RAFAELLA FAGUNDES XAVIER

**Identificação de fenótipos em indivíduos com *DPOC*: influência do
nível de atividade física na vida diária, composição corporal e
força muscular de quadríceps**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo
Fernandes de Carvalho

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Xavier, Rafaella Fagundes

Identificação de fenótipos em indivíduos com DPOC :
influência do nível de atividade física na vida
diária, composição corporal e força muscular de
quadríceps / Rafaella Fagundes Xavier. -- São
Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Doença pulmonar obstrutiva crônica
2.Fenótipo 3.Atividade física 4.Composição corporal
5.Força muscular

USP/FM/DEB-109/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

A Aparecida, minha avó de saudosa memória, exemplo de vida.

Minha gratidão pela inspiração e incentivo.

A Iara, minha querida mãe, exemplo de perseverança.

Minha gratidão pelo apoio e incentivo constante.

Agradecimientos

*Um agradecimento especial ao meu querido orientador, **Profº Drº Celso RF Carvalho** pela oportunidade e confiança em me orientar. Por toda a paciência e por estar sempre presente e disponível em todas as etapas deste projeto. Lembro-me da nossa primeira reunião, ainda em Presidente Prudente, e em quão generoso e disposto a ajudar você foi desde o princípio. Agradeço mais ainda pela amizade construída e por todas as oportunidades que você me proporcionou no decorrer deste processo. Sempre serei imensamente agradecida pelo crescimento profissional e pessoal que você me proporcionou. Foi uma honra tê-lo como orientador e jamais me esquecerei de todos os seus ensinamentos (acadêmicos, e incluo aqui também as orientações gastronômicas e sobre vinhos, rs). Obrigada por todas as palavras de incentivo e por sempre me mostrar que eu era capaz. Sempre terei por você imenso respeito, admiração e gratidão e o levarei sempre como exemplo de um grande mestre.*

*As minhas companheiras de trabalho **Aline Lopes e Carol Caporali**, por toda a ajuda e aprendizado, realizar este sonho não teria sido possível sem a ajuda vocês. Agradeço imensamente por estarem comigo em todos os momentos desse projeto, desde as triagens até aos aprendizados estatísticos (rs). Obrigada pela amizade construída neste período e por dividirem comigo os momentos de alegria e de dificuldade.*

*Agradeço também a todos do grupo **LITFE** (Laboratório de Investigação em Fisioterapia e Fisiologia do Exercício), em especial Adri, Aline Lopes, Aline Grandi, Cibele, Gerson, Patty, Re Claudino e Ronaldo, aos que já se foram e deixaram muita saudade Andrezza, Desidério e Renata Nakata e aos que chegaram recentemente Carolina, Douglas, Eloise, Fabiana, Marília e Thiago obrigada pelo imenso aprendizado, por compartilharem experiências, pelo companheirismo em congressos, pelas discussões, contribuições e críticas que foram tão fundamentais em minha formação. Obrigada por toda a contribuição em nossas reuniões científicas e também pelos momentos de descontração.*

*Aos **Profs Drs (a) Alberto Cukier, Frederico Fernandes, João Marcos, Rafael Stelmach e Regina Maria de Carvalho Pinto**, por todo conhecimento científico, colaboração para elaborar e executar este projeto. Obrigada por disponibilizarem os pacientes para esta pesquisa e também uma equipe de profissionais sempre dispostas a ajudar, em especial a recepcionista **Carolina**, a secretária **Maria de Jesus**, aos residentes da pneumologia nas triagens e a **Edilene, Fabiane e Sibila** por todo o pelo auxílio nos exames de função pulmonar.*

*Ao **Profº Drº Marcio Mancini** por aceitar a colaborar com este projeto, pelos conhecimentos científicos e por disponibilizar uma equipe de profissionais para realizar os exames de bioimpedância,*

em especial a **Marilda Diniz**, obrigada por toda a disponibilidade e gentileza durante a realização dos exames.

A **Profª Drª Ercy MC Ramos**, pela contribuição fundamental desde a concepção deste projeto, pela confiança e por me ajudar a abrir o caminho para a realização deste projeto. Seus conhecimentos e ensinamentos foram fundamentais em minha formação acadêmica e pessoal desde a iniciação científica.

Agradeço a **Deus**, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

A minha mãe, **Iara** pelo amor e dedicação. Obrigada por me ensinar a viver com dignidade, caráter e humildade. Obrigada por desde tão cedo me ensinar a importância da educação, lembro-me de ouvi-la dizer: “A educação é o bem mais valioso que posso deixar para você minha filha”. Minha eterna gratidão por sempre acreditar em mim e me apoiar em todos os meus projetos. Essa conquista também é sua!

Ao meu padrasto **Milton** e ao meu irmão **Rafael**, por todo companheirismo, amor e dedicação. Obrigada por estarem sempre tão próximos apesar da distância e pelo apoio e incentivo constante. Em especial as visitas do meu irmão que sempre me proporcionavam momentos de alegria.

Aos meus avós, **Aparecida e Julho**, que mesmo não mais presentes foram fundamentais em minha formação. Obrigada por todo amor que dedicaram à mim.

Aos meus tios **Eduardo e Roberta**, e aos meus primos **Gui e Duda**, por me acolherem de maneira tão amável, vocês são minha referência de minha família aqui em São Paulo. Obrigada por tornarem a minha adaptação em São Paulo muito mais fácil. Vocês foram fundamentais nesta jornada.

Ao meu namorado **Leonardo**, por toda a paciência e apoio, principalmente nos momentos mais difíceis. Obrigada por todo o carinho e compreensão, especialmente nesta fase final do projeto. Obrigada por amenizar as dificuldades e por sempre me incentivar. Você foi meu porto seguro em muitos momentos!

As minhas queridas amigas de Presidente Prudente, **Bru, Clau, Deh, Gabi, Juh, Layla e May**, que estiveram presentes neste período apesar da distância. Obrigada por me apoiarem durante todo este processo, desde a mudança para São Paulo, adaptação e na concretização deste sonho. Obrigada por os conselhos e momentos de alegria que compartilhamos. A amizade de vocês é muito especial e importante para mim!

As amizades construídas aqui em São Paulo, **Ju Angi, Mel, Talita e Tania** obrigada por todo o companheirismo neste período, por compartilharem comigo tantos momentos de felicidades. Em especial as queridas amigas **Bárbara e Janaina**, por dividirem o dia a dia comigo, a convicência com vocês me trouxe muito aprendizado e o melhor fruto que uma amizade poderia ter, a nossa querida

“cachorrinha” Bolha. Bah, você foi fundamental no início da minha vida aqui em São Paulo obrigada por sua amizade, compreensão e por toda ajuda. Jana, obrigada por todos os seus aconselhamentos, eles foram fundamentais em muitos momentos difíceis.

A toda a equipe de fisioterapia da FIRESP, em especial Erika, Neto, Ieda, Marcos, Camila(s), Vinicius, Jorge, Chris, Luciana e Rodrigo, obrigada por todo o companheirismo.

A todos os pacientes, motivo principal deste estudo, minha mais sincera gratidão e respeito. Obrigada por toda a disponibilidade, colaboração e aprendizado.

E a todos que contribuíram de alguma maneira para a realização deste projeto. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro na realização desta tese. A Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao departamento de Fisiopatologia e Experimental e todos os seus membros, professores e secretários, obrigada por tornarem este projeto viável e por toda a contribuição.

Épigrafe

" O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.

Caminhando e semeando, no fim terás o que colher. "

Cora Coralina

Sumário

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas**Lista de Figuras****Lista de Tabelas****Resumo****Summary****1. Introdução**

1.1. DPOC	2
1.1.1. Manifestações sistêmicas e fenótipos	3
1.1.2. Nível de atividade física	5
1.1.3. Comportamento sedentário	6
1.1.4. Alteração na composição corporal e disfunção muscular esquelética	7
1.1.5. Exacerbação e hospitalização	8
1.2. Hipótese	9

2. Objetivos.....11**3. Métodos**

3.1. Casuística	13
3.2. Delineamento experimental	13
3.3. Métodos de avaliação	14
3.3.1. Aspectos clínicos e demográficos	14
3.3.2. Função pulmonar	14
3.3.3. Controle clínico da DPOC	14
3.3.4. Fatores de saúde relacionados a qualidade de vida	14
3.3.5. Dispneia	14
3.3.6. Nível de atividade física	14
3.3.7. Força muscular de quadríceps	15
3.3.8. Composição corporal	16
3.4. Follow-up	16
3.5. Análise estatística	
3.5.1. Cálculo amostral	17
3.5.2. Análise de componentes principais (ACP)	17
3.5.3. Análise de cluster	18
3.5.4. Diferenças entre os clusteres	19

4. Resultados	
4.1. Participantes	21
4.2. Análise de componentes principais	24
4.3. Análise de cluster	26
5. Discussão	
5.1. Fenótipos	32
5.2. Nível de atividade física e comportamento sedentário & fenótipos	34
5.3. Composição corporal & fenótipos	34
5.4. Força muscular de quadríceps & fenótipos	35
5.5. Qualidade de vida e controle clínico & fenótipos	35
5.6. Comorbidades, exacerbações e hospitalizações & fenótipos	36
5.7. Limitações do estudo	37
5.8. Implicações clínicas	37
6. Conclusões	38
7. Referências	40
Anexos	

Listas

Lista de Abreviaturas

ACP	Análise de Componentes Principais
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ADO	<i>Age, Dyspnea and Obstruction</i>
BODE	<i>Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity</i>
CCQ	<i>Clinical COPD Questionnaire</i>
CRQ	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
E	Estatura
et al.	e outros co-autores
FSRQV	Fatores de Saúde Relacionados à Qualidade de Vida
GOLD	<i>Global Initiative for Obstructive Lung Disease</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMM	Índice de Massa Magra
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
MG	Massa de Gordura
MM	Massa Magra
MME	Massa Muscular Esquelética
MET	<i>Metabolic Equivalent Task</i>
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
N	Número de indivíduos
NAF	Nível de Atividade Física
P	Peso
V	Número de Variáveis Independentes
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VVM	Ventilação Voluntária Máxima

Lista de Símbolos

=	Igual
$\geq$	Maior ou igual
>	Maior que
$\pm$	Mais ou menos
<	Menor que
%	Porcentagem
cm	Centímetros
G	Aceleração gravitacional
Hz	Hertz
m	Metros
kg	Kilograma
kg.f	Kilograma.força
KHz	Kilo-Hertz
l	Litros
m ²	Metro elevado ao quadrado
mcg	Micrograma
ml	Mililitro
Nº	Número

Lista de Siglas

ANOVA	Análise de Variância
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas

