupos pré-broncodilatador e pós-broncodilatador (Tabela 10). Todos os pacientes do estudo foram submetidos à prova de resposta ao broncodilatador com inalação de salbutamol (400 μ g) e intervalo de 15 minutos.

A Tabela 10 demonstra os volumes pulmonares e as medidas de DLCO que não apresentaram diferença entre os grupos. A classificação do resultado de DLCO não foi diferente entre os grupos (Tabela 11).

Pela gasometria arterial constatou-se diferença entre os grupos na pO_2 (Tabela 12). A hipoxemia e hipercapnia foi encontrada em 100% e 37,5%, nos pacientes do grupo ambiental/ocupacional e nos pacientes do grupo tabagista, a hipoxemia e hipercapnia foi encontrada em 73,3% e 20,0%. Consideramos como valores normais da pO_2 (80 a 100mmHg) e a pCO_2 (35 a 45mmHg) (CALDEIRA-FILHO; WESTPHAL, 2006).

A pO_2 em mmHg foi corrigida pela idade, pois o grupo ambiental/ocupacional apresentou maior idade, sendo encontrado com a correção uma pO_2 (mmHg) de $74,9 \pm 5,0$ e $79,5 \pm 5,4$ com $p = 0,018$; no grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente. Mesmo com a correção realizada existe diferença significativa entre os grupos. A fórmula utilizada foi $pO_2 = 143,6 - 0,39 \times \text{idade} - 0,56 \times \text{IMC} - 0,57 \times pCO_2$ (SBPT, 2002). Utilizou-se a regressão linear múltipla com ajuste de idade para comparar a pO_2 entre os grupos (Tabela 13).

Tabela 10 – Função pulmonar. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)	Valor** de p
Pré – broncodilatador - Média (dp)			
CVF (L)	1,9 ± 0,6	2,5 ± 0,8	0,04
CVF (% do predito)	72,2 ± 18,7	76,0 ± 14,6	0,5
VEF ₁ (L)	1,0 ± 0,3	1,3 ± 0,6	0,09
VEF ₁ (% do predito)	57,4 ± 21,8	54,5 ± 15,9	0,7
VEF ₁ / CVF (%)	0,54 ± 0,1	0,52 ± 0,1	0,6
FEF _{25-75%} (% do predito)	21,5 ± 9,4	19,2 ± 9,5	0,5
Pós – broncodilatador - Média (dp)*			
CVF (L)	2,0 ± 0,6	2,7 ± 0,8	0,01
CVF (% do predito)	75,7 ± 18,1	82,9 ± 14,1	0,2
VEF ₁ (L)	1,0 ± 0,3	1,4 ± 0,6	0,06
VEF ₁ (% do predito)	59,8 ± 22,4	59,5 ± 16,7	0,96
VEF ₁ / CVF (%)	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7
FEF _{25-75%} (% do predito)	23,2 ± 10,7	21,5 ± 10,1	0,6
Volumes Pulmonares* (n = 14)			
CPT (L)	4,9 ± 1,4	5,7 ± 1,4	0,1
CPT (% do predito)	107,4 ± 22,7	112,6 ± 14	0,4
CRF (L)	3,3 ± 1,2	3,6 ± 1,1	0,4
VR (L)	2,9 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,4
VR (% do predito)	156,9 ± 45,5	170,7 ± 38	0,4
Difusão do monóxido de carbono* (n = 15)			
DSB (ml/ min/ mmHg)	11,8 ± 5,0	13,6 ± 7,4	0,4
DSB (% do predito)	62,7 ± 25,5	63,3 ± 26,9	0,9
DSB/VA	4,1 ± 1,2	3,5 ± 1,1	0,1

* Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; **Teste “t” de student; CVF – Capacidade vital forçada; VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; VEF₁/CVF – Relação entre o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo e a Capacidade Vital Forçada; CPT – Capacidade Pulmonar Total; CRF – Capacidade Residual Funcional; VR – Volume Residual; DSB – Capacidade de difusão; D/VA – Difusão/ volume alveolar. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

Tabela 11 – Classificação da DLCO. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Classificação	Valores	Grupo Ambiental/ Ocupacional	Grupo Tabagista
		(n=15)	(n=14)
Elevada	Acima de 140% do previsto	-	-
Normal	75-140 % do previsto	4 (26,7%)	4 (28,6%)
Redução leve	61-75% do previsto	3 (20,0%)	3 (21,4%)
Redução moderada	41-60% do previsto	6 (40,0%)	4 (28,6%)
Redução acentuada	≤ 40% do previsto	2 (13,3%)	3 (21,4%)

% - porcentagem; DLCO – Difusão do monóxido de carbono. Fonte: Diretriz para teste de função pulmonar, (SBPT, 2002). **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

Tabela 12 – Gasometria arterial. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 16)	Grupo Tabagista (n = 15)	Valor de p ^{**}
Gasometria arterial – Média (dp)			
pH	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,04	1,0
pO ₂ (mmHg)	66,1 ± 8,6	74,8 ± 7,9	0,006
pO ₂ (mmHg) corrigida pela idade	74,9 ± 5,0	79,5 ± 5,4	0,02
pCO ₂ (mmHg)	42,7 ± 7,8	40,7 ± 5,1	0,4
SaO ₂ (%)	92,5 ± 4,1	95,4 ± 2,00	0,02
H ₂ CO ₃ (m mol/L)	26,8 ± 4,3	25,3 ± 3,2	0,3
BE (m mol/L)	2,2 ± 3,3	0,8 ± 3	0,2
Medidas da PO₂ encontrada			
pO ₂ (80-100mmHg)	-	4 (26,7%)	
pO ₂ (< 80 mmHg)	13 (81,2%)	11 (73,3%)	
pO ₂ (≤ 60 mmHg)	3 (18,7%)	-	

Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; **Teste “t” de student; pH – Íons hidrogênio livre; pO₂ – Pressão parcial de oxigênio; pCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono; HCO₃⁻ - Bicarbonato; BE – Base Excess; L – litros; % - Porcentagem; ml/min/mmHg – mililitro/minuto/milímetros de mercúrio; mmHg – Milímetros de mercúrio ; m mol/L – Concentração molar. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

Tabela 13 – Comparação da pO₂ com correção pela idade. Ribeirão Preto – SP, 2015 - 2018

Variável	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
	Coeficiente estimado	Erro padrão	Valor de p	Coeficiente estimado	Erro padrão	Valor de p
Intercepto	-	-	-	63,989	17,32	0,0001
Grupo						
(Classe 2)	8,657	2,966	0,0067	9,003	4,08	0,0360
Idade	-0,307	0,1776	0,094	0,028	0,22	0,9002

*Regressão Linear Múltipla. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

5.11 Parâmetros Inflamatórios

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à indução de escarro, mas 3 pacientes do grupo ambiental/ocupacional não produziram escarro. Os biomarcadores do escarro foram analisados em 12 pacientes do grupo ambiental/ocupacional e 14 pacientes do grupo tabagista e no sangue foi analisado em 15 pacientes do grupo ambiental/ocupacional e em 15 pacientes do grupo tabagista.

As alterações encontradas na indução de escarro estão descritas a Tabela 14, demonstrando diferença em relação ao número de células no escarro no grupo ambiental/ocupacional e linfomononucleados, IL8, IL6, IL6/peso do escarro no grupo tabagista.

Tabela 14 – Parâmetros inflamatórios. Ribeirão Preto – SP, 2015 – 2018

Variável	Grupo Ambiental/ Ocupacional (n = 13)	Grupo Tabagista (n = 15)	Valor de p ^{**}
Escarro[*]			
Peso (g)	3,5 ± 2,0	3,2 ± 3,1	0,8
Número de células (x10 ⁶)	17,8 ± 17,9	6,1 ± 6,1	0,04
Células viáveis (%)	83,1 ± 13,6	79,6 ± 13,6	0,5
Células escamosas (%)	16,3 ± 24,6	11,6 ± 13,8	0,5
Neutrófilos (%)	79,6 ± 14,0	69,3 ± 15,0	0,07
Eosinófilos (%)	4,2 ± 4,4	4,8 ± 7,3	0,8
Linfomonucleados (%)	16,1 ± 12,6	25,9 ± 12,9	0,04
Biomarcadores – escarro[*]			
	(n = 12)	(n = 14)	
TNF α (pg/ml)	268,3 ± 563,5	153,7 ± 180,0	0,5
IL8 (pg/ml)	1445,1 ± 1325,9	3055,9 ± 1914,1	0,04
IL6 (pg/ml)	174,1 ± 229,1	1027,7 ± 1282,6	0,03
TNF α/peso do escarro (pg/ml/g)	69,2 ± 112,7	117,9 ± 205,0	0,5
IL8/peso do escarro (pg/ml/g)	461,8 ± 436,2	1991,5 ± 3066,3	0,09
IL6/peso do escarro (pg/ml/g)	59,5 ± 106,5	647,5 ± 951,2	0,04
Sangue[*]			
	(n = 15)	(n = 15)	
TNF α (pg/ml)	21,3 ± 47,5	46,0 ± 80,0	0,3
IL8 (pg/ml)	163,6 ± 470,2	334,0 ± 789,8	0,5
IL6 (pg/ml)	66,5 ± 114,4	49,8 ± 84,5	0,6

*Média (dp) = Média ± Desvio Padrão; **Teste não paramétrico de Wilcoxon; TNFα – Fator de Necrose Tumoral α; IL8 – Interleucina 8; IL6 – Interleucina 6; g – grama; x 10⁶ – milhão; % - porcentagem; pg – picograma; pg/g – pico grama/grama; pg/ml – pico grama/ mililitro. **Fonte:** Dados coletados pela autora (2015-2018).

6. DISCUSSÃO

Este estudo caracterizou indivíduos portadores de DPOC com exposição ambiental/ocupacional e indivíduos com exposição ao tabagismo ativo. O estudo mostra que a DPOC causada por exposição à fumaça da combustão da lenha tem peculiaridades que a diferem da DPOC pelo tabagismo. Estas características próprias de cada etiologia terão provavelmente impacto futuro para a prescrição do tratamento, entendimento do prognóstico e evolução da doença.

A cidade de Ribeirão Preto e região localiza-se no interior do estado de São Paulo, com predomínio do agronegócio, que revela o importante passado agrícola desta região, que teve uma parcela considerável da população trabalhando nesta atividade e em consequência residindo em áreas rurais, que por estarem desprovidos de comércio local e rede de energia elétrica, utilizavam o combustível de biomassa para nutrir as suas necessidades básicas para sobrevivência. Sabe-se que os países em desenvolvimento utilizam o combustível de biomassa para aquecimento e cocção de alimentos, sendo o fogão à lenha muito utilizado no passado, bem como no presente em número menos expressivos de lares de brasileiros (MOREIRA et al., 2013). O fogão a lenha normalmente localiza-se dentro de casa, em local pouco ventilado que contribui para a fumaça espalhar para os outros ambientes do domicílio. Esta combustão da lenha produz várias substâncias lesivas aos pulmões como monóxido de carbono, óxido de nitrogênio, material particulado e formaldeídos que são prejudiciais à saúde (MOREIRA et al., 2008; MOREIRA et al., 2013).

As características mais destacadas do grupo ambiental/ocupacional foram dispneia e hipoxemia. No grupo tabagista destacou-se a presença de enfisema centrolobular evidenciado nos achados tomográficos, maior valor de linfomononucleados (linfócitos e macrófagos), IL8, IL6 e IL6/peso do escarro. A idade do grupo tabagista foi significativamente menor, com diferença de, aproximadamente, 10 anos.

O estudo de Zhao e colaboradores (2018) mencionou que o ponto chave entre DPOC por exposição ao tabagismo e DPOC por exposição ambiental é o mecanismo fisiopatológico. Ao estudarem pacientes com DPOC ambiental e DPOC com exposição ao tabagismo concluíram que o grupo não tabagista apresentou menos enfisema e menos aprisionamento de ar (ZHAO et al., 2018).

O presente estudo verificou também diferença estatisticamente significativa entre a pO_2 (gasometria arterial) do grupo ambiental/ocupacional ($66,1 \pm$

8,5 mmHg) e a do grupo tabagista ($74,8 \pm 7,9$ mmHg). Uma das explicações discutidas para essa hipoxemia do grupo ambiental/ocupacional é a diferença de idade. Sendo esse grupo mais idoso, se esperaria menor pO_2 . Para avaliar o papel da idade nessa diferença da gasometria, foi realizada a correção do resultado de pO_2 pela idade e ao se corrigir pela idade, também houve diferença entre os grupos, ou seja, pO_2 (mmHg) de $74,9 \pm 5,0$ e $79,5 \pm 5,4$ com $p = 0,018$, no grupo ambiental/ocupacional e no grupo tabagista, respectivamente.

Além de corrigir cada resultado individual de pO_2 para idade do paciente, como descrito acima, foi empregada uma análise estatística dirigida a se controlar o efeito da idade, por meio da regressão linear simples e regressão linear múltipla, testou-se a idade quanto à sua possível associação com a pO_2 . Em ambas as análises, simples e múltipla não houve efeito da idade (coeficiente de $-0,307$ com $p = 0,094$ e coeficiente de $0,028$ com $p = 0,9$ para cada análise, respectivamente).

A pO_2 é um parâmetro mais sensível que a SaO_2 na avaliação da hipoxemia de grau leve, devido a forma da curva de dissociação do O_2 , sendo as causas mais importantes desta condição: Baixa FIO_2 ; hipoventilação; limitação da difusão; distúrbio da relação V/Q e shunts direito-esquerdo (SBPT, 2002). A causa mais comum de hipoxemia arterial é o desequilíbrio V/Q , as unidades de troca gasosa no pulmão apresentam grande variação nos valores da V/Q , sendo decrescentes dos ápices em direção às bases pulmonares (SBPT, 2002). Geralmente, o distúrbio V/Q causa a hipoxemia em repouso e a limitação da difusão pode causar a dessaturação no exercício (SBPT, 2002). A ventilação quando está diminuída em uma região pulmonar, sem que ocorra diminuição da perfusão ocorre um decréscimo funcional da relação V/Q e o sangue que passa por uma região com estas características se torna insuficientemente oxigenado e ao se misturar com o sangue de regiões ventiladas gera a hipoxemia. O aumento de regiões do pulmão com valores baixos da relação V/Q representa o principal mecanismo de hipoxemia arterial, nas doenças respiratórias (MANÇO, 1998).

O declínio da pO_2 com a idade é causado por aumento no desequilíbrio V/Q , sendo que após os 75 anos de idade não há progressão do declínio, sendo seu valor de $83,4 \pm 9,2$ mmHg (SBPT, 2002).

A hipoxemia encontrada na DPOC deve-se fisiopatologicamente a disfunção respiratória que engloba alterações da ventilação/perfusão; redução da difusão e a hipoventilação alveolar (BARTHOLO; GOMES; NORONHA FILHO,

2009).

No estudo de Rodrigues e colaboradores (2008) verificou-se que a pO_2 tem correlação com variáveis de rendimento físico (força, frequência, mediana do músculo quadríceps femoral e TC6). A hipoxemia mesmo em grau moderado e a disfunção muscular periférica precoce possuem como principal impacto negativo a deterioração da capacidade funcional de doentes portadores de DPOC (RODRIGUES et al., 2008).

O exame de tomografia computadorizada de alta resolução evidenciou heterogeneidade com significância estatística entre a presença de enfisema centrolobular no grupo tabagista, este dado corrobora com fenotipagem entre os grupos, demonstrando que o grupo tabagista apresenta um comportamento de enfisema, mas também possui espessamento da parede brônquica, que é comum em fumantes com bronquite crônica e o grupo ambiental/ocupacional comportamento de bronquite crônica (LYNCH et al., 2015). A tomografia computadorizada revela diferença e semelhança na estrutura entre os grupos devido ao tipo de exposição ser diferente, bem como o fator genético individual de cada paciente e há presença de menos enfisema no grupo ambiental/ocupacional. Pelos achados tomográficos, pode-se perceber a presença de mais de um fenótipo (enfisema e bronquite crônica) no grupo tabagista.

Ao analisar o processo inflamatório constatou-se aumento da IL8, IL6, IL6/peso do escarro no grupo tabagista que são citocinas, que sofrem ação da fumaça do cigarro que fazem aumentar a sua produção. O fumo estimula a produção de macrófagos sendo um fator patogênico importante (WEST, 2010).

As citocinas são moléculas proteicas, glicolisadas ou não, que enviam diversos sinais (estimulatórios, modulatórios, inibitórios) para diferentes células do sistema imunológico (VARELLA; FORTE, 2001). São produzidas por diversos tipos de células que podem estar no local da lesão e células do sistema imunológico pela ativação das proteinoquinas e influenciam na atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência de células imunológicas. Elas regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatória) a resposta inflamatória (OLIVEIRA et al., 2011). As interleucinas IL6 e TNF (Fator de Necrose Tumoral) são citocinas pró-inflamatórias (OLIVEIRA et al., 2011).

A interleucina 6 (IL6) tem ação de atrair eosinófilos para o local da

inflamação, sendo uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células matadoras naturais, amplificando e perpetuando a resposta inflamatória, devido aos fatores de transcrição, sendo encontradas aumentadas no escarro de pacientes com DPOC, principalmente nas exacerbações (PAONE et al., 2016). A interleucina 8 (IL8) é produzida por macrófagos e monócitos, agrupa os fatores quimiotáticos, possui como principal ação estimular a migração das células do sistema imune, principalmente neutrófilos, aumentando o metabolismo oxidativo (VARELLA; FONTE, 2001; OLIVEIRA et al., 2011). Quimiocinas e mediadores inflamatórios como a IL8, durante um processo inflamatório atraem os neutrófilos, que deixam a vasculatura e migram para os tecidos lesados. Na patogênese da DPOC participam macrófagos, neutrófilos e linfócitos CD8⁺, agregado a estímulos oxidantes diretos das estruturas pulmonares, gerando reações bioquímicas, acarretando desorganização das pequenas vias aéreas e remodelamento estrutural. Nesta doença, o estresse oxidativo também pode aumentar a liberação de IL8 e TNF α levando a mais recrutamento neutrófilico (RUFINO; SILVA, 2006).

A DPOC por ser uma doença inflamatória que apresenta níveis dos mediadores inflamatórios elevados, como da PCR, da IL6; da IL8 e do TNF, sendo bem percebido nos fumantes, que apresentam maior número de neutrófilos, bem como maior nível de IL8 e de proteína eosinofílica (QUEIROZ et al., 2016).

Sabe-se que as células epiteliais podem ser ativadas pela fumaça do cigarro, passando a produzir mediadores inflamatórios como IL8 e TNF α . Estas células estão alteradas pelo processo inflamatório e beneficia a liberação de citocinas (COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009). Na DPOC, a IL8 tem uma correlação negativa com o VEF₁ e com o VEF₁/CVF (PAONE et al., 2016).