Lista de Figuras

FIGURA 1.	24
FIGURA 2.	28
FIGURA 3....	33

Lista de Tabelas

TABELA 1.	18
TABELA 2.	22
TABELA 3.	25
TABELA 4.	29
TABELA 5.	31

Resumo

Xavier RF. *Identificação de fenótipos em pacientes com DPOC: influência do nível de atividade física na vida diária, composição corporal e disfunção muscular esquelética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta repercussões sistêmicas que contribuem negativamente para a evolução da doença e aumentam a mortalidade nestes indivíduos. O nível de atividade física e a força muscular periférica têm sido evidenciados como fatores de morbi-mortalidade em pacientes com DPOC, entretanto os fenótipos previamente descritos na literatura não incluem estes fatores como determinante dos fenótipos. **Objetivo:** Identificar fenótipos em indivíduos com DPOC considerando o nível de atividade física, a composição corporal e a disfunção muscular esquelética. **Casísticas e Métodos:** Foram avaliados 190 indivíduos em relação à função pulmonar (espirometria), ao controle clínico da DPOC (CCQ), aos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (CRQ), ao nível de atividade física na vida diária (acelerômetro – Actigraph GT3X), à força dos músculos esqueléticos (isometria máxima) e à composição corporal (biompedância). Após 3, 6, 9 e 12 meses destas avaliações, os indivíduos foram questionados quanto à ocorrência de exacerbações e hospitalizações. Para a identificação dos fenótipos foi realizada análise de agrupamento de *cluster*. As comparações entre os fenótipos identificados foram realizadas por meio do teste de *one-way* ANOVA seguido do pos teste de Tukey para dados paramétricos e do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para dados não paramétricos. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado. O nível de significância foi ajustado para 5%. **Resultados:** Foram identificados 3 fenótipos (clusters) distintos de acordo com a idade, atividade física, composição corporal, força muscular, qualidade de vida e controle clínico. O fenótipo 1 englobou indivíduos mais jovens, com pior controle clínico e maior número de comorbidades, os indivíduos deste grupo apresentaram maior frequência de exacerbação comparados aos fenótipos 2 e 3. Os indivíduos do fenótipo 3 apresentaram menores valores de atividade física, maior tempo em comportamento sedentário e maior frequência de hospitalização nos indivíduos que exacerbam. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou a existência de diferentes fenótipos em

pacientes com DPOC em relação à atividade física. Estes resultados são relevantes para o manejo clínico de indivíduos com DPOC e para a escolha de estratégias para aumentar o nível de atividade física destes pacientes.

Descritores: doença pulmonar obstrutiva crônica; fenótipo; atividade física; composição corporal; força muscular

Summary

Xavier RF. *Identification of phenotypes in COPD patients: influence of physical activity in daily life, body composition and skeletal muscle dysfunction* [thesis]. Sao Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018

ABSTRACT

Rationale: The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has systemic repercussions that contribute negatively to the evolution of the disease and increase mortality in these individuals. The level of physical activity and peripheral muscle strength have been evidenced as morbidity and mortality factors in individuals with COPD, however the phenotypes previously described in the literature do not include these factors as determinant of the phenotypes. **Objective:** To identify phenotypes in individuals with COPD according to their levels of physical activity in daily life, body composition and skeletal muscle force. **Methods:** We evaluated 190 individuals in relation to pulmonary function (spirometry), clinical control of COPD (CCQ), health factors related to quality of life (CRQ), physical activity in daily life (Actigraph GT3X), skeletal muscle force (maximal isometry) and body composition (bioimpedance). After 3, 6, 9 and 12 months of these evaluations, subjects were questioned about the occurrence of exacerbations and hospitalizations. Participants were classified using hierarchical cluster analysis. The comparisons between the identified phenotypes were performed using the ANOVA one-way test followed by Tukey's post test for parametric data and the Kruskal-Wallis test followed by the Dunn test for non-parametric data. The normality of the data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The chi-square test was used to compare the categorical variables. The level of significance was adjusted to 5%. **Results:** Three distinct phenotypes (clusters) were identified according to age, physical activity, body composition, muscle strength, quality of life and clinical control. The individuals in phenotype 1 were younger, with worse clinical control, with more comorbidities and with higher frequency of exacerbation compared to phenotypes 2 and 3. Subjects of phenotype 3 had lower values of physical activity, sedentary status and greater frequency of hospitalization after exacerbations. **Conclusions:** The present study demonstrated the existence of different phenotypes in patients with COPD according to physical activity. These results are relevant for the clinical management of individuals

with COPD and for the choice of strategies to increase the level of physical activity of these patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; phenotype; physical activity; body composition; muscle force

1. Introdução

1.1 DPOC

A Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma doença prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e obstrução do fluxo aéreo, decorrentes de anormalidades alveolares e/ou das vias aéreas; normalmente causadas por exposição a partículas ou gases nocivos. (1) A limitação crônica do fluxo aéreo, observada na DPOC é decorrente de uma combinação de alterações: inflamação dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e de destruição do parênquima pulmonar (enfisema pulmonar) e a contribuição de cada uma dessas alterações varia de indivíduo para indivíduo. (1) A DPOC é uma das principais causas de morbidade crônica, é a 4ª causa de mortalidade no mundo e estima-se que, em 2020, será considerada como a 3ª causa de óbito. (1,2) No mundo, estima-se que a prevalência desta doença seja de 11,7% e que no continente americano seja ainda maior, em torno de 15,2%. (3) Na Europa, 56% dos gastos totais em doenças respiratórias são destinados especificamente à DPOC e este montante aumenta diretamente com a severidade da doença, número de exacerbações e hospitalizações. (4) Nos países em desenvolvimento, os gastos na saúde destinados diretamente ao tratamento da DPOC deveriam ser superiores àqueles que têm sido descritos porque não se investe no tratamento ambulatorial destes pacientes. Além disto, o não tratamento da doença ocasiona situações que repercutem negativamente na economia desses países tais como: maior número de afastamentos do trabalho e maior número de atendimentos emergenciais e de hospitalizações. (1)

Em 2003, a DPOC foi definida como uma doença prevenível e tratável com limitação do fluxo aéreo persistente e progressivo associada a uma resposta inflamatória crônica nas vias aéreas e a partículas ou gases tóxicos nos pulmões. (5) Em 2011, foi acrescentado a esta definição que a presença de exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade da doença. (6) A definição de 2013 acrescenta ainda que esta contribuição para a gravidade da doença ocorre de forma individual. (7) O diagnóstico clínico deve considerar sintomas como dispneia, tosse crônica ou hipersecreção brônquica e/ou história de exposição ao tabagismo e à poluição, e a espirometria é um exame necessário para confirmar o diagnóstico da doença. (1) Desta forma, fica evidente que o diagnóstico da DPOC é baseado, principalmente, na presença de uma redução do fluxo expiratório. No entanto, apesar de um amplo acordo sobre esta definição, e ao levar

em consideração a recente definição de DPOC é indubitável que esta doença apresenta manifestações clínicas e sistêmicas importantes que devem ser consideradas.

1.1.1 Manifestações sistêmicas e fenótipos

As principais manifestações sistêmicas da DPOC são doenças cardiovasculares, obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II, depressão, alteração nutricional, inflamação sistêmica, atrofia e disfunção muscular esquelética. (8-14) A interação destas manifestações contribui negativamente para a evolução da doença e promove piora da capacidade funcional, da dispneia e dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV), além de aumentar a mortalidade nestes indivíduos. (15) Assim, há uma heterogeneidade presente em cada um dos estágios da doença e por isso o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) não é mais considerado como um preditor de mortalidade isolado. (16)

Apesar da obstrução das vias aéreas (VEF₁) ser utilizada para classificar a gravidade da doença (1), existem evidências de que esta variável não é um fator determinante para estabelecer a morbi-mortalidade. Por isto, outras classificações têm sido propostas, principalmente utilizando as manifestações sistêmicas da doença. Neste sentido, o índice *BODE* (B=*Body mass index*; O=*airflow Obstruction*; D=*Dyspnea*; e, E=*Exercise capacity*) leva em consideração o índice de massa corporal, a obstrução do fluxo aéreo, a capacidade de exercício e a falta de ar. (17) Já o índice *ADO* (do inglês, *age, dyspnea and obstruction*) considera a idade, a dispneia e a obstrução das vias aéreas. (17) Existem evidências que estes 2 índices podem prever a mortalidade na população com DPOC. (18-20) Recentemente, a *European Respiratory Society (ERS)* estabeleceu que as manifestações sistêmicas são importantes e devem ser levadas em consideração. (21) Além disto, a *ERS* propõe que a doença pulmonar não deva ser tratada isoladamente e que as manifestações sistêmicas sejam levadas em consideração de maneira individualizada, proporcionando uma terapia mais eficaz. (21)

Ao considerar que a DPOC é uma síndrome complexa com efeito sistêmico bem estabelecido e que inúmeras variáveis influenciam na manifestação da doença (22), no seu prognóstico e no tratamento dos pacientes, diversos pesquisadores têm procurado fenótipos da doença. (23) A definição de fenótipo considera as características estruturais e funcionais do organismo e, é determinado pelo genótipo e modulado pelo meio

ambiente. (24) Entretanto, Han et al., em 2010, definiram fenótipo como as características únicas ou combinadas que diferenciam os indivíduos, classificando-os em grupos homogêneos com o objetivo de acompanhar o seu prognóstico e oferecer uma terapia mais adequada. (25)

Dornhorst et al., em 1955, foram os primeiros a estratificar 2 fenótipos clínicos da DPOC: o enfisema, no qual o paciente tem dispneia e acianose também conhecido como *pink puffer*, e o bronquítico crônico, no qual o paciente apresenta congestão e cianose e conhecido como *blue bloater*. (26) Burrows et al., em 1987, propuseram 2 fenótipos na DPOC baseado no prognóstico da doença: o enfisematoso e o bronquítico asmático. (27) Mais recentemente, Garcia-Aymerich et al., em 2009, identificaram fenótipos com 6 dimensões: sintomas respiratórios e estado de saúde, exacerbações, função respiratória, mudanças estruturais, inflamação local e sistêmica e efeitos sistêmicos. (28) Burgel et al., em 2010, classificaram 4 fenótipos: o fenótipo 1, indivíduos com doença respiratória grave; o fenótipo 2, indivíduos idosos com baixa limitação do fluxo aéreo e baixas taxas de comorbidades; o fenótipo 3, indivíduos jovens com moderada limitação do fluxo aéreo e baixas taxas de comorbidades e o fenótipo 4, indivíduos idosos com moderada limitação do fluxo aéreo e maiores taxas de comorbidades. Este estudo observou ainda que as variáveis: idade, dispneia, exacerbações e comorbidades foram diferentes entre os indivíduos que tinham a mesma classificação de acordo com os estágios da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (do inglês, *Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD*). (29) Posteriormente, em 2012, o mesmo grupo verificou a existência de somente 3 fenótipos: o primeiro inclui os indivíduos com baixo risco de mortalidade, baixa limitação do fluxo aéreo e menos comorbidades; o segundo fenótipo com indivíduos mais jovens, com maior limitação do fluxo aéreo, baixo índice de massa corporal e baixa frequência de comorbidades cardiovasculares; e o terceiro fenótipo com indivíduos idosos com menor limitação do fluxo aéreo, alto índice de massa corporal e altas taxas de comorbidades cardiovasculares e presença de diabetes. Além disto, os pesquisadores verificaram que os fenótipos 2 e 3 apresentam maior risco de mortalidade. (30) No mesmo ano, Agusti et al., identificaram que a inflamação sistêmica, presente em diversos pacientes, não é uma característica constante em indivíduos com DPOC. Entretanto, os pesquisadores identificaram um subgrupo de pacientes que permanecem constantemente com níveis de marcadores inflamatórios elevados e que o

mesmo apresentou maior frequência de exacerbações e mortalidade. (31) Mais recentemente, Izquierdo-Alonso et al., em 2013, identificaram 3 fenótipos: indivíduos com enfisema que apresentaram menor índice de massa corporal e pior função pulmonar; indivíduos com bronquite crônica que apresentaram maior presença de comorbidades e maiores índices de massa corporal e indivíduos com uma combinação de DPOC e asma que se mostrou menos frequentes e com maior prevalência em mulheres. Deve-se ressaltar que este estudo não observou diferença no número de exacerbações e admissões hospitalares entre os fenótipos. (32) Em 2017, a GOLD, principal guia para as estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da DPOC, atualizou a recomendação de farmacológicos e passou a considerar os sintomas e exacerbações, independente da limitação do fluxo aéreo. (33) Contudo, apesar de todo o avanço no conhecimento destes fenótipos descritos até o presente momento, os estudos que consideraram o nível de atividade física na vida diária como variável para a determinação de fenótipos ainda são escassos.

1.1.2 Nível de atividade física (NAF)

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal gerado pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético. (34) Existem diferentes intensidades de gasto energético que podem estar associados a diferentes tipos de atividade física e estas podem ser classificadas em leves, moderadas e intensas. (34,35) Uma revisão sistemática mostrou que pacientes com DPOC apresentam menores NAF quando comparado com indivíduos saudáveis. (36) Hernandez et al., em um estudo realizado no Brasil, mostraram que indivíduos com DPOC apresentam menor tempo de caminhada ao longo do dia quando comparado com indivíduos saudáveis. (37) Além disso, os pacientes com DPOC apresentam um maior gasto energético durante a realização de suas atividades diárias. (38) Pitta et al., mostraram uma associação entre o gasto energético de indivíduos com DPOC durante a realização de atividades de vida diária com a força muscular respiratória, a ventilação voluntária máxima (VVM) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). (39) Cavalheri et al., também observaram a mesma associação e concluíram que os valores de VVM na prática clínica podem prever os indivíduos com DPOC com maiores riscos de um estilo de vida sedentário. (40)

A redução do NAF está relacionada ao descondicionamento físico e redução dos contatos sociais, o que ocasiona um círculo vicioso negativo nos indivíduos com DPOC (41) e, de acordo com o GOLD, o aumento de atividades físicas e sociais deve ser considerado no manejo clínico da DPOC. (1) Isto ocorre porque, provavelmente, há uma associação entre menores NAF na vida diária com a presença de manifestações extrapulmonares observadas na doença, além de também estar relacionada à sua progressão, ao aumento do risco de exacerbações agudas, à morbidade e à mortalidade. (42-43) É recomendado que o NAF na vida diária nesta população seja avaliado utilizando-se sensores de movimento porque, sendo uma avaliação objetiva, permite determinar se os pacientes atingem o nível mínimo diário de atividade física recomendado pelo *American College of Sports Medicine* (ACSM) para que um indivíduo seja considerado fisicamente ativo (30 min de atividade física moderada, como caminhar, pelo menos 5 dias por semana ou 20 min de atividade física vigorosa por pelo menos 3 dias por semana). (44-46)

O NAF é uma variável complexa que pode ser determinada por fatores sociodemográficos (i), estilo de vida (ii), fatores clínicos e funcionais (iii). Os fatores sociodemográficos incluem variáveis como idade, sexo, grupo cultural, nível educacional, estado civil, nível socioeconômico e estado trabalhista. O estilo de vida inclui fatores como o consumo de álcool e hábitos tabagísticos. Os fatores clínicos e funcionais incluem fatores como a hiperinsuflação, dispneia, capacidade de exercício, exacerbações prévias, qualidade de vida relacionada a saúde, auto-eficácia, inflamação sistêmica, composição corporal e presença de doença cardiovascular. (47-51) Pitta et al., (2009) mostraram que os pacientes com DPOC brasileiros apresentam piores condições socioeconômicas e maiores NAF na vida diária comparado aos pacientes de outros países (52) sugerindo que deve ser importante considerar o NAF na identificação de fenótipos para a população brasileira de indivíduos com DPOC.

1.1.3 Comportamento sedentário

O comportamento sedentário é caracterizado por atividades ou comportamentos, com exceção de dormir, com gasto energético inferior a 1,5 equivalente metabólico da tarefa (do inglês, *metabolic equivalent task*, MET) e incluem atividades ou comportamentos realizados na posição sentada ou deitada. (53) Os indivíduos com DPOC

permanecem grande parte do seu dia em comportamento sedentário ou em atividades físicas consideradas leves, mesmo aqueles que realizam os 150 minutos recomendados de atividade física moderada. (46) Estudos prévios demonstram que os pacientes com DPOC permanecem 1,4 vezes mais tempo em comportamento sedentário quando comparados aos seus pares saudáveis. (54,55) Além disso, é importante ressaltar que a associação entre o maior tempo gasto em comportamento sedentário e a maior mortalidade ocorre independente do tempo gasto em atividade física moderada e intensa. (56)

1.1.4 Alterações na composição corporal e disfunção muscular esquelética

Pacientes com DPOC apresentam alterações na composição corporal tais como perda de peso e depleção da massa magra. Diversos fatores podem contribuir para esta condição, tais como: as alterações nutricionais, a inflamação sistêmica, a inatividade física e o catabolismo proteico que é consequente do desequilíbrio entre sua síntese e degradação. (57,58) A redução do índice de massa corporal está associada a uma piora do *status* de saúde e altos índices de mortalidade nestes indivíduos. (59,60) Além disto, a perda de massa muscular mostrou forte impacto na mortalidade em indivíduos com DPOC em estágios avançados. (61)

A limitação ventilatória é um importante indicador do comprometimento fisiológico em indivíduos com DPOC, porém, Killian et al., demonstraram que a sensação de fadiga é um fator limitante para o desempenho físico, caracterizando assim a intolerância à atividade física comum nestes indivíduos. (62) Essa intolerância à atividade física está associada, entre outros fatores, à disfunção muscular esquelética, caracterizada pela redução da força e massa muscular. (63,64) Assim, indivíduos com DPOC apresentam uma redução de 20 a 30% na força do quadríceps quando comparados com indivíduos saudáveis. (65) Esta redução da força muscular pode ser explicada pela redução da área de secção transversa do músculo e da massa muscular, o que já foi demonstrado utilizando a ressonância magnética, ultrassom e tomografia computadorizada. (57,66-69) Microscopicamente, também são observadas alterações estruturais importantes como perda de fibras musculares do tipo I e consequente redução da capacidade oxidativa. (70,71) Simultaneamente, acontece redução da densidade e do número de capilares em contato com o músculo, além da redução do número de enzimas

com capacidade aeróbia diminuindo, mais uma vez, a capacidade oxidativa do músculo. (72,73) Estas alterações estruturais resultam em maior produção de lactato e dióxido de carbono que acarretarão em uma pior ventilação e maior da dispneia, aumentando a sensação de fadiga nesses pacientes ocasionada pela disfunção muscular. (74)

Esta disfunção muscular é considerada um fator prognóstico negativo para a doença e está associada a uma redução do NAF na vida diária, capacidade de exercício, dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV) e ao aumento da utilização dos serviços de saúde. (75-78) A disfunção muscular esquelética tem sido apontada como causa tanto quanto como consequência da inatividade física e é conhecida como fator estimulante para a perda da função muscular esquelética. (79) Gosselink et al. observaram redução da força muscular do quadríceps nos estágios mais precoces da doença quando ainda não foram observados alterações na função pulmonar. (77) Marquis et al. e Swallow et al. observaram redução da força e massa muscular por meio da área de secção transversa do quadríceps e estas variáveis se mostraram fatores preditores de mortalidade em pacientes com DPOC. (61,80)

1.1.5 Exacerbação e hospitalização

As exacerbações e as hospitalizações são eventos frequentes em pacientes com DPOC, porém os fatores que a determinam e a frequência com que elas ocorrem ainda não estão totalmente elucidados na literatura. A exacerbação acelera o declínio da função pulmonar resultando em diminuição dos NAF da vida diária, piora dos FSRQV, aumento da mortalidade e dos custos aos serviços de saúde. (81-83) Em um estudo longitudinal com 2138 pacientes com DPOC, Hurst et al., (2010) observaram a frequência e a associação de exacerbação e concluíram que, apesar das exacerbações tornarem-se mais frequentes com a progressão da doença, a taxa com que elas ocorrem parece refletir um fenótipo independente. (84) Além disso, os eventos de exacerbação tem um impacto negativo na taxa de hospitalização dos pacientes com DPOC, e as hospitalizações também estão associadas a um pior prognóstico da doença e aumento do risco de morte. (85)

1.2 Hipótese

Diante do exposto, podemos observar um grande avanço da descrição dos fenótipos na DPOC, porém, poucos estudos classificaram os fenótipos considerando a influência de variáveis como a força muscular esquelética, o NAF, o comportamento sedentário e a composição corporal. Desta forma, a necessidade de uma melhor compreensão da definição de características fenotípicas da DPOC tem sido apontada como uma pesquisa-prioridade pelo GOLD. A investigação de fenótipos na DPOC tem sido amplamente discutida, porém a influência do NAF, um grande preditor de morbimortalidade nesta população, na determinação de fenótipos não foi amplamente discutida na literatura. Portanto, hipotetizamos que a força muscular esquelética, o NAF na vida diária, o comportamento sedentário e a composição corporal são variáveis que podem determinar a identificação fenotípica, mundialmente, mas, principalmente, de brasileiros com DPOC, visto que estes apresentam diferentes níveis de atividade física na vida diária comparados aos de outros países.