O estudo de Bradford e colaboradores (2017) observou que a IL6 estava associada a neutrófilos, demonstrando que a IL6 pode determinar o fenótipo inflamatório que promove a limitação progressiva ao fluxo de ar e que a IL8 está associada à progressão do enfisema, sendo estas citocinas presente no sangue (BRADFORD, 2017).

Deve-se ater ao fato de ambos os grupos estarem expostos a monóxido de carbono, óxido de nitrogênio, material particulado, hidrocarbonetos aromáticos, policíclicos e formaldeídos que estão presente tanto na combustão da lenha quanto na fumaça do cigarro (MOREIRA et al., 2013). O estudo de Camp e colaboradores

(2014) com 52 pacientes com exposição ao tabagismo e 53 pacientes com exposição fogão a lenha, não tiveram diferença significativa entre os grupos em relação ao VEF₁ em % do predito; na CVF em % do predito; na relação VEF₁/CVF; volumes pulmonares, peso e IMC (CAMP et al., 2014). O estudo de Ramírez – Venegas e colaboradores (2006) realizado na cidade do México com pacientes com DPOC e exposição à fumaça de combustão de biomassa e com pacientes com DPOC e exposição ao tabagismo, verificou que os pacientes do grupo com exposição à fumaça de combustão de biomassa apresentavam maior média de idade que o outro grupo e este achado, assemelha aos dados encontrados neste estudo. O estudo Brasileiro de Moreira e colaboradores (2013) retratou o mesmo desfecho em relação à idade do grupo exposto a fumaça de biomassa, com predomínio em mulheres e com idade acima de 70 anos (RAMÍREZ-VENEGAS et al., 2006; MOREIRA et al., 2013). Este dado reafirma a idade como um fator de risco para a doença e o estudo de Zhou e Chen (2013) desenvolvido na China mostrou que a prevalência da DPOC aumenta com a idade e o risco para o desenvolvimento da DPOC na população com 70 anos ou mais é 9,94 vezes maior se comparado com uma população na faixa etária dos 40 anos (ZHOU; CHEN, 2013). Segundo o GOLD (2018), quanto maior a idade, maior a exposição acumulativa, pois a idade gera mudança no fluxo de ar e no parênquima pulmonar (GOLD, 2018).

A dispneia como o sintoma mais encontrado, assemelha-se ao estudo brasileiro realizado na região central do Brasil entre 2008 e 2011, que a teve como queixa principal em 81,8% das mulheres com DPOC por exposição à fumaça da combustão de lenha e sem exposição ao tabagismo (MOREIRA et al., 2013).

As alterações na TCAR foram também relatadas pelo estudo de Camp e colaboradores (2014), que também relatou a maior ocorrência do enfisema e enfisema centrolobular no grupo com exposição ao tabagismo e menor índice de enfisema no grupo com exposição à fumaça da combustão da biomassa (CAMP et al., 2014).

O tamanho da amostra deste estudo tornou-se uma limitação, mas justifica-se pelo estudo desenvolver-se em uma região com um passado agrícola glorioso, que necessitava de muita mão de obra braçal e que, obrigavam estes trabalhadores a residirem próximos de seus trabalhos. Estes dados colaboram para a escassez de pacientes com o diagnóstico de DPOC com apenas um fator de risco para a doença. A princípio, encontramos muitos pacientes com o diagnóstico

estudado, mas com exposição cruzada (trabalhador braçal na agricultura, exposição a fogão à lenha por mais de 10 anos e tabagismo ativo ou ex-tabagistas). Percebe-se uma relação cultural entre residir na zona rural e tabagismo, os pacientes que residiram ou residem no ambiente agrícola, descrevem que iniciavam o hábito de fumar com intuito de repelir os insetos e poderem desenvolver melhor suas atividades, bem como também relacionam o desenvolvimento deste vício em idade precoce, por verem, bem como acenderem o cigarro de um parente próximo (pai, avó e tio).

Dentre as qualidades desse trabalho, ressaltamos que os pacientes foram abordados de diferentes formas para se excluir o diagnóstico de asma. É sabido que há sobreposição entre asma e DPOC (GINA, 2018; GOLD, 2018). Por ser comum essa sobreposição, alguns dos casos selecionados se enquadravam no diagnóstico de DPOC e tinham passado de asma ou características de asma. Para se evitar que a asma interferisse nos resultados, influenciando preponderantemente o grupo não fumante, todo indivíduo suspeito de ser ou ter sido também asmático foi excluído. Como evidência de que obtivemos sucesso nessa exclusão, podemos observar que o número de eosinófilos no escarro foi semelhante em ambos os grupos. Outros dados, como função pulmonar e resposta ao broncodilatador, reforçam que não houve interferência de características da asma nos pacientes DPOC do grupo ambiental/ocupacional.

Com os dados obtidos por este estudo, percebe-se que os pacientes com DPOC ambiental/ocupacional apresentaram mais dispneia, redução da pO_2 ; redução da SpO_2 no final do TC6; redução da média da SpO_2 durante todos os 6 minutos do TC6 e maior número de células presentes no escarro. Todos estes achados demonstram o fenótipo de bronquite crônica destes pacientes assemelham-se e nesta doença o parênquima é pouco afetado. Na TCAR apenas 6 pacientes apresentaram enfisema. Segundo West (2010), os pacientes com DPOC tipo B apresentam tosse crônica e produtiva, aumento de escarro, diminuição do fôlego durante o exercício, hipoxemia mais grave (WEST, 2010). Estes pacientes por apresentarem hipoxemia mais grave, podem no futuro virem a necessitar de oxigenoterapia, bem como participarem de grupos de reabilitação pulmonar e esta característica demonstra o fenótipo de bronquite crônica, bem como necessitam de cuidados constantes para verificar a progressão da doença, pois, trata-se de uma doença com evolução progressiva que atinge graus de insuficiência respiratória

crônica (WEST, 2010; BÁRTHOLO; GOMES; NORONHA, 2009). A oxigenoterapia e a reabilitação pulmonar fazem parte do tratamento desta doença. A oxigenoterapia domiciliar prolongada aumenta a expectativa de sobrevida e melhora a qualidade de vida de pacientes com DPOC e com hipoxemia crônica (FERNANDES et al., 2017; BÁRTHOLO; GOMES; NORONHA, 2009). A suplementação de oxigênio diminui o trabalho ventilatório, melhora o metabolismo orgânico, as funções cardiovascular e muscular sistêmica, bem como melhora a capacidade de realizar as atividades de vida diária (BÁRTHOLO; GOMES; NORONHA, 2009).

A dispneia é um sintoma de experiência subjetiva de sensação respiratória desconfortável, sendo uma queixa comum em consultórios e a sua caracterização depende da história clínica (MARTINEZ; PÁDUA; TERRA-FILHO, 2004). Os pacientes do grupo ambiental/ocupacional apresentaram mais queixa de dispneia do que os pacientes do grupo tabagista. É o sintoma responsável pela incapacidade na DPOC. Pacientes com o mesmo grau de obstrução ao fluxo aéreo podem ter diferentes graus de dispneia, justificando ambos os grupos possuírem mais pacientes com obstrução moderada, mas só o grupo ambiental/ocupacional apresentou este sintoma (FERNANDES et al., 2017).

Existe uma relação causal entre tabagismo, morbidade e mortalidade por DPOC, sendo expresso nos pacientes tabagistas que apresentaram enfisema e aumento das citocinas. Estes achados estão relacionados diretamente com a patogênese do tabagismo, pois o fumo estimula os macrófagos a liberarem substâncias como a C5a que atraem os neutrófilos ou por meio da redução dos inibidores de elastase e a enzima lisossomal elastase que causa destruição da elastina (uma proteína fundamental do pulmão) (WEST, 2010). A inalação da fumaça de cigarro e derivados do tabaco expõe os pulmões às altas concentrações de oxidantes e radicais livres que diminuem a capacidade antioxidante que normalmente protegem as células epiteliais, sendo que, a injúria epitelial resulta na liberação de mediadores presentes nas células epiteliais, como linfócitos e macrófagos, para as paredes das vias aéreas e a IL8 e o TNF α liberam macrófagos que conduzem os neutrófilos para o interior das vias aéreas, mantendo o ciclo de agressão e inflamação, que é encontrado tanto nas vias aéreas, quanto no parênquima pulmonar (BÁRTHOLO; BÁRTHOLO, 2009).

As conclusões desse estudo terão aplicação no atendimento médico e não médico. Pacientes com etiologia ambiental/ocupacional não apresentam doença

tão benigna como se poderia deduzir pela falta de enfisema, pela menor quantidade de lesões radiológicas à TCAR e por menos marcadores inflamatórios. Ao contrário, destacou-se no grupo não fumante pior hipoxemia e mais dispneia. O mecanismo da hipoxemia necessita mais investigações e sua intensidade leva à necessidade de atenção durante o atendimento, pois mais precocemente, esses pacientes necessitarão de oxigenoterapia.

7. CONCLUSÃO

Este estudo nos permitiu as seguintes conclusões:

- A DPOC de etiologia ambiental/ocupacional identificada entre pacientes atendidos no serviço público é mais comum em mulheres (62,5 %) e tem como característica a exposição aos seguintes fatores de risco:
 - exposição à fumaça da queima de biomassa;
 - agricultura;
 - tabagismo passivo;
- Se difere da DPOC de etiologia tabagista em relação à gasometria, mais precisamente a pO_2 e SaO_2 , mesmo quando os grupos são semelhantes em gravidade da DPOC.
- A etiologia ambiental/ocupacional se associa a maior frequência de dispneia.
- Ocorre também menor prevalência de enfisema detectado por tomografia computadorizada nos indivíduos com DPOC ambiental/ocupacional em comparação aos pacientes tabagistas.
- Parâmetros inflamatórios foram comparados e demonstra - se maiores níveis de IL6 e IL8 no grupo tabagista.

REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

- ABDOOL-GAFFAR, M.S. et al. Guidline for the management of chronic obstructive pulmonary disease. **South African Medical Journal**, Cape Town, v. 101, n. 1Pt2, p. 63-73, 2011.
- ALBALAK, R.; FRISANDO, A. R.; KEELER, G. L. Domestic biomass fuel combustion and chronic bronchitis in two rural Bolivian Villages. **Thorax**, London, v. 54, n. 11, p. 1004-1008, 1999.
- AMARANTE, G. Avaliação combinada da DPOC. EPM JOURNAL OF MEDICINE [Internet]. 2016. Disponível em: www.epmjournals.blogspot.com. Acesso em: 10 jun. 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: ABEP, 2015. Disponível em: <<http://abep.org>>. Acesso em: 20 julho. 2015.
- ATS. AMERICAN Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 152, p. 2158-2198, 1995.
- ATS. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 166, p. 111-117, 2002.
- BABALIK, A. et al. Biomass smoke exposure as a serious health hazard for women. **Tüberkülog veToraks**, Ankara, v. 61, n. 2, p. 115-21, 2013.
- BAGATINI, E.; JARDIM, J. R. B.; STIRBULOV, R. Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, Supl 1: S35 – S40, 2006.
- BÁRBARA, C. et al. Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crônica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Barcelona, v. 19, n. 3, p. 96-105, 2013.
- BÁRTHOLO, R. M.; BÁRTHOLO, T. P. Tabagismo e DPOC – dependência e doença fato consumado. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 13-19, 2009.
- BÁRTHOLO, T. P.; GOMES, M. M.; NORONHA-FILHO, A. J. DPOC – o impacto da oxigenoterapia domiciliar no tratamento no tratamento da DPOC. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 79-84, 2009.
- BASTOS, H. N. et al. Influence of emphysema distribution on pulmonary function parameters in COPD patients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 41, n. 6, p. 489-495, 2015.
- BRADFORD, E. et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. **Respiratory Research**, London, v. 18, n. 1, v. 180, 2017.
- BRUCE, N.; PADILHA, RP.; ALBALAK, R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. **Bulletin of The World**

Health Organization, Geneva, v. 78, n. 9, p. 1078-1092, 2000.

CALDEIRA-FILHO, M.; WESTPHAL, G. A. Manual prático de Medicina Intensiva. São Paulo: Editora Segmento, 2006.

CAMARGO, L. A. C. R.; PEREIRA, C. A. C. Dyspnea in COPD: beyond the Modified Medical Research Council Scale. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, n.5, p. 571-578, 2010.

CAMP, P. G. et al. COPD phenotypes in biomass smoke – versus tobacco smoke exposure Mexican women. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 43, p. 725-734, 2014.

CAMPOS, H. S. DPOC – Sigla pequena para um problema enorme. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 3, p.15-30, 2013.

CAPALDI, D. P. I. et al. Pulmonary imaging biomarkers of gas trapping and emphysema in COPD: HeMR imaging and CT parametric response maps. **Radiology**, Estados Unidos, v. 279, n. 2, p. 597-608, 2016.

CAPONE, D. et al. Imaging in chronic obstructive pulmonary disease. **Huqe**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 54-63, 2013.

CHAVES, A. A. M. **Toxicidade pulmonar da radioterapia conformacional torácica em mulheres com câncer de mama. Repercussões funcionais, tomográficas, sistêmicas e seus reflexos na qualidade de vida.** 2013. Doutorado. Universidade do Estado de São Paulo; Ribeirão Preto.

COLISTETE, R. P. Regiões e especialização na agricultura cafeeira: São Paulo no início do século XX. **Revista Brasileira de Economia**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 3, p. 331-354, 2015.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS). Ministério da Saúde (BR). **Resolução nº466 de 12 de dezembro de 2012.** Diretrizes e normas reguladoras da pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, DF: Conselho Nacional de Saúde, 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/Resoluções/2012/Reso4666.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2013.

COSTA, C. H.; RUFINO, R.; LAPA E SILVA, J. R. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 347-354, 2009.

CRAPO, R. O.; MORRIS, A. H. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. **The American Review Respiratory Disease**, Baltimore, v. 123, n. 2, p. 185-189, 1981.

CULLINAN, P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **British Medical Bulletin**, London, v. 104, n. 1, p. 143-161, 2012.

DAL FABBRO, A. L. Causalidade em Epidemiologia. In: FRANCO, L. J.; PASSOS, A. D. C. **Fundamentos de epidemiologia**. São Paulo: Manole, 2005. cap 17, p. 287-297.

DORIA, S. M. S. Fenótipos tomográficos da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave e sua correlação com as variáveis clínicas, funcionais, microbiológicas e de Qualidade de vida. 2015. 77f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2015.

DOURADO, V. Z. et al. Relationship of upper – limb and thoracic muscle strength to 6 – min walk distance in COPD patients. **Chest**, Chicago, v. 129, n. 3, p. 551-7, 2006.

DOURADO, V. Z. Equações de referência para o teste de caminhada de seis minutos em indivíduos saudáveis. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 6, 2011.

ELIAS, D. Região de Ribeirão Preto: O Brasil agrícola moderno. **GEOUSP: Espaço e Tempo (Online)**, São Paulo, n. 1, p. 73-83, apr. 1997. ISSN 2179-0892. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/geousp/article/view/123228>>. Acesso em: 17 june 2018.

EKICI, A. et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. **Environmental Research**, New York, v. 99, p. 93-98, 2005.

ERS. European Lung White book. **Indoor environment**. 2017. Disponível em: <<http://www.erswhitebook.org/chapters/indoor-environment>>. Acesso em: 4 de abril de 2018.

ERS. European Lung White book. **Occupational risk factors**. 2017. Disponível em: <<http://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-risk-factors>>. Acesso em: 4 de abril de 2018.

FANG, X.; WANG, X, BAI, C. COPD in China: the burden and importance of proper management. **Chest**, Chicago, v.139, n. 4, p. 920-929, 2011.

FERNANDES, F. L. A. et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 290-301, 2017.

FIGUEIREDO, A. B. et al. Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 3, p. 223-230, 2010.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE – GOLD. **GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**. Up date 2006. London, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/respiratory/copd/gold>>. Acesso em: 17 de abril de 2018.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE - GOLD.

Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Revised 2011. Disponível em:

<http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf>. Acesso em: 17 de abril de 2016.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE – GOLD. **GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.** Up date 2015. Available from: <https://goldcopd.org>.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.** Up date 2016. London, 2016. Disponível em: <<http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/watermarkedglobalstrategy2016/html>>. Acesso em: 12 de abril de 2016.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD.** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <https://goldcopd.org>.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD. (2018 REPORT).** Available from: <https://goldcopd.org>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2018.

GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2014 - UPDATE). **Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS).** Based on The Global Strategy for Asthma Management and Prevention and The Global Strategy for The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Disponível em: <<http://www.ginaasthma.org/2018>>. Acesso em: 03 de abril de 2018.

GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2018 - UPDATE). Disponível em: <<http://www.ginaasthma.org/2018>>. Acesso em: 01 de abril de 2018.

GONZÁLEZ – GARCIA, M. et al. Diferencias tomográficas y funcionales entre la EPOC severa relacionada con humo de leña y con cigarrillo: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease / Tomographic and functional findings in severe COPD. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n.2, p. 147-154, 2013.

GORDIS, L. **Epidemiology**. 1. ed. Philadelphia, 1996.

GOSSELINK, R.; TROSOSTERS, T.; DECRAMER, M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.153, n. 3, p. 976-80, 1996.

GRAUDENZ, G. S.; GAZOTTO, G.P. Mortality trends due to chronic obstructive

pulmonary disease in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 60, n. 3, p. 255-261, 2014.

GUNBATAR, H. et al. Chronic effects of environmental biomass smoke on lung histopathology in Turkish non – smoking women: a case series. **Arhiv Higijenu Rada I Toksikoloegiju**, Zagreb, v. 63, n.3, p. 357-365, 2012.

HACKX M.; BANKIER A. A.; GENEVOIS A. Chronic Obstructive Pulmonary disease: CT quantification of air ways disease. **Radiology**, Estados Unidos, v. 265, n. 1, p. 34-48, 2012.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE REIBEIRÃO PRETO. **Registros Médicos**. 2016.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE REIBEIRÃO PRETO. **Registros Médicos**. 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estatística do século XX**. Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <<http://ww2.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 12 de abril de 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por amostra de domicílio 1993-1999**. Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <<http://www.serieestatisticas.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 12 de abril de 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Síntese de indicadores sociais**. Uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 12 de abril de 2018.

IWAMA, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p. 1080-1085, 2009.

JOHANNESSEN, A. et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines for Predicting Mortality and Hospitalization. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 188, n. 1, p. 51-59, 2013.

JOHNSON, P. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in rural women of Tamilnadu: implications for refining disease burden assessments attributable to household biomass combustion. **Global Health Action**, Sweden, v. 4, p. 7226-DOI, 2011.

JUNEMANN, A.; LEGARRETA, G. Inhalación de humo de leña: una causa relevante pero poco reconocida de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. **Revista Argentina de Medicina Respiratoria**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, n. 2, p. 51-57, 2007.

KENNEDY, S. M. Environmental and occupational exposures: do they affect chronic

obstructive pulmonary disease differently in women and men? **Annals of the American Thoracic Society**, New York, v. 4, n. 8, p. 692-694, 2007.

KHUSHK, W. A. et al. Health and social impacts of improved stoves on rural women: a pilot intervention in Sindh, Pakistan. **Indoor Air**, Copenhagen, v. 15, n. 5, p. 331-336, 2005.

KLEIN, C.H.; BLOCH, K. V. Estudo transversal. In: Medronho, R. A. **Epidemiologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

KNUDSON, R. J. et al. Influence of airway geometry on expiration flow. **Respiration Physiology**, London, v. 52, n. 1, p. 113-123, 1983.

KURMI, O. P. et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. **Thorax**, London, v.65, n.3, p. 221-228, 2010.

LYNCH, D. A. et al. CT- definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. **Radiology**, Canada, v. 277, n. 1, p.192-205, 2015.

MACNEE, W. Pathology, pathogenesis and pathophysiology. **British Medical Journal**, London, v. 332, n. 7551, p. 1202-1204, 2006.

MACNEE, W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. **Biochemical Society Transaction**, London, v. 37, p. 819-823, 2009.

MALTA, D. C. et al. Evolução de indicadores do tabagismo segundo inquéritos de telefone, 2006-2014. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, Suppl.3, p. S162-S173, 2017.

MANÇO, J. C. Fisiologia e fisiopatologia respiratórias. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 2, p. 177- 190, 1998.

MARINO, D.M. et al. Teste de caminhada de seis minutos na doença pulmonar obstrutiva crônica com diferentes graus de obstrução. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v.13, n.2, p. 103-106, 2007.

MARCONDES, R. L. **O café em Ribeirão Preto (1840-1940)**. A série texto para discussão, 2002. Universidade de São Paulo. Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto. Disponível em: <<http://www.fearp.usp.br>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2018.

MARTINEZ, J. A. B.; PÁDUA, A. I.; TERRA-FILHO. Dispneia. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 199-207, 2004.

MEJZA, F. et al. Effects of biomass combustion and occupational exposures on lung function in random population sample of Malopolska inhabitants. **Pneumonologia i Alergologia Polska**, Poland, v. 80, n.6, p. 509-515, 2012.

MENEZES, A. M. B. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO study in São Paulo, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1565-1573, 2005.

MOREIRA, M. A. C. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. **Lancet**, London, v. 366, p. 1875-1881, 2005.

MOREIRA, M. A. C. et al. Estudo comparativo de sintomas respiratórios e função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica relacionada a exposição à fumaça de lenha e de tabaco. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n. 9, 2008.

MOREIRA, M. A. C. et al. Pulmonary changes on HRCT scans in nonsmoking females with COPD due to wood smoke exposure. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 155-163, 2013.

MORRIS, J. F.; KOSKI, A.; JOHNSON, L. C. Spirometric standards for healthy non smoking adults. **The American Review Respiratory Disease**, Baltimore, v. 116, p. 209-213, 1971.

MORITZ, P. et al. Determinação do componente inflamatório das doenças das vias aéreas através do escarro induzido: utilização na prática clínica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n.11, 2008.

MORTINER, K. et al. Household air pollution is a major avoidable risk factor for cardiorespiratory disease. **Chest**, Chigaco, v. 142, n. 5, p. 1308-1315, 2012.

OH, Y. M. et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. **International Journal of COPD**, New Zealand, v. 8, p. 31-39, 2013.

OZBAY, B. et al. Functional and radiological impairment in women highly exposed to indoor biomass fuels. **Respirology**, Carlton, v.6, n. 3, p. 255-258, 2001.

OLIVEIRA, C. M. B. et al. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.

PAONE, G. et al. Blood and sputum biomarkers in COPD and asthma: a review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Roma, v. 20, p. 698-708, 2016.

PEREIRA, C. A. C. et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 18. 1992.

PÉREZ-PADILLA, R.; RAMÍREZ-VENEGAS, R.; SANSORES-MARTINEZ, R. Clinical characteristics of patients with biomass smoke associated and chronic bronchitis 2004-2014. **Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Miami, v. 1, n.1, p. 23-32, 2014.

- PIZZICHINI, E. et al. Indices of airway inflammation in induced sputum reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 154 (2Pt1):308-317, 1996.
- PO, J. Y.; FITZGERALD, J. M.; CARLSTEN, C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. **Thorax**, London, v. 66, n. 3, p. 232-239, 2011.
- POSTMA, D. S.; BUSH, A.; VAN DEN BERGE, M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. **The Lancet**, London, v. 385, n. 7, 2015.
- QUEIROZ, M. C. C. A. M.; MOREIRA, M. A. C.; Rabahi, M. F. Under diagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 38, n. 6, p. 692-699, 2012.
- QUEIROZ, C. F. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV₁. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 241-247, 2016.
- RABE, K. F. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 176, p. 532-555, 2007.
- RAMÍREZ-VENEGAS, A. et al. Survival of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Due to Biomass Smoke and Tobacco. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 173, p. 393-397, 2006.
- REA, G.; VALENTE, T.; MARCHIORI, T. TCAR em doença pulmonares intersticiais relacionadas ao tabagismo: uma superposição caleidoscópica de padrões. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 157-157, 2016.
- REGALADO, J. et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 8, p. 901 – 905, 2006.
- RIBEIRO, G. F. Approach to out patient with COPD and co – morbidities. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, 78 (Suplemento 2): 52-58, 2008.
- RODRIGUES, S. L. et al. Correlation between mild hypoxaemia and limb skeletal muscle function in chronic obstructive pulmonary disease – Pilot study. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Lisboa, v. 14, n. 6, 2008.
- ROMIEU I. et al. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 180, n. 7, p. 649-656, 2009.
- RUFINO, R.; SILVA, J. R. L. Bases celulares e bioquímicas da DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 241-248, 2006.

RUFINO, R.; COSTA, C. H. Etiopathogenesis of COPD. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 9-14, 2013.

SÁENZ, C. B. et al. Costos en enfermedad pulmonar obstructiva crônica. **Revista Argentina de Medicina Respiratória**, Ciudad Autonoma de Buenos Aires, n.1, p. 45-51, 2001.

SALVI, S. S.; BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. **Lancet**, London, v. 374, n. 9691, p. 733 – 743, 2009.

SALVI, S.; BARNES, P. J. Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally? **Chest**, Chicago, v.136, n.1, p. 3-6, 2010.

SANCHEZ, D. C.; MEDINA, R. G.; IZAGUIRRE, L. H. Espirometria forzada em pobladores de altura expuestos al humo de biomazas y su asocion com EPOC. **Enfermedades del Tórax**, Lima, v. 48, n. 2, p. 123-130, 2004.

SANTOS, M. K. et al. Análise quantitativa por tomografia computadorizada das vias aéreas, usando programa automático, em pacientes com fibrose cística: avaliação da gravidade em correlação com a espirometria. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 351-357, 2016.

SANTOS, S. R. **Deteção por espirometria de DPOC em usuários de um centro de convivência do idoso: alta prevalência de subdiagnóstico e redução da qualidade de vida**. 2013. Mestrado. Universidade do Estado de São Paulo; Ribeirão Preto.

SANTOS, S. R.; LIZZI, E. S.; VIANNA, E. O. Characteristics of undiagnosed COPD in a senior community Center. **International Journal of COPD**, New Zealand, v. 9, p. 1155-1161, 2014.

SCHEICHER, M. E.; TERRA-FILHO, JOÃO.; VIANNA, E. O. Indução de escarro: revisão de literatura e proposta de protocolo. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 121, n. 5, p. 213-219, 2003.

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO - SES. **Mortalidade no estado de São Paulo no quadriênio 2010 a 2013**. São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/html>>. Acesso em: 12 de abril de 2016.

SECRETARIA MUNICIPAL DE RIBEIRÃO PRETO. PREFEITURA MUNICIPAL DE RIBEIRÃO PRETO - SMS. **Boletim do SICAEV do departamento de Vigilância e Planejamento da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Ribeirão Preto**. Disponível em: <[http://www.ribeirãopreto.sp.gov.br/ssauade/pdf/tabelas-1999 a 2002.pdf/html](http://www.ribeirãopreto.sp.gov.br/ssauade/pdf/tabelas-1999%20a%202002.pdf/html)>. Acesso em:15 de abril de 2016.

SECRETARIA MUNICIPAL DE RIBEIRÃO PRETO. PREFEITURA MUNICIPAL DE RIBEIRÃO PRETO. **Relatório Anual de Gestão 2014**. Sistema Único de Saúde. SUS. Disponível em:

<<http://www.ribeirãopreto.sp.gov.br/ssauade/pdf/2014relatóriogestão/html>>. Acesso em: 15 de abril de 2016.

SILVA, L. F. et al. Impaired lung function in individuals chronically exposed to biomass combustion. **Environmenta Research**, New York, v. 112, p. 111-117, 2012.

SILVA, G. P. F. et al. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 402-408, 2013.

SITTA, É. I. et al. A contribuição de estudos transversais na área da linguagem com enfoque em afasia. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 12, n. 6, p.1059-1066.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA-SBPT. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 26, Suplemento 3, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA-SBPT. II Consenso Brasileiro sobre DPOC – 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, Suplemento 5, 2004.

TORRES-DUQUE, C. et al. Biomass fuels and respiratory: a review of the evidence. **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, v. 5, n. 5, p. 577-590, 2008.