2.Objetivos

2.1 Objetivo Primário

- Identificar se a atividade física, a composição corporal e a força muscular esquelética determinam fenótipos em indivíduos com DPOC

2.2 Objetivo secundário

- Investigar as características dos indivíduos avaliados de acordo com cada fenótipo identificado.

3. Métodos

3.1 Casuística

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (número 569.243). Pacientes ambulatoriais com DPOC diagnosticada de acordo com os critérios do GOLD (1) e clinicamente estáveis (sem hospitalização e/ou exacerbação há pelo menos 30 dias) foram recrutados no serviço de Pneumologia da FMUSP (02/2014 a 12/2015) e deram seu consentimento por escrito após serem informados sobre o estudo (Anexo A). Foram estabelecidos como critérios de exclusão: presença de outra doença pulmonar crônica, doença osteomuscular que pudesse interferir na realização das avaliações, dificuldade de compreensão de qualquer dos questionários utilizados, uso contínuo de oxigênio terapia e participar de algum programa supervisionado de exercício físico, participação atual e nos últimos 6 meses.

3.2 Delineamento experimental

Trata-se de um estudo longitudinal. Os procedimentos da pesquisa foram explicados aos voluntários que preencheram os critérios de inclusão antes da realização das avaliações e de forma individual. As avaliações iniciais foram realizadas em 2 dias não consecutivos sendo que, no 1º dia foi realizada a avaliação inicial (Anexo B) para obtenção de dados de identificação pessoal e investigação de comorbidades pré-existentes. No mesmo dia foi realizada a espirometria e aplicação dos questionários para avaliação do controle clínico da DPOC (*Clinical COPD questionnaire* (CCQ), Anexo C), dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (*Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ), Anexo D) e dos sintomas de dispneia (*modified Medical Research Council* (mMRC), Anexo E). Ao final das avaliações foi entregue o acelerômetro ao paciente que também recebeu orientações para não modificar suas atividades físicas de vida diária. Após 7 dias, os pacientes devolveram o acelerômetro e foram submetidos a avaliação da força muscular de quadríceps (dinamômetro) e composição corporal (bioimpedância). Após estas avaliações, os indivíduos foram acompanhados trimestralmente, durante um ano, via contato telefônico (*follow-up*) a fim de verificar a ocorrência de exacerbações, hospitalizações e novas comorbidades. (Anexo F).

3.3 Métodos de avaliação

3.3.1 Aspectos clínicos e demográficos: os indivíduos foram entrevistados a respeito de informações sobre: dados de identificação, dados para contato e antecedentes patológicos, presença comorbidades (depressão, artrose/artrite, osteoporose, diabetes melitus e hipertensão arterial), escolaridade e atividade trabalhista (Anexo B).

3.3.2 Função pulmonar: foi realizada por meio de um espirômetro portátil *MIR-Spirobank* versão 3.6. A interpretação foi realizada de acordo com as normas da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* e (86) os valores de normalidade relativos à população brasileira. (87)

3.3.3 Controle clínico da DPOC: foi utilizado o *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ). Este questionário é validado na versão em português (88) e avalia os sintomas apresentados pelo paciente nos últimos 7 dias. É composto por 10 questões com resposta de múltipla escolha e cada questão é pontuada de 0 a 6 pontos. A pontuação do questionário é realizada por domínios (sintomas, estado funcional e estado mental) e por escore total que varia de 0 a 6 pontos e quanto maior a pontuação obtida pior o estado clínico do paciente (Anexo C). (89)

3.3.4 Fatores de saúde relacionados à qualidade de vida: foi utilizado o questionário *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ). Este questionário é validado na versão em português (90) e contém 20 questões divididas em quatro domínios: dispneia (5 questões), fadiga (4 questões), função emocional (7 questões) e autocontrole (4 questões) e quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida do indivíduo (Anexo D). (91)

3.3.5 Dispneia: foi utilizada a escala *modified Medical Research Council* (mMRC), validada em português e composta por cinco itens, dentre os quais o paciente escolhe a descrição que corresponde à limitação causada pela dispneia em sua vida diária (ANEXO E). (92)

3.3.6 Nível de atividade física: foi avaliado por meio de um sensor de movimento tipo acelerômetro marca Actigraph, modelo GT3X (Actigraph LLC, Pensacola, FL). Seu uso é validado para indivíduos com DPOC. (93) Estes aparelhos são leves (27 gramas) e pequenos (dimensões de 3,8 cm x 3,7cm x 1,8 cm), e são desenhados para registrar os movimentos nos três planos ortogonais: vertical, horizontal anteroposterior e médio-lateral. O ActiGraph GT3X mensura e registra variações de aceleração cujas magnitudes

abrangem aproximadamente 0,05 e 2,5 G ($g=9,8\text{m/s}^2$) dentro de uma faixa de frequência de 0,25 a 2,5 Hz. A saída do acelerômetro é digitalizada por um conversor analógico-digital de 12 bits a uma taxa de 30 vezes por segundo (30 Hz). Os acelerômetros foram posicionados na cintura dos pacientes que permaneceram com o equipamento por seis dias completos. As instruções para utilização do aparelho foram realizadas previamente. O acelerômetro deveria ser utilizado o dia inteiro durante as horas em que o indivíduo permanece em vigília, sendo retirado apenas quando houvesse contato com água (higiene pessoal ou atividades aquáticas) e para dormir.

Para análise dos dados, foi utilizado o *software* específico, *ActiLife6 – Data Analysis Software by Actigraph*. Foram incluídos no banco de dados apenas dias completos de monitoramento. Hora consecutiva de zero *counts* foi considerada como período em que o paciente não utilizou o acelerômetro e dias com menos de dez horas em utilização do aparelho foram excluídos, por aumentarem a variabilidade. (94) Todos os participantes deveriam ter no mínimo cinco dias completos de monitoramento, número de dias requeridos para estimar o nível de atividade física referidos em estudos com acelerômetro. (95,96) Os resultados foram apresentados em número de passos*dia⁻¹ e percentual do tempo em inatividade física (relação entre o tempo em atividade sedentária e o tempo total de uso do aparelho). O número de passos*dia⁻¹ foi calculado a partir da média de passos dados nos dias de uso do aparelho.

3.3.7 Força muscular de quadríceps: Foi avaliada no membro inferior dominante, por meio de um dinamômetro digital da marca Force Gauge®, modelo FG-100kg. Os resultados foram expressos em Kilograma.força (Kg.f) e em percentual do previsto. (97) Para a mensuração da força muscular o paciente foi posicionado sentado, com quadril e joelhos fletidos a 90°. Uma extremidade do cabo foi fixada na perna, cinco centímetros acima do maléolo lateral e a outra extremidade fixada a uma barra. O paciente foi orientado a realizar a extensão do joelho contra a resistência, e realizar, uma contração isométrica voluntária máxima por quatro segundos, seguida de relaxamento do membro. A medida foi repetida cinco vezes com um intervalo de um minuto entre elas, foram selecionados os três valores com diferença entre eles de no máximo 10% e o maior valor registrado foi considerado. (98)

3.3.8 Composição corporal

Dados antropométricos: foram avaliados de acordo com procedimentos descritos por Lohman et al. e incluíram: peso corporal (P), estatura (E), índice de massa corporal ($IMC=P/E^2$). (99) As medidas foram realizadas com o paciente em posição ortostática por meio de balança e estadiômetro da marca Balmak modelo BK-200FA classe III. (100)

Bioimpedância: foi utilizado o aparelho octopolar InBody 720 (Biospace, Seoul, Coreia). Foi calculado o peso (P), o IMC, as massas de gordura (MG), magra (MM) e muscular esquelética (MME). (101,102) O InBody 720 usa oito eletrodos, sendo dois em contato com a palma e polegar de cada mão e dois em contato com a parte anterior e calcanhar de cada pé, permitindo avaliar quatro compartimentos da massa corporal (água corporal total, proteínas, minerais e massa gorda). Cinco impedâncias segmentares (braço direito, braço esquerdo, tronco, perna direita e perna esquerda) foram mediadas a 1, 5, 50, 250, 500 e 1.000 KHz. Os pontos de contato com os eletrodos foram limpos previamente com um tecido eletrolítico, segundo as instruções do fabricante do equipamento. Os dados foram eletronicamente importados para o Excel, utilizando o *software* Lookin'Body 3.0 (Biospace, Seoul, Coreia). Foi calculado o índice de massa magra (IMM) por meio da relação da massa magra (MM) pela altura (m) ao quadrado. Para identificar os indivíduos com baixo IMM foi utilizada a classificação específica para indivíduos com DPOC: menor que 16 kg/m² para homens e menor que 15kg/m² para mulheres. (103)

3.4 Follow-up

Ao término dos dois dias de avaliação os participantes do projeto foram acompanhados durante um ano, a fim de observar e avaliar a ocorrência de exacerbações e hospitalizações. Para o evento exacerbação foi considerada a definição recomendada pela GOLD, que a define como uma piora aguda dos sintomas respiratórios que resulta em terapia adicional (1). Os indivíduos foram entrevistados via telefone (Anexo F) após 3, 6, 9 e 12 meses a partir do segundo dia de avaliação inicial. Para uma melhor compreensão dos indivíduos, durante a ligação os mesmos foram questionados se haviam apresentado piora dos sintomas respiratórios que o fizera procurar algum serviço de pronto atendimento, e se neste serviço havia recebido alguma medicação adicional. A exacerbação foi analisada de duas maneiras: se o indivíduo apresentou ou não exacerbação no período de 12 meses (presença=1) e pela classificação em exacerbador

frequente (≥ 2 exacerbações em 12 meses) ou não exacerbador (< 2 exacerbações em 12 meses). Para a hospitalização foi considerado se o indivíduo apresentou ou não o evento no período de 12 meses e o motivo da mesma.

3.5 Análise estatística

3.5.1 Cálculo amostral (n): foi estabelecido considerando 6 variáveis independentes (VEF₁, idade, controle clínico, força isométrica muscular periférica máxima, composição corporal e nível de atividade física na vida diária) a partir da equação $n = 10 \cdot (V + 1)$; onde V indica o número de variáveis independentes e “*” = sinal de multiplicação.¹⁰⁰ As variáveis VEF₁, idade, MRC e CCQ foram incluídas por terem se mostrado comuns em estudos anteriores. (29,30) Considerando uma taxa de exacerbação anual de, aproximadamente, 30% (104) foi estimado um “n” de 200 indivíduos a serem incluídos para se obter, pelo menos, 60 indivíduos com episódios de exacerbação.

Os dados foram analisados por meio do *software* estatístico SPSS 18,0, versão para *Windows* (SPSS Inc, Chicago, USA).