VARELLA, P. P. V.; FONTE, W. C. N. Citokines: a review. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 24, n. 4, p.146-154, 2001.

VERAS, R. P.; RAMOS, L. R.; KALACHE, A. Crescimento da população idosa no Brasil: Transformações e consequências na sociedade. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 21, n. 3, p.225-233, 1987.

WEST, J.B. **Fisiologia Respiratória**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

WHO. World Health Organization. **World Health Statistics 2008**. Disponível em: <http://www.who.int/gho/.../world_health_statistics/en_whs08_full.pdf/html>. Acesso em: 17 de abril de 2016.

WHO. World Health Organization. **World Health Statistics 2015**. Disponível em: <<http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439/eng.pdf/html>>. Acesso em: 17 de abril de 2016.

WHO. World Health Organization. **Burden of COPD**.2016. Disponível em: <<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/in/html>>. Acesso em: 17 de abril de 2016.

WHO. World Health Organization. **Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/in/html>>. Acesso em: 17 de abril de 2016.

YAMADA, G. Nascida e criada no campo, Ribeirão Preto se fortalece no comércio. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 19 jun. 2017. Disponível em: <<http://www.folha.uol.com.br/cotidiano/ribeiraopreto/2014/06/1472578.pdf/html>>. Acesso em: 17 de abril de 2018.

ZHANG, J.; LIN, X. F.; BAI, C. X. Comparison of clinical features between non – smokers with COPD and smokers with COPD: a retrospective observational study. **International Journal of COPD**, New Zealand, n. 9, p. 57 – 63, 2014.

ZHAO, D. et al. Small airway disease: A different phenotype of early stage COPD associated with biomass smoke exposure. **Respirology**, Carlton, v. 23, p. 198-205, 2018.

ZHOU, Y.; CHEN, R. Risk factors and intervention for chronic obstructive pulmonary disease in China. **Respirology**, Carlton, n. 18, p. 4-9, 2013.

ZHOU, Y. et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. **Public Library of Science Medicine**, San Francisco, v. 11, n. 3, 2014.

APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

ESTUDO: “COMPARAÇÕES CLÍNICAS, FUNCIONAIS E TOMOGRÁFICAS ENTRE A DPOC ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO TABÁGICA E A DPOC AMBIENTAL E/OU OCUPACIONAL”.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Prof Dr Élcio dos Santos Oliveira Vianna.

TELEFONE PARA CONTATO: (16) 3602 – 2706 (serviço) / (16) 3235 – 4228 (residência) / (16) 99283 – 2786 (celular). **Email:** evianna@fmrp.usp.br.

Ft^a Andréa Cristina Meneghini

TELEFONE PARA CONTATO: (16) 99100 – 6799. **Email:** andreacrismeneghini@gmail.com.

ENDEREÇO: Av. Bandeirantes, 3900 – Ribeirão Preto/SP – CEP: 14048-900.

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença crônica e progressiva, que acomete os pulmões e vias aéreas. Os fatores de risco (são fatores que podem colaborar para o início da DPOC) são: tabagismo, tabagismo passivo (pessoa que convive com pessoas que fuma), exposição à poeira e a poluição ambiental (combustão da queima da lenha usada em ambiente doméstico e combustão da queima da palha da cana-de-açúcar).

Sabendo que você é portador (a) de DPOC, convidamos - o (a) a participar de uma pesquisa. O objetivo é descobrir as características dos fatores de risco de quem não fumou e de quem fumou e comparar com as características clínicas entre indivíduos com DPOC que tenham fumado e que não tenha fumado. Sua participação é muito importante para a execução do nosso estudo, e com as informações obtidas através de sua ajuda, tentaremos descobrir mais dados sobre esta doença.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e você pode querer ou não participar. Caso você decida participar desta pesquisa, a qualquer momento você pode sair dela. Você não terá nenhum ganho ou perda financeira, apenas receberá reembolso pelas suas despesas com transporte e alimentação no valor de R\$60,50

por visita; pois, poderá ser necessário mais de uma visita, para a realização de todos os exames.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A participação no estudo será marcada conforme a sua disponibilidade. Neste dia, você responderá a um questionário com dados pessoais e sobre a DPOC, e a outros dois questionários que avaliarão sua falta de ar e sua qualidade de vida (QV), bem como será realizado alguns exames, sendo eles: exame físico, gasometria arterial, coleta de sangue venoso, escarro induzido, espirometria, teste de caminhada de 6 minutos e tomografia computadorizada de tórax. Todos os exames acima descritos serão realizados por profissionais treinados e capacitados para o desempenho dos mesmos, sendo realizados na Seção de Pneumologia (exame físico; gasometria; coleta de sangue venoso; indução do escarro, teste de caminhada de 6 minutos e a espirometria) e na Seção de Radiologia (tomografia computadorizada de tórax). Todos esses exames fazem parte da rotina desta instituição no seguimento dos portadores de DPOC.

EXPLICAÇÃO DOS EXAMES A SEREM REALIZADOS:

Exame físico - é o exame que será realizado no dia do seu retorno no HCRP, onde o médico do ambulatório avaliará a sua: função pulmonar (avalia como os seus pulmões estão funcionando), oxigenação (o sangue transporta oxigênio e retira o gás carbônico), ausculta (o médico escuta o som dos seus pulmões) e inspeção (o médico verificará a forma de seu tórax, presença de alterações, tipo respiratório, ritmo respiratório e frequência respiratória).

Gasometria arterial - é um tipo de exame de sangue coletado de uma artéria, para verificar os gases (oxigênio e gás carbônico) distribuídos pelo sangue.

Possíveis desconfortos - hematoma (a cor da pele pode variar de preto, roxo, vermelho e verde amarelado) na região aonde será retirado o sangue arterial, dor no local do procedimento e algumas pessoas podem apresentar tontura, náuseas e desmaios.

Coleta de sangue venoso - é o exame de sangue coletado em uma veia do corpo, através deste exame verificará se os pacientes possuem alguma proteína que possa favorecer o aparecimento desta doença.

Possíveis desconfortos – equimose (coloração avermelhada ou vermelha da pele) no local onde o sangue foi retirado, hematomas (a cor da pele pode variar de preto, roxo e verde amarelado) no local onde o sangue será retirado,

dor local da retirada do sangue, lesão do nervo e desmaios.

Escarro induzido - serão realizados inalações com uma solução salina hipertônica através de um aparelho chamado nebulizador e orientaremos o paciente a tossir e escarrar dentro de um frasco plástico, este exame verificará a inflamação ocasionada pela doença. **Possíveis desconfortos** - salivação (aumento da saliva), boca salgada, náuseas (vontade de vomitar), tosse, falta de ar e broncoconstricção (redução da passagem de ar nas vias aéreas).

Espirometria - consiste em assoprar o ar dentro de um tubo para constatar como os pulmões estão trabalhando e este tubo está conectado a um aparelho chamado espirômetro. **Possíveis desconfortos** - falta de ar e cansaço.

Teste de caminhada - o paciente caminhará em um corredor por uma distância de 30m em um período de 6 minutos. **Possível desconforto** – falta de ar e cansaço físico.

Tomografia computadorizada de tórax - este exame será feito sem contraste, o paciente ficará deitado em uma maca e será realizado o exame, que avaliará os volumes e densidades pulmonares. **Possível desconforto** - exposição a uma alta dose de radiação.

Compensação por lesão do indivíduo

Será assegurado seu direito de solicitar indenização nos termos da lei vigente caso julgue, que sua participação neste estudo o (a) tenha prejudicado de alguma forma.

Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo e os riscos ou benefícios que o mesmo pode acarretar a sua saúde, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no endereço: Av. Bandeirantes, 3900 – Ribeirão Preto/SP – CEP: 14048-900 ou pelo número de telefone: (16) 3602 - 2228.

Caso, após ter lido as descrições acima e tenha decidido por participar deste estudo, você deve saber que sua participação será confidencial e que poderá em qualquer momento desistir. Caso tenha decidido não participar o seu tratamento continuará normalmente.

Eu, _____, abaixo-assinado, tendo sido devidamente esclarecido (a) sobre todas as condições de que se trata o Projeto de Pesquisa intitulado “Comparações Clínicas, Funcionais e Tomográficas entre a DPOC Associada à Exposição Tabágica e a DPOC Ambiental e/ou Ocupacional”,

que tem como pesquisadores responsáveis: Prof Dr Élcio dos Santos Oliveira Vianna e Ft^a Andréa Cristina Meneghini, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos aos quais serei submetido (a), aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento das despesas decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

- 1- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta, esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionados à pesquisa.
- 2- A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem prejuízo à continuidade do tratamento.
- 3- A segurança de que não serei identificado (a) e que será mantido caráter confidencial da informação relacionada à privacidade.
- 4- O compromisso de que será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que possa afetar a vontade de continuar dele participando.

Nome do (a) participante do estudo:

RG ou CPF:

Endereço:

Telefone:

Assinatura do voluntário

Ribeirão Preto, de de

Nome da pesquisadora: Andréa Cristina Meneghini

CREFFITO: 79009-F

Telefone: (16) 99100 – 6799

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Ribeirão Preto, de de

APÊNDICE 2 – Questionário para triagem de indivíduos para o estudo

Nome:

Registro:

Contato:

	SIM	NÃO	NÃO SABE OU NÃO LEMBRA
DPOC + tabagismo			
DPOC + ex-tabagismo			
DPOC + exposição ambiental (cozinhou em fogão à lenha)			
DPOC + exposição ocupacional			
Você já trabalhou em siderúrgica?			
Você já trabalhou com o corte de cana-de-açúcar?			
Você já trabalhou na agricultura?			
Você já trabalhou com fornos à lenha?			
Você já trabalhou em fundição?			
Você já trabalhou em fábrica de borracha?			
Você já trabalhou em indústria de plástico?			
Você já trabalhou em indústria de couro?			
Você já trabalhou em indústria têxtil?			
Você já trabalhou em moagem de grãos?			
Você já trabalhou com produtos alimentícios?			
Você já trabalhou com produtos químicos?			
Você convive com alguém que fuma (tabagismo passivo)?			
Você já teve asma em algum momento de sua vida?			
Você já teve bronquite?			