3.5.2 Análise de componentes principais (ACP): utilizada para corrigir as correlações entre as variáveis. As variáveis selecionadas para a ACP foram: idade, número de comorbidades, VEF₁ (% pred.), CRQ (escore total), CCQ (escore total) média de passos dados diariamente (passos.dia⁻¹), percentual de tempo em comportamento sedentário (%), força muscular (kg.f), IMC (kg/m²), massa muscular esquelética (kg), Massa magra (kg) e massa de gordura (kg). Os componentes identificados na análise ACP (Tabela 1) representaram 74% da variância total dos dados e foram selecionados para a subsequente análise de cluster os componentes com valores maiores ou iguais a 1. O teste de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e o teste de esfericidade de Bartlett foram utilizados para confirmar se a ACP foi adequada para essas variáveis.

Tabela 1. Variação total explicada

	Valores totais	Valores cumulativos (%)
Componente 1*	2,77	0,23
Componente 2*	2,00	0,39
Componente 3*	1,73	0,54
Componente 4*	1,18	0,64
Componente 5*	1,00	0,74

Legenda: *Componentes identificados na análise de componentes principais (valor > 1) e selecionados para a análise de cluster.

3.5.3 Análise de cluster: A análise de cluster é uma técnica estatística de caráter descritivo e exploratório na qual a definição de um agrupamento é feita visando aglomerar objetos e/ou pessoas a partir do grau de semelhança entre seus itens pertencentes, de tal forma que objetos do mesmo grupo são mais parecidos uns com os outros do que com objetos de outros grupos. Os agrupamentos resultantes de objetos deverão possuir elevada homogeneidade interna (dentro dos agrupamentos) e elevada heterogeneidade externa (entre agrupamentos). No presente estudo, os seis componentes identificados na ACP foram utilizados para identificar os clusteres. O processo de agrupamento hierárquico pode ser representado graficamente de várias formas e a abordagem mais comum é o dendograma, que representa o processo de agrupamento em um gráfico tipo árvore, o eixo horizontal retrata o coeficiente de aglomeração, ou seja, a distância usada para unir os grupos. Este processo resulta em diversas soluções de números de agrupamentos e deve-se escolher a solução mais adequada checando-se *jumps* inconsistentes entre os estágios na tabela aglomerativa, ou seja, examinamos as mudanças na medida de homegeneidade para identificar grandes aumentos indicativos da fusão de agrupamentos distintos. Ainda que métodos mais sofisticados tenham sido desenvolvidos para auxiliar na avaliação das soluções de agrupamentos, ainda cabe ao pesquisador tomar a decisão final quanto ao número de agrupamentos a ser aceito como solução final com base em seu julgamento científico.

Uma vez que o número de clusteres e os centros de agrupamentos foram decididos, uma análise de cluster K-médias foi usada para agrupar cada caso (paciente) aos centros

de agrupamentos. Para validar a análise foi repetida a análise *K-means* numa amostra aleatória de 50% dos indivíduos da amostra total. (29,30)

3.5.4 Diferenças entre os clusters: Para analisar as diferenças entre os grupos (clusters) foi utilizado o teste de Qui-Quadrado para a comparação de variáveis categóricas (gênero, morar sozinho, escolaridade, estado trabalhista, histórico tabagístico, número de comorbidades, presença de exacerbação e hospitalização). Para a comparação das variáveis paramétricas foi utilizada a análise de variância *one-way* ANOVA seguida do pós teste de Tukey e para as variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão (variáveis paramétricas) ou mediana [Percentil 25-75%] (variáveis não paramétricas). O nível de significância foi ajustado para 5%.

4. Resultados

4.1 Participantes

Foram triados 733 indivíduos com DPOC, 226 indivíduos atenderam aos critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo, e destes, 46 foram excluídos porque não completaram todas as avaliações. Assim, a análise de dados foi realizada com 190 indivíduos (Figura 1) com diagnóstico de DPOC confirmado por diagnóstico médico e espirometria. Os indivíduos foram recrutados no Ambulatório de doenças obstrutivas da disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Nesta população, 65% são do sexo masculino, a média de idade foi de 68 ± 9 anos e o VEF_1 de $46 \pm 17\%$ do predito (média $\pm$ desvio padrão). Em relação ao histórico tabagístico, 92% dos indivíduos eram ex-fumantes ativos com 38 ± 12 anos/maço e deixaram de fumar há 14 ± 11 anos, 4% dos indivíduos ainda são fumantes e 4% nunca foram fumantes ativos (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização dos indivíduos com DPOC incluídos no estudo (n=190)

Dados Antropométricos	
Gênero, masculino (%)	65
Idade (anos)	68±9
Histórico tabagístico	
Ex-fumantes (%)	92
Anos*maço	39±12
Função Pulmonar	
CVF (%predito)	71±20
VEF1 (%predito)	46±17
Dados socioeconômicos	
Mora sozinho (%)	84
Escolaridade (%),	
Menos de 4 anos de estudo	46
4 a 8 anos de estudo	27
Mais de 8 anos de estudo	27
Estado trabalhista, sem atividade (%)	89
NAF	
Passos*dia ⁻¹	4221±2462
Tempo em comportamento sedentário (%)	75±11
Comorbidades (%)	
Depressão	82
Artrose/Artrite	79
Osteoporose	85
Diabetes Mellitus	74
Hipertensão arterial	39
Força muscular quadríceps (kg.f)	23±8
Composição corporal	
IMC (kg/m ²)	26±6
Massa magra (kg)	43±9
Massa muscular esquelética (kg)	25±6
Massa de gordura (kg)	23±11

Qualidade de vida (CRQ) (pontos)

Escore total	63±16
Domínio dispneia	3±1
Domínio fadiga	6±3
Domínio função emocional	5±1
Domínio auto-controle	5±1

Controle clínico (CCQ) (pontos)

Escore total	2±1
Domínio sintomas	2±1
Domínio funcional	2±1
Domínio mental	2±3

mMRC (%)

0	3
1	22
2	36
3	24
4	15

Legenda: Os dados estão apresentados em média $\pm$ desvio padrão ou em percentagem (%) de indivíduos. CVF= Capacidade vital forçada; VEF₁= Volume expiratório forçado no primeiro segundo; NAF= nível de atividade física; kg.f= kilograma*força; IMC=Índice de massa corpórea; CRQ= *Chronic respiratory questionnaire*; CCQ= *COPD clinical questionnaire* e mMRC= *modified medical research council*.

Dos 190 indivíduos avaliados, 165 completaram o *follow-up* de 12 meses, destes 92 (56%) exacerbaram sendo que 33 (20%) deles foram hospitalizados (Figura 1). Além disso, nesta população, 15 pacientes foram a óbito (9%).

Figura 1. Fluxograma do estudo

4.2 Análise de componentes principais

Foram identificados cinco componentes principais e esta análise foi considerada adequada para estes dados de acordo com o Teste de KMO=0,60; visto que neste teste valores menores que 0,5 indicam inadequação dos dados. Além disso, o teste de esfericidade de Barlett foi considerado significativo ($p<0,001$), demonstrando que a matriz de correlação é uma matriz de identidade e que, portanto, não há correlação entre os componentes.

Na Tabela 3, pode-se observar quais variáveis são mais representativas para cada componente e é possível verificar que em cada um dos componentes as variáveis que

apresentam valores acima de 0,5 são aquelas mais representativas para aquele componente. Assim, no componente 1 as variáveis mais representativas são: massa magra, massa de gordura e massa muscular esquelética; no componente 2: o percentual do tempo em comportamento sedentário; no componente 3: o controle clínico; no componente 4: o número de comorbidades e, por fim, no componente 5: a obstrução ao fluxo aéreo.

Tabela 3. Matriz dos componentes rotacionada

Variáveis	Componentes				
	1	2	3	4	5
Idade	-0,269	0,513	-0,237	-0,250	0,027
VEF ₁	-0,023	-0,087	0,363	0,085	0,863
Força muscular	0,045	0,286	-0,053	0,439	0,148
Massa magra	0,860	0,037	-0,090	-0,383	-0,014
Massa de gordura	0,648	0,537	0,108	0,227	0,046
Massa muscular esquelética	0,870	0,010	-0,103	-0,373	-0,013
Passos*dia ⁻¹	0,392	-0,727	-0,238	0,232	-0,098
% tempo sedentário	-0,366	0,700	0,075	-0,385	-0,018
CRQ escore total	-0,038	0,206	-0,800	0,224	0,019
CCQ escore total	0,130	-0,118	0,800	-0,133	-0,181
Número de comorbidades	0,006	0,318	0,411	0,469	-0,420
IMC	0,691	0,430	0,040	0,309	0,104

Legenda: IMC= Índice de massa corporal; %= Percentual; CRQ= *Chronic respiratory questionnaire*; MRC= *Medical research council*; CCQ= *COPD clinical questionnaire*; VEF₁= Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

4.3 Análise de cluster

Da análise de agrupamento realizada surgiram três clusters distintos, os quais determinam os fenótipos descritos nas tabelas 4 e 5 (Figura 2). No *cluster 1* (n=59), observa-se indivíduos mais jovens, com maior número de comorbidades e pior qualidade de vida e controle clínico comparados aos indivíduos dos clusters 2 e 3 (p<0,05; Tabela 4). Ainda em relação aos indivíduos do *cluster 1*, estes apresentaram menores valores de força muscular em valor absoluto (kg.f) em relação aos indivíduos do *cluster 2* (p<0,05). Porém, ao calcular os valores percentuais em relação aos valores preditos não foi observada diferença significativa. (p<0,05; Tabela 4).

Os indivíduos do *cluster 2* (n=70) apresentaram maiores valores de IMC e de massa gorda em comparação aos indivíduos dos clusters 1 e 3 (p<0,05; Tabela 4) e maiores valores de massa magra e massa muscular esquelética em comparação aos indivíduos do *cluster 3*. Além disso, a proporção de indivíduos com índice de massa magra considerado normal, foi maior no *cluster 2*. Os participantes deste grupo também apresentaram melhor escore no domínio fadiga do questionário de qualidade de vida comparados aos indivíduos dos clusters 1 e 3. (p<0,05; Tabela 4).

Os indivíduos do *cluster 3* (n=61) apresentaram melhor função pulmonar, com maiores valores de VEF₁ (% predito) e menor média de passos dados por dia comparados aos indivíduos dos clusters 1 e 2, além de permanecerem mais tempo em comportamento sedentário em comparação aos indivíduos do *cluster 2*. (p<0,05 ; Tabela 4). Em relação ao escore total da qualidade de vida e controle clínico, os indivíduos do *cluster 3* apresentaram valores intermediários, ou seja, este grupo demonstrou melhores escores em comparação aos indivíduos do *cluster 1*, porém, piores em relação aos indivíduos do *cluster 2*. (p<0,05; Tabela 4).

Em relação às exacerbações, foram considerados os 165 indivíduos que completaram o *follow-up*, e dentre os 92 indivíduos que exacerbaram no período de 12 meses, 36 (68%) deles estavam no *cluster 1*, 30 (50%) no *cluster 2* e 26 (50%) no *cluster 3*. A frequência de exacerbações no *cluster 1* foi considerado significativamente maior

em relação a do cluster 2 ($p < 0,05$; Tabela 5). Em relação às hospitalizações, dos 92 indivíduos que exacerbaram, 33 deles evoluíram para hospitalização, sendo que no cluster 1, 9 (27%) dos indivíduos que exacerbaram foram hospitalizados, 11 (35%) no cluster 2 e 13 (48%) no cluster 3. Em relação aos óbitos, foram observados 15 eventos (9%), sendo que destes 6 (11%) no cluster 1, 5 (9%) no cluster 2 e 4 (8%) no cluster 3.

Figura 2. Dendograma

Tabela 4. Dados antropométricos, histórico tabagístico, função pulmonar, dados socioeconômicos, nível de atividade física, comorbidades função muscular qualidade de vida e controle clínico de acordo com os fenótipos (clusters) identificados (n=190).

Variáveis	Fenótipo 1 n=59	Fenótipo 2 n=70	Fenótipo 3 n=61
Dados Antropométricos			
Gênero, masculino (%)	61	66	69
Idade (anos)	64±7*	68±7	70±10
Histórico tabagístico			
Ex-fumantes (%)	93	93	92
Anos*maço	51±47	50±33	55±49
Função Pulmonar			
VEF ₁ (%predito)	35±12	37±12	57±17##
Dispneia			
mMRC	3,7±1,0	2,8±1,0	3,3±0,9
mMRC (%)			
1	2	4	2
2	9	40	17
3	38	31	43
4	24	21	26
5	27	4	12
Dados socioeconômicos			
Mora sozinho (%)	86	83	84
Escolaridade (%),			
Menos de 4 anos de estudo	41	46	52
4 a 8 anos de estudo	34	26	21
Mais de 8 anos de estudo	25	28	29
Estado trabalhista, sem atividade (%)	85	90	93
NAF			
Passos*dia ⁻¹	4369±2569	4878±2695	3244±1833##
Tempo em comportamento sedentário	74±11	72±12	78±10**
(%)			

Comorbidades (%)

≤ 2	78	86	86
≥ 3	22*	14	14

Força muscular quadríceps (kg.f)

20±7**	25±8	22±7
--------	------	------

Força muscular quadríceps (%predito)

59±19	65±16	61±21
-------	-------	-------

Composição corporal

IMC (kg/m ²)	25±15	29±6 [§]	23±5
Massa magra (kg)	43±8	45±10#	41±8
Massa muscular esquelética (kg)	25±5	26±6#	24±5
Massa de gordura (kg)	22±10	29±11 [§]	18±8
Índice de massa magra (kg/m ²)	16±2	16±2	15±2**
< 15♀/16♂ (%)	45	31	60**
$\geq 15♀/16♂$ (%)	55	69	40

Qualidade de vida (CRQ)

Escore total	51±11*	74±12	61±15**
Domínio dispneia	2,6±0,8*	3,8±1,2	3,2±1,2**
Domínio fadiga	3,4±1,2	4,9±1,4 [§]	3,9±1,3
Domínio função emocional	4,0±1,0*	5,7±1,2	4,9±1,4**
Domínio auto-controle	4,0±1,0*	5,7±1,2	4,9±1,5**

Controle clínico (CCQ)

Escore total	3,2±0,9*	1,4±0,9	1,9±1,1**
Domínio sintomas	3,2±1,2*	1,8±1,2	2,2±1,4
Domínio funcional	3,1±1,0*	1,5±1,0	2,0±1,1**
Domínio mental	3,7±5,1*	1,1±1,5	1,7±1,7

Legenda: Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão ou pelo número (%) de indivíduos. CVF= Capacidade vital forçada; VEF₁=Volume expiratório forçado no primeiro segundo; NAF= nível de atividade física; kg.f= Kilograma*força; IMC=Índice de massa corpórea; CRQ= *Chronic respiratory questionnaire* e CCQ= *COPD clinical questionnaire*.

*P<0,05 versus fenótipo 2 e 3

**p<0,05 versus fenótipo 2

#p<0,05 versus fenótipo 3

^{##}p<0,05 *versus* fenótipo 1 e 2

[§]p<0,05 *versus* fenótipo 1 e 3

Tabela 5. Frequência de exacerbação, hospitalização e óbito nos 165 indivíduos que completaram o *follow-up*.

	Fenótipo 1	Fenótipo 2	Fenótipo 3
Desfechos (n/%)	n=53/59	n=60/70	n=52/61
Exacerbação	36/68 *	30/50	26/50
Hospitalização	9/27	11/35	13/48
Óbito	6/11	5/9	4/8

Legenda: Os dados estão apresentados em número de indivíduos (n) / valor percentual (%). **versus* fenótipo 2.

5. Discussão

5.1 Fenótipos

No presente estudo foram identificados 3 fenótipos (clusters) diferenciados pelas variáveis idade, função pulmonar, número de comorbidades, NAF, comportamento sedentário, composição corporal, força muscular, qualidade de vida e controle clínico. Os indivíduos do fenótipo 1 eram mais jovens, apresentaram maior número de comorbidades, pior controle clínico e qualidade de vida relacionada a saúde em comparação aos indivíduos dos fenótipos 2 e 3. Em contrapartida, os fenótipos 1 e 2 foram semelhantes em relação à função pulmonar, ao NAF e ao percentual do tempo em comportamento sedentário. Porém, os indivíduos do fenótipo 1 apresentaram maior frequência de exacerbações em comparação aos indivíduos do fenótipo 2. Os indivíduos dos fenótipos 2 e 3 foram semelhantes em relação à idade, contudo, os indivíduos do fenótipo 2 apresentaram maiores valores de massa magra e massa muscular esquelética, assim como também foram considerados mais ativos e com menos tempo em comportamento sedentário quando comparados aos do fenótipo 3. (Figura 3)

Figura 3. Descrição das principais características dos 3 fenótipos encontrados no estudo

Na literatura, apenas um estudo prévio descreveu fenótipos em indivíduos com DPOC de acordo com o nível de atividade física. (105) Neste estudo foram identificados 5 fenótipos distintos, e os indivíduos do fenótipo com maior comportamento sedentário também apresentaram maior IMC e pior obstrução do fluxo aéreo, dispneia e prognóstico da doença em relação aos demais fenótipos. Este foi um estudo transversal envolvendo 10 países e descreveu a atividade física em relação a sua intensidade (muito leve, leve e moderada). É importante ressaltar que o presente estudo é o primeiro a ser prospectivo, e além de investigar os fenótipos de acordo com o nível de atividade física, também

acompanha os indivíduos por 12 meses para investigar as exacerbações, hospitalizações e óbitos em cada fenótipo. Além disso, o presente estudo considerou variáveis distintas na investigação dos fenótipos, como massa magra, massa muscular esquelética, qualidade de vida e controle clínico.

5.2 Nível de atividade física e comportamento sedentário & fenótipos

Os indivíduos com DPOC apresentam menor nível de atividade física em relação a seus pares saudáveis e esta condição está associada a desfechos ruins, independente da função pulmonar (106), mesmo assim seu papel nos fenótipos da DPOC não estão bem estabelecidos na literatura. Todos os 3 fenótipos descritos no presente estudo apresentaram nível de atividade física (4221 ± 2462 passos.dia⁻¹) classificado como inativo e semelhante ao observado em outros estudos com indivíduos com DPOC. (107-108) Este resultado reforça a necessidade de estimular uma mudança de comportamento nesses pacientes, incentivando-os a serem mais fisicamente ativos. (1) Contudo, os indivíduos do fenótipo 3 apresentaram menor nível de atividade física em relação aos demais grupos (fenótipos 1 e 2) e permaneceu mais tempo em comportamento sedentário em comparação aos indivíduos do fenótipo 2. Uma possível explicação para este resultado é o fato dos indivíduos do fenótipo 3 também apresentarem idade mais avançada que os indivíduos do fenótipo 1. O avanço da idade está associado ao declínio nos níveis de atividade física (109), assim é esperado que o grupo de indivíduos com idade mais avançada também apresentasse menor nível de atividade física.

5.3 Composição corporal & fenótipos

A diferença no nível de atividade física e comportamento sedentário observada entre os indivíduos dos fenótipos 2 e 3 pode ser explicada pela composição corporal, visto que esses dois fenótipos apresentaram idade semelhante. Os indivíduos do fenótipo 3 apresentaram menores valores de massa magra e muscular esquelética e maior número de indivíduos com índice de massa magra classificado como baixo. Estudos prévios demonstraram que menores valores de massa magra e massa muscular esquelética estão relacionados à inatividade física em indivíduos com DPOC. (110,111) Estabelecer os fatores determinantes da atividade física não é uma tarefa simples, visto que esta é uma variável complexa e que pode ser determinada por inúmeros fatores. Porém, a redução da

massa muscular esquelética tem sido apontada tanto como causa quanto consequência da inatividade física. (112)

5.4 Força muscular de quadríceps & fenótipos

Os indivíduos do fenótipo 1 apresentaram menores valores de força muscular de quadríceps comparados aos indivíduos dos fenótipos 2 e 3. É importante ressaltar que esta diferença foi observada apenas nos valores absolutos da força (Kg.f), ao considerar a idade, o gênero e o IMC dos indivíduos para calcular os valores previstos de força muscular de quadríceps e consequentemente os valores em percentual do previsto a diferença entre os grupos não foi observada. (97)

5.5 Qualidade de vida e controle clínico & fenótipos

Os indivíduos do fenótipo 2 também apresentaram melhor qualidade de vida e melhor controle clínico em relação aos fenótipos 1 e 3. Tais achados eram esperados, visto que há na literatura evidências de uma associação positiva entre a atividade física e a qualidade de vida e o controle clínico. (113-114) Todas estas condições estão associadas a desfechos mais positivos da doença (81,83), o que também foi observado nos indivíduos do fenótipo 2 visto que estes apresentaram menor frequência de exacerbação em comparação aos indivíduos do fenótipo 1. Adicionalmente, um estudo prévio demonstrou que valores de CCQ iguais ou acima de 3 estão relacionados a desfechos negativos da doença, como por exemplo, mortalidade. Os indivíduos do fenótipo 1 apresentaram valor médio de CCQ maior que 3 tanto no escore total como nos domínios, e neste grupo também foi observada maior frequência de exacerbação. (115) Os indivíduos do fenótipo 3, mesmo sendo mais idosos, com menor nível de atividade física e maior tempo em comportamento sedentário apresentaram melhores valores de qualidade de vida e controle clínico que os indivíduos do fenótipo 2. Possivelmente, porque neste grupo os indivíduos apresentaram menor obstrução do fluxo aéreo e um estudo prévio demonstrou que um menor escore do CCQ está associado a maiores valores de VEF₁. (116) Além disso, indivíduos com idade mais avançada referem um menor impacto da DPOC na sua vida diária e bem estar. (117)