Parâmetros da espirometria

VEF₁/CVF=

VEF₁ =

CVF=

APÊNDICE 3 - Instrumento Construído para Caracterização dos Fatores de Risco para a DPOC

QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA DPOC

		Sim	ão
1.	Você mora na cidade?		
2.	Onde você mora, o AR é muito poluído?		
3.	Alguma vez já morou em fazenda ou sítio?		

4.	Se sim na questão anterior, especifique as atividades que você exercia/exerce na fazenda/sítio:

MÓDULO 1 – EXPOSIÇÃO AMBIENTAL - NÃO OCUPACIONAL - INDOOR E OUTDOOR

FOGÃO À LENHA

		Sim	Não
5.	Na casa onde você mora (ou morou), tem (ou teve) FOGÃO À LENHA?		

Caso não possuir exposição à FOGÃO À LENHA, pular para a questão 14.

		Sim	Não
6.	O fogão à lenha possui (ou possuía) chaminé?		
7.	A parede do local onde existe (ou existiu) o fogão à lenha ficava enegrecida?		
8.	O local onde fica (ou ficava) o fogão à lenha possui (ou possuía) janela?		
9.	Esse fogão à lenha é ou era utilizado para cozinhar?		
10.	Você permanecia dentro de casa com ele aceso?		

		6 horas	6 horas
11.	Quantas horas por dia esse fogão ficava aceso?		

		Raramente < 1 vez/mês	Eventualmente 1 a 2 x/sem	Frequentemente ≥ 3 x/sem
12.	Com que frequência você utilizava esse fogão ou ficava no mesmo ambiente?			

		≤ 5 anos	6-15 anos	>15 anos
13.	Por quantos anos houve exposição?			

EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE QUEIMA DE MADEIRA, CARVÃO, RESTOS DE PLANTAS E FOLHAS SECAS

		Sim	Não
14.	Você tem ou teve contato com FUMAÇA de queima de MADEIRA, CARVÃO, RESTOS DE PLANTAS e/ou FOLHAS SECAS?		

Se não, pular para a questão 18.

		6 horas	6 horas
15.	Quantas horas por dia você se expunha?		

		<5 anos	5-15 anos	>15 anos
16.	Por quantos anos houve exposição à fumaça da queima			

		2 X/sem	a 4 x/sem	5 x/sem
17.	Quantas vezes por semana você teve esta exposição?			

MÓDULO 2 - EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL (Ramo de atividade)

18.	Qual sua ocupação atual?
19.	Quais foram suas ocupações prévias? _____ _____ _____ _____

Você trabalha ou já trabalhou nos seguintes ramos de atividade?

	Atividade	Sim	Não	Explique a função e ramo de atividade da firma	Anos trabalhados
20.	Fundições (de qualquer metal)				
21.	Siderurgias (produção de ferro e aço)				
22.	Corte e queima de cana				
23.	Agricultura ou pecuária				
24.	Bombeiros				
25.	Fornos à lenha em geral (tijolo, telha ou olaria)				
26.	Produção de concreto, de tijolo ou construção civil?				
27.	Mineração de profundidade ou cavar túneis				
28.	Fabricação de carvão vegetal				
29.	Indústria ou reparação de automóveis ou veículos				
30.	Maquinista de trem				
31.	Frentista ou manobrista				

32.	Silagem de grãos (armazenamento)				
33.	Agente de trânsito (controle de tráfego)				
34.	Fabricação de fertilizante sintético				
35.	Fabricação de borracha				
36.	Fabricação de couro (curtume)				
37.	Indústria têxtil (confecção de roupas)				
38.	Pedreira, britagem de pedra, jateamento de areia, cerâmica, porcelana, moagem de rocha				
39.	Você tem ou teve contato com cloro?				

	Atividade	Sim	Não	Explique a função e ramo de atividade da firma	Anos trabalhados
40.	Você tem ou teve contato com incinerador, caldeira ou refinaria?				
41.	Você tem ou teve contato com rações de animais?				
42.	Você tem ou teve contato com o serviço de operador de equipamento pesado ou caminhões?				
43.	Você teve contato com pó para madeira ou serragem?				
44.	Você tem ou teve contato com: solventes; produtos de limpeza; adesivos e tinta?				
45.	Você tem ou teve contato com soldagem com chama?				
46.	Você tem ou teve contato com fibras de vidro ou fibras minerais artificiais?				
47.	Você já usou fezes de animais como combustível para cozinhar ou aquecer?				
48.	Você cria ou criou ovelhas, bodes, cabras ou aves?				

Para a atividade com maior duração em anos de exposição, detalhe sua frequência:

		≤ 4h	> 4h
49.	Quantas horas por dia?		

		1 a 3 dias	> 3 dias
50.	Quantos dias por semana?		

MÓDULO 3 - EXPOSIÇÃO AO TABAGISMO

		Sim	Não
51.	Você fuma ou fumou?		
	Se nunca fumou, pule para a questão 58.		
52.	O cigarro que você fuma ou fumou é de PALHA? (picadão, fumo de rolo, palheiro)		
53.	O cigarro que você fuma ou fumou é industrializado?		
54.	Você já usou outras formas de tabaco? narguilê, cachimbo		
55.	Você parou de fumar?		
56.	Sem sim, há quanto tempo? (em anos)		
57.	Carga tabágica total (em anos-maço) Considerar 1 cigarro de palha = 4 cigarros, se for o caso		

TABAGISMO PASSIVO

		Sim	Não
58.	Você convive ou conviveu com alguém que fumava dentro de casa?		

Se não conviveu, pule para a questão 63.

		≤ 5	6– 15	>15
59.	Por quantos anos?			

		Sim	Não
60.	Você convive ou conviveu com alguém que fumava no trabalho?		
61.	O ambiente era ventilado?		

		≤ 5	6 – 15	>15
62.	Por quantos anos?			

MÓDULO 4 - OUTRAS ANTECEDENTES OU FATORES DE RISCO CONHECIDOS

63.	Sua mãe fumava durante a sua gravidez?	Sim	Não
64.	Você nasceu de parto prematuro?		
65.	Você nasceu de baixo peso?		
66.	Você teve infecções respiratórias ou pneumonias na infância?		
67.	Você teve infecções respiratórias graves (hospitalização) na infância (< 12 anos)?		
68.	É comum na sua família alguma doença respiratória?		
69.	Você tem infecções respiratórias ou pneumonias na idade adulta?		
70.	Você tem ou teve ASMA?		
71.	A asma foi confirmada por médico?		
72.	Você já teve tuberculose?		

MÓDULO 5 - SINTOMAS

73.	Você teve tosse nos últimos 2 anos?	() Sim	() Não
74.	A tosse acontece na maior parte dos dias (mesmo sem resfriado ou sem gripe)?	() Sim	() Não
75.	Qual o período do dia que você apresenta mais tosse?	() manhã () tarde () noite () não se aplica	
76.	Você tem catarro (muco)?	() Sim	() Não
77.	Qual o período do dia apresenta mais catarro (muco)?	() manhã () tarde () noite () não se aplica	
78.	Você tem pigarro matinal?	() Sim	() Não
79.	Você apresenta chiado no peito?	() Sim	() Não
80.	Você sente falta de ar (ou aperto no peito)?	() Sim	() Não
81.	Você se sente mais cansado (a) que pessoas da mesma idade?	() Sim	() Não

DADOS PESSOAIS:

Data da entrevista				RG-HC	
Nome				sexo	() masculino () feminino
Data de nascimento				idade	
Estado civil	1) solteiro	2) casado	3) união consensual	Telefone	_____
	4) separado	5) divorciado	6) viúvo		
Endereço				Cidade onde mora	
Grau de instrução			(1) analfabeto; (2) ensino fundamental; (3) ensino médio (4) ensino superior		

ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparações clínicas funcionais e tomográficas entre a DPOC associada à exposição tabágica e a DPOC ocupacional e/ou ambiental

Pesquisador: Elcio dos Santos Oliveira Vianna

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30750214.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 736.977

Data da Relatoria: 04/08/2014

Apresentação do Projeto:

O Projeto intitulado COMPARAÇÕES CLÍNICAS FUNCIONAIS E TOMOGRÁFICAS ENTRE A DPOC ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO TABÁGICA E A DPOC OCUPACIONAL E/OU AMBIENTAL é um projeto de doutorado da aluna Andréa Cristina Meneghini sob orientação do Prof. Elcio S. Oliveira Vianna do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a ocorrência de DPOC causada por exposição tabágica, ocupacional e/ou ambiental.