5.6 Comorbidades, exacerbações e hospitalizações & fenótipos

Inesperadamente, a maior frequência de exacerbações foi observada no fenótipo 1, que apresentou indivíduos mais jovens, com melhor nível de atividade física e menos tempo em comportamento sedentário. Uma possível explicação é o fato dos indivíduos deste grupo também apresentarem maior número de comorbidades. As comorbidades são frequentes em indivíduos com DPOC e o número de comorbidades está associado ao aumento do risco de exacerbação e a um impacto negativo na qualidade de vida destes indivíduos. (118,119) Este fato corrobora com os achados deste estudo, visto que, os indivíduos do fenótipo 1, também apresentaram pior qualidade de vida e pior controle clínico comparados aos fenótipos 2 e 3. Van Manen et al demonstraram que a presença de três ou mais comorbidades está mais associada a qualidade de vida relacionada a saúde que à função pulmonar (VEF₁) ou à dispneia (120) e Putcha et al, que demonstraram uma piora de 43% da qualidade de vida para cada comorbidade adicional à DPOC. (121)

Há evidências que um menor nível de atividade física e um maior tempo em comportamento sedentário estão associados a uma maior frequência de exacerbação, hospitalização e mortalidade. (122) Neste estudo, o fenótipo 3 apresentou menor nível de atividade física, maior tempo em comportamento sedentário e, ao contrário do esperado, apresentou menor frequência de exacerbação que o fenótipo 1. Porém, dos 52 indivíduos que completaram o follow-up no fenótipo 3, 26 indivíduos (50%) exacerbaram e destes 13 indivíduos (48%) evoluíram para hospitalização. Nos fenótipos 1 e 2, 9 (27%) e 11 (33%) dos indivíduos que exacerbaram evoluíram para hospitalização, respectivamente. Desta forma, o menor nível de atividade física, adicionado a um maior tempo em comportamento sedentário, à idade avançada e a um menor percentual de massa magra observados nos indivíduos do fenótipo 3, parece aumentar a frequência de indivíduos que evoluem para hospitalização após um evento de exacerbação em comparação aos fenótipos 1 e 2 ($p=0,09$). Além disso, é válido ressaltar que este fenótipo apresentou os maiores valores de VEF₁, que apesar de ser considerado um marcador de gravidade da doença, (1) não refletiu a pior condição física destes indivíduos em relação a atividade física e a massa muscular esquelética. Os fenótipos 1 e 2 apresentaram valores semelhantes de VEF₁, porém, os indivíduos do fenótipo 1 apresentaram maior frequência de exacerbação. Estes achados confirmam a heterogeneidade presente em cada estágio da doença (77) além da importância em investigar os fenótipos em indivíduos com DPOC.

Em relação à frequência de óbitos, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos, a taxa de mortalidade observada nos indivíduos deste estudo foi de, aproximadamente, 10% o que corrobora com os demais achados da literatura, que demonstram taxa de mortalidade entre 11 e 24%. (84,121-124)

5.7 Limitações do estudo

A seleção da amostra foi realizada em hospital terciário, o que pode ter favorecido a seleção de pacientes mais graves, porém neste estudo o porcentual de pacientes em cada nível de gravidade do GOLD condiz com os demais artigos da literatura. A exclusão de pacientes em uso de oxigênio contínuo nos impediu de compreender os possíveis fenótipos para esta população específica, porém a inclusão destes pacientes poderia prejudicar a análise do nível de atividade física e do comportamento sedentário. Algumas ferramentas utilizadas neste estudo não são consideradas padrão ouro, porém, são mais acessíveis à prática clínica e validadas para a população estudada.

5.8 Implicação clínica

Nossos resultados identificaram fenótipos de indivíduos inativos com DPOC, o que pode ser útil para o desenvolvimento de estratégias que promovam mudanças do nível de atividade física desses indivíduos, bem como, dos demais fatores modificáveis que caracterizam cada fenótipo.

6. Conclusões

O presente estudo demonstrou diferentes fenótipos em indivíduos com DPOC em relação à atividade física e comportamento sedentário. Todos os indivíduos apresentaram baixo nível de atividade física, porém o fenótipo com indivíduos que também apresentaram maior número de comorbidades, pior qualidade de vida e pior dispneia apresentou maior frequência de exacerbação.

Observamos que todos os grupos precisam ser encorajados a se tornarem mais ativos ou a se manterem ativos e a permanecerem menor tempo possível em comportamento sedentário, porém as peculiaridades de cada grupo devem ser consideradas, especialmente aqueles que são modificáveis ou preveníveis. Os indivíduos do fenótipo 1 devem ser avaliados em relação a comorbidades, além de receberem tratamento adequado. Enquanto que os indivíduos do fenótipo 3 devem ser os mais encorajados a aumentar os níveis de atividade física e a reduzir o tempo em comportamento sedentário.

Estes resultados são relevantes para o manejo clínico destes indivíduos e para a escolha de estratégias a serem utilizadas para melhorar a atividade física e comportamento sedentário destes indivíduos com DPOC, o que pode contribuir para a prevenção de eventos de exacerbação.

7. Referências

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018 Report www.goldcopd.org (Accessed on January 23, 2018).
2. Moss-Morris R: Adjusting to chronic illness: time for a unified theory. *Br J Health Psychol* 2013;18(4):681-6
3. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
4. European Respiratory Society. Lung health in Europe: a better understanding of lung disease and respiratory care in Europe facts & figures, 2014. Available from URL: www.ersnet.org
5. From the *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2003. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
6. From the *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
7. From the *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
8. Shorr AF, Doyle J, Stern L, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4):1123–30.
9. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;5(4):235–56.
10. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation - a further systemic complication of COPD. *COPD* 2007;4(7):121–6.
11. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80(2):112–9.
12. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32(4):962–9.

13. Puente-Maestu L, Pe´rez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2009;33(5):1045–52.
14. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006;2(7):70.
15. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370(9589):797–9.
16. Carolan BJ, Sutherland R. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):627-34.
17. Puhan M, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374(9691):704-11.
18. Celli RB, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow, obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12
19. Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M, et al. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD. *Chest*. 2007;132(2):477-82.
20. Abu Hussein N, Ter Riet G, Schoenenberger L, et al. The ADO index as a predictor of two-year mortality in general practice-based chronic obstructive pulmonary disease cohorts. *Respiration* 2014;88(3):208-14
21. Laveneziana P, Palange P, ERS Research Seminar Faculty. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur respir J* 2012;40(3):522-9.
22. Agusti A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization. *Eur Respir J* 2011;38(4):749-51.
23. Mariani T, Martinez F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genomics: Yesterday, Discovering Population Biomarkers; Tomorrow, Defining Disease Clusters. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):900-2.
24. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotypes. *Adv Genet* 2001; 42:69-76.
25. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):598–604.

26. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet* 1955;268(6876):1185-7.
27. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317(21):1309-14.
28. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009;45(3):129–38.
29. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D. et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010;36(3):531-9.
30. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012;7(12):e51048.
31. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7(5):e37483.
32. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez JM, de Lucas-Ramos P, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Medicine* 2013;107(5):724-31.
33. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 Report www.goldcopd.org (Accessed on February 25, 2017).
34. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43:1334–59.
35. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43:1575–81.

36. Bossenbroek L, de Greef MH, Wempe JB, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2011;8(4):306-19.
37. Hernandez N, Teixeira D, Probst V. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):949-56.
38. Furlanetto KC, Bisca GW, Oldemberg N, et al. Step counting and energy expenditure estimation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy elderly: accuracy of 2 motion sensors. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(2):261-7.
39. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med* 2008;102(8):1203-7.
40. Cavalheri V, Hill K, Donaria L, Camillo C, et al. Maximum voluntary ventilation is more strongly associated with energy expenditure during simple activities of daily living than measures of airflow obstruction or respiratory muscle strength in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2012;9(4):239-40.
41. Bourbeau J. Activities of life: the COPD patient. *COPD* 2009;6(3):192-200.
42. Kapella MC, Larson JL, Patel MK, et al. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2006;55(1):10-7.
43. Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(5):446-52.
44. Decramer M, Gosselink R, Troosters T. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10:417-23.
45. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(5):1040-55.
46. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273(5):402-7.
47. Hartman JE, Boezen HM, de Greef MH, Ten Hacken NH. Physical and psychosocial factors associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:2396-402.
48. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic

review. *Thorax* 2014;69(8):713-9

49. Marshall SJ, Jones DA, Ainsworth BE, et al. Race/ethnicity, social class, and leisure-time physical inactivity. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(1):44-51.

50. Martinez-Gonzalez MA, Varo JJ, Santos JL, et al. Prevalence of physical activity during leisure time in the European Union. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(7):1142-6.

51. Parks SE, Housemann RA, Brownson RC. Differential correlates of physical activity in urban and rural adults of various socioeconomic backgrounds in the United States. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(1):29-35.

52. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med* 2009;103(3):421-6.

53. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms 'sedentary' and 'sedentary behaviours'. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2012;37:540–2.

54. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:972–7.

55. Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers JW. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir. Res.* 2011;12:33.

56. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015;162:123–32

57. Vogiatzis I, Simões DCM, Stratakos G, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. *Eur Respir J* 2010;36(2):301–10.

58. Gurgun A, Deniz S, Argin M, et.al, Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, randomized and controlled study. *Respirology* 2013;18(3):495-500.

59. Shepherd A. The nutritional management of COPD: an overview. *Br. J. Nurs.* 2010;19(9):559–62.

60. Landbo C, Prescott EVA, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Clin. Nutr.* 1999;160(6):1856-61.
61. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et.al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6):809-13.
62. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *American Review of Respiratory Disease* 1992;146(4):935-40.
63. Gosselink R, Troosters T and Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):976-980.
64. Sznajder J, Barreiro E. Epigenetic regulation of muscle phenotype and adaptation: a potential role in COPD muscle dysfunction. *J Appl Physiol* 2013; 114(9): 1263-72.
65. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):629-34.
66. Man WD, Hopkinson NS, Harraf F, et al. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(9):718–22.
67. Man W, Soliman M, Nikolettou D, et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58(8):665-9.
68. Mathur S, Takai KP, Macintyre DL, et al. Estimation of thigh muscle mass with magnetic resonance imaging in older adults and people with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther.* 2008;88(2):219–30.
69. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax.* 2009;64(5):418–23.
70. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, et al. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2007;62(11):944–9.
71. Whittom F, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(10):1467–74.