1. Avaliar as características da exposição ocupacional na população com DPOC.
2. Comparar os dados demográficos da amostra em estudo e as características clínicas da DPOC.
3. Comparar as características funcionais da DPOC relacionada à exposição tabágica, ocupacional e/ou ambiental, incluindo estudo quantitativo por Tomografia Computadorizada.
4. Comparar as características radiológicas do DPOC relacionado à exposição tabágica, ocupacional e/ou ambiental, incluindo estudo quantitativo por Tomografia Computadorizada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente estudo oferece risco aos voluntários que dele participarem, pois, os mesmos serão submetidos a alguns exames como: (gasometria e coleta de sangue venoso) que são técnicas invasivas, que podem gerar dor e hematomas nos membros superiores. No entanto, salientamos

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO CEP: 14.048-900
Bairro: MONTE ALEGRE
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO 1 – AUTORIZAÇÃO

Continuação do Parecer: 738.977

que esses exames são realizados de rotina no tratamento desses casos na Seção de Pneumologia por profissional treinado e capacitado para o desenvolvimento do mesmo. Também, os pacientes deste estudo serão submetidos; a espirometria e a indução do escarro que podem oferecer risco aos pacientes como: tosse, broncoespasmo, dispnéia e aperto no peito. Para sanar estes possíveis riscos, os pacientes receberão broncodilatadores e caso o VEF1 caia 10% ou mais do basal, estes procedimentos serão interrompidos. Os pacientes deste estudo serão submetidos à radiografia de tórax e a tomografia computadorizada de tórax e estarão expostos a doses de radiação. Também estes exames são realizados rotineiramente nestes casos quando seguidos no HCFMRP.

Os pacientes que participarem desse estudo terão amplos benefícios como: quantificar sua disfunção pulmonar (estadiamento e prognóstico), conhecer as causas de terem a DPOC, perceber que os profissionais de saúde se preocupam em investigar como adquiriram esta doença. A partir dos resultados obtidos, orientar a população sobre os fatores de risco desta doença, através de medidas de educação em saúde. Este estudo também contribuirá para que o conhecimento obtido permita que outros profissionais criem pesquisas com este tema e soluções preventivas. Individualmente, esses exames permitem melhor tratamento pelos médicos e outros profissionais responsáveis pelo paciente no HCFMRP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal iniciado pela seleção dos pacientes seguidos no ambulatório de pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e complementado pela visita do paciente ao hospital para avaliações. Os pacientes serão selecionados por critérios da espirometria para o diagnóstico de DPOC e por dados clínicos. Quando preenchidos os critérios de seleção, os participantes serão convidados ao estudo. Se concordarem preencherão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e comparecerão à Seção de Pneumologia do HCFMRP, para medidas. Será aplicado questionário, e realizados: exame físico, espirometria, coleta de amostra de sangue venoso, gasometria arterial, escarro induzido e será solicitada radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax de alta resolução sem contraste. Serão selecionados pacientes dos ambulatórios da Seção de Pneumologia do HCFMRP para participar do estudo em três grupos com 50 pacientes cada, esses grupos serão denominados: DPOC tabágica, DPOC ex -tabagista e DPOC não tabagista.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto de pesquisa versão 2.0 – Junho de 2014 e TCLE versão 2.0 – Junho de 2014 aprovados.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br
CEP: 14.048-900

Página 02 de 03

ANEXO 1 – AUTORIZAÇÃO

Continuação do Parecer: 736.977

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2.0 – Junho de 2014, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 – Junho de 2014, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRÃO PRETO, 04 de Agosto de 2014

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Página 03 de 03

ANEXO 2 – Autorização NGA (Núcleo de Gestão Assistencial)

Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto
Estado de São Paulo - Secretaria Municipal da Saúde

OF. 3675/16- GS

RG/r

Ribeirão Preto, 12 de SETEMBRO de 2016.

Senhor Orientador,

Informo que o GERENTE DO NGA da SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE de Ribeirão Preto, SP, manifestou a concordância de que a coleta de dados do projeto de pesquisa seja realizada na unidade referida na Secretaria da Saúde de Ribeirão Preto.

Sendo assim, **declaro estar ciente e concordo com a realização** do projeto de pesquisa: "COMPARAÇÕES CLÍNICAS FUNCIONAIS E TOMOGRÁFICAS ENTRE A DPOC ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO TABÁGICA E A DPOC OCUPACIONAL E/OU AMBIENTAL", sob a responsabilidade do PROF ELCIO S. OLIVEIRA VIANNA.

Informo que a pesquisa somente poderá iniciar quando obtiver a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente.

Solicito que a pesquisadora encaminhe à Secretaria Municipal da Saúde o Relatório Final ao encerrar a pesquisa.

Cordialmente,

Ronaldo Guizzo

**Coordenador da Comissão de Avaliação de Projeto de Pesquisa
da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto**

Ilustríssimo Senhor

PROF ELCIO S. OLIVEIRA VIANNA

ORIENTADOR DO PROJETO DE PESQUISA

FMRP-RP

NESTA

ANEXO 3 – Autorização Unidades Básicas de Saúde **PREFEITURA MUNICIPAL DA
ESTÂNCIA TURÍSTICA DE BATATAIS****ESTADO DE SÃO PAULO** **SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BATATAIS**

Praça Cônego Joaquim Alves, 167 – Fone (16) 3761-7433 – Cx. Postal 58

e-mail: semusa@netsite.com.br

Batatais, 05 de Outubro de 2015.

Ofício n.º 467/2015
SMS/G

Ilustríssima Senhora:

Em atenção ao seu Requerimento solicitando autorização para realizar espirometria (Prova de Função Pulmonar) nos usuários das UBS de Batatais, venho por meio deste, informar que foi deferido seu pedido. Esclarecemos, ainda, que em anexo consta relação com o nome dos enfermeiros das UBS para contato e andamento do estudo a ser realizado.

Na oportunidade renovamos votos de elevada estima e distinta consideração.

Respeitosamente,

Dr. Ramon Gustavo de Oliveira
Secretário Municipal de Saúde**Ilma. Sra.**
ANDRÉA CRSITINA MENECHINI

ANEXO 4 – CAT

O seu nome:

Data de hoje:

Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™–CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz	☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐	Estou muito triste	
			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo luma ladeira ou um andar de escada	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
			PONTUAÇÃO TOTAL
			<input type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

ANEXO 5 – Escala mMRC**ESCALA MRC MODIFICADA**

-
- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
 - 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeira.
 - 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.
 - 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano.
 - 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho.
-

Fonte: (FERNANDES et al., 2017)

ANEXO 6 - QUESTIONÁRIO DO CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO BRASIL

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

P.XX Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

FICHA DO ALUNO

Ficha do Aluno

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FICHA DO ALUNO

17139 - 6929991/1 - Andréa Cristina Meneghini

Email: andreacm@usp.br
Data de Nascimento: 01/07/1976
Cédula de Identidade: RG - 24.162.955-X - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Bacharel em Fisioterapia - Centro Universitário Claretiano - São Paulo - Brasil - 2005
Mestrado: Mestrado em Ciências - Área: Enfermagem Fundamental - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2013

Curso: Doutorado
Programa: Saúde na Comunidade
Data de Matrícula: 25/07/2014
Início da Contagem de Prazo: 25/07/2014
Data Limite para o Depósito: 25/07/2018
Orientador: Prof(a). Dr(a). Elcio dos Santos Oliveira Vianna - 25/07/2014 até o presente. Email: evianna@fmrp.usp.br
Co-orientador: Prof(a). Dr(a). Marcel Koerigk Santos - 07/03/2017 até o presente. Email: marcelk46@fmrp.usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 10/07/2014
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 16/09/2016
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 8542 em vigor a partir de 20/04/2013)

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 05/02/2018

Impresso em: 04/07/2018 16:48:43

FICHA DO ALUNO

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FICHA DO ALUNO

17139 - 6929991/1 - Andréa Cristina Meneghini

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
RMS5739-5/2	Organização em Saúde	04/08/2014	07/09/2014	30	2	100	B	N	Concluída
RAL5832-1/2	Pesquisa Bibliográfica: Acesso às Bases de Dados	05/08/2014	01/09/2014	60	4	100	A	N	Concluída
RMS5770-1/3	Pesquisa em Serviços de Saúde	06/08/2014	14/10/2014	90	6	90	B	N	Concluída
RMS5752-4/5	Tópicos em Epidemiologia Aplicada	03/10/2014	07/11/2014	45	0	-	-	N	Matrícula cancelada
RMS5776-1/2	Tópicos em Atenção Primária à Saúde	14/10/2014	25/11/2014	60	4	85	B	N	Concluída
RMS5780-1/1	Tópicos em Métodos e Abordagens de Avaliação em Saúde	29/10/2014	02/12/2014	60	0	-	-	N	Matrícula cancelada
RMS5736-5/5	Epidemiologia Geral	02/03/2015	12/04/2015	30	2	100	A	N	Concluída
RMS5734-5/2	Métodos Quantitativos	02/03/2015	12/04/2015	60	4	100	B	N	Concluída
RMS5732-4/1	Políticas de Saúde	03/03/2015	12/05/2015	60	4	90	B	N	Concluída
5935922-3/2	Docência no Ensino Superior: Aspectos Didáticos e Pedagógicos (Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo)	19/03/2015	28/05/2015	60	0	-	-	N	Matrícula cancelada
5945768-10/2	Universidade: Formação, Ensino e Produção do Conhecimento (Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo)	25/03/2015	03/06/2015	60	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
RMS5737-5/1	Metodologia Epidemiológica	18/05/2015	28/06/2015	60	4	100	B	N	Concluída
RMS5768-1/5	Pesquisa em Doenças Ocupacionais: Detecção e Profilaxia	27/05/2015	07/07/2015	30	2	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	10	20	32
Estágios:			
Total:	10	20	32

Créditos Atribuídos à Tese: 142

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 05/02/2018

Impresso em: 04/07/2018 16:48:44