72. Jobin J, Maltais F, Doyon JF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil.* 1998;18(6):432–7.
73. Maltais F, Simard AA, Simard C, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):288–93.
74. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1573–80.
75. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10(2):417–23.
76. Serres I, Gautier V, Varray A, et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998;113(4):900–5.
77. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):976–80.
78. Engelen MP, Schols AM, Does JD, et al. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(3):733–8.
79. Troosters T, Probst VS, Crul T et al. Resistance Training Prevents Deterioration in Quadriceps Muscle Function During Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1072–7.
80. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62(2):115–20.
81. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations: Epidemiology. *Thorax* 2006;61:164–8.
82. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356(22):775–89.
83. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(9):1543–54.
84. Hurst JR, Vestbo JMD, Anzueto A, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363(16):1128–38.

85. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96
86. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
87. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(3):S1-S238.
88. Silva GPF, Morano MTAP, Viana CMS, Magalhães CBA, Pereira EDB. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4)
89. Van Der Molen T, Willense BWM, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the clinical COPD questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;28:1-13.
90. Kocks JWH, Tuinega MG, Uil SM, et al. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006;7(7):62-9.
91. Moreira GL, Pitta FO, Ramos D, et al. Versão em português do Chronic Respiratory Questionnaire: estudo da validade e reprodutibilidade. *J Bras Pneumol* 2009;35(8):737-44.
92. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2008;34(12):1008-18.
93. Remoortel HV, Raste Y, Louvaris Z, et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PLoSone* 2012;7(6):1-11.
94. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
95. Trost SG, McIver KL, Pate RR. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(11):531-43.
96. Sasaki JE, John D, Freedson PS. Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *J Sci Med Sport* 2011;14(5):411-6.

97. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:1251-5.
98. Hogrel J-Y, Payan C, Ollivier G. Development of a French Isometric Strength Normative Database for Adults Using Quantitative Muscle Testing. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1289-97
99. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics. 1988; p. 177
100. Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, et al. Human body composition. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics Books. 2005; p. 79-88.
101. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):889-96.
102. Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6):963-9.
103. McDonald MN, Diaz AA, Rutten E, et al. Chest computed tomography-derived low fat-free mass index and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2017;14:50(6).
104. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9:597-611.
105. Mesquita R, Spina G, Pitta F, et al. Physical activity patterns and clusters in 1001 patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2017;14(3):256-269.
106. Watz H, Pitta F, Carolyn L, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPfD. *Eur Respir J*. 2014;44:1521-37.
107. Duenas-Espín I, Demeyer H, Gimeno-Santos H, et al. Depression symptoms reduce physical activity in COPD patients: a prospective multicenter study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1287-95.
108. Depew Z, Novotny P, Benzo R. How many steps are enough to avoid severe physical inactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2012;16(6):1026-7.

109. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1435–45.
110. Waschki B, Spruit MA, Watz H, et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med.* 2012;106:522-30.
111. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:1115-22.
112. Andersson M, Slinde F, Grönberg A, Svantesson U, Janson C, Emtner M. Physical activity level and its clinical correlates in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2013;14(1):128. 9921-14-128
113. Miravittles M, Cantoni J, Naberan K et al. Factors associated with a low level of physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2014;192:259-65.
114. Waschki B, Spruit MA, Watz H, et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med.* 2012;106:22-530.
115. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Montgomery S, Ställberg B. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2012;7:833-842.
116. Zhou Z, Zhou A, Zhao Y, et al. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. *Respirology.* 2017 Feb;22(2):251-262
117. Howard C1, Hallas CN, Wray J, Carby M. The relationship between illness perceptions and panic in chronic obstructive pulmonary disease. *Behav Res Ther.* 2009 Jan;47(1):71-6
118. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925–31.
119. Smith MC; Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;27(9):871-88.

120. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker EW, et al. Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. *Respir Med*. 2001;95(6):496–504.
121. Putcha N, Puhan MA, Hansel NN, Drummond MB, Boyd CM. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. *COPD* 2013;10(3):324–32.
122. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MT, Schnohr P, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *European Respiratory Journal* 2014;44(5):1199–209.
123. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171–8.
124. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.

Anexos

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: Identificação de fenótipos em indivíduos com DPOC: influência do nível de atividade física na vida diária, composição corporal e disfunção muscular esquelética

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho

As informações contidas nesta folha, fornecidas por CELSO RICARDO FERNANDES DE CARVALHO têm por objetivo firmar acordo escrito com o voluntário para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos aos quais foi submetido.

1) *Natureza da pesquisa:* Você é convidado a participar desta pesquisa, que tem como finalidade avaliar a funcionalidade de indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica e qual o seu impacto sobre as manifestações da doença.

2) *Participantes da pesquisa:* Foram avaliados 300 voluntários de 2 centros de estudos e pesquisa: Ambulatório de Doenças Obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e Ambulatório de Doenças Obstrutivas do Departamento de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo.

3) *Envolvimento na pesquisa:* Ao participar deste estudo você permitirá que o pesquisador Celso Ricardo Fernandes de Carvalho realize uma entrevista inicial e que estude a sua função pulmonar, controle clínico da DPOC, qualidade de vida, nível de atividade física na vida diária, composição corporal e força muscular das mãos e das pernas. Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para você. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone da pesquisadora do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

4) *Sobre as coletas:* Os dias de coletas foram marcadas com antecedência. No início as avaliações foram realizadas em dois dias e após 3, 6, 9 e 12 meses você deverá comparecer ao seu respectivo centro para realizar uma entrevista para o acompanhamento da DPOC.

5) *Protocolo experimental:* Ao participar deste estudo você deverá permitir que seja realizada uma entrevista de avaliação inicial para obtenção de dados de identificação e presença de doenças associadas. Você também deverá realizar um teste de sopro que avalia a sua função pulmonar e ainda deverá responder alguns questionários sobre a situação clínica da doença, sua qualidade de vida e sua falta de ar. Para avaliar o seu nível de atividade física você deverá permanecer com um aparelho pequeno e leve em sua cintura durante sete dias, tirando-o apenas para tomar banho, realizar atividades na água e dormir. Para a avaliação da sua composição corporal você foi pesado em uma balança e terá a sua altura mensurada, com estes dados foi calculado o seu índice de massa corporal (IMC). Ainda para a avaliação da composição corporal você realizará um teste chamado bioimpedância, neste teste você deverá permanecer em pé em um aparelho parecido com uma balança. Para avaliação da sua força muscular periférica você deverá

segurar e apertar com as mãos um aparelho que medirá a sua força muscular das mãos. Para avaliar a força muscular de suas pernas foi fixada uma faixa em sua perna e você deverá esticar o joelho. Você poderá fazer qualquer pergunta em relação aos procedimentos e outros assuntos relacionados a esta pesquisa.

6) *Riscos e desconforto*: Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. Os procedimentos utilizados não oferecem desconfortos ou riscos a sua pessoa.

7) *Confidencialidade*: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Seus dados foram identificados com um código, e não com seu nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

8) *Benefícios*: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo forneça informações importantes sobre a situação de sua saúde. No futuro, essas informações poderão ser usadas em benefício de outras pesquisas elucidando melhor este tema.

9) *Pagamento*: Você não terá nenhum tipo de despesa por participar desta pesquisa, bem como nada foi pago por sua participação.

10) *Liberdade de recusar ou retirar o consentimento*: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizações.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____ após a leitura e compreensão destas informações, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi copia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Presidente Prudente, ____/____/____

Telefone para contato: _____

Assinatura do Voluntário: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Contato: Profº Dr.º Celso Ricardo Fernandes de Carvalho – email: cscarval@usp.br

ANEXO B – Ficha de Avaliação Inicial

Data: ____/____/____

Nome: _____ Idade: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Gênero: () Masculino () Feminino

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____

Profissão: _____ Telefone para contato: _____

Mora sozinho? () Sim () Não

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

É fumante? () Sim () Não

Idade que começou a fumar: _____ anos

Fuma: _____ cig/dia anos/maço: _____

Já foi fumante? () Sim () Não

Há quanto tempo parou de fumar? _____

Comorbidades:

Asma ou outra doença pulmonar	☐ Sim	☐ Não	
Artrose/ Artrite	☐ Sim	☐ Não	
Doença do coração	☐ Sim	☐ Não	
Pressão Alta	☐ Sim	☐ Não	
Diabetes	☐ Sim	☐ Não	
Osteoporose	☐ Sim	☐ Não	
Problema de tireóide (qual?)	☐ Sim	☐ Não	
Problema vascular (qual?)	☐ Sim	☐ Não	
Alergia (a quê?)	☐ Sim	☐ Não	
Doença cardíaca na família (qual?)	☐ Sim	☐ Não	
Depressão	☐ Sim	☐ Não	

Medicações que faz uso: _____

Dosagem: _____

Posologia: _____

Há quanto tempo utiliza essa medicação? _____

Necessitou de atendimento médico nas últimas 6 semanas devido a sua doença respiratória?

(☐) Sim (☐) Não

Ficou hospitalizado nas últimas 6 semanas devido a sua doença respiratória?

(☐) Sim (☐) Não

ANEXO C – Questionário para o controle clínico da DPOC (CCQ)

Questionário Clínico sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Por Favor, faça um “X” no número da resposta que melhor descreve como você se sentiu durante a última semana. (Faça um “X” em apenas uma resposta por pergunta.)							
Em média, durante a última semana com que frequência você:	Nenhum a vez	Quase nunca	Poucas vezes	Algumas vezes	Muitas vezes	Na maioria das vezes	Quase o tempo todo
1. Sentiu falta de ar quando em repouso?	0	1	2	3	4	5	6
2. Sentiu falta de ar ao fazer qualquer atividade física?	0	1	2	3	4	5	6
3. Ficou preocupado/a com a possibilidade de pegar um resfriado ou que sua respiração piorasse?	0	1	2	3	4	5	6
4. Se sentiu deprimido/a (para baixo) por causa de seus problemas de respiração?	0	1	2	3	4	5	6
De modo geral, durante a última semana , com que frequência:							
5. Você tossiu?	0	1	2	3	4	5	6
6. Você teve catarro?	0	1	2	3	4	5	6
Em média durante a última semana , o quanto você se sentiu limitado/a ao fazer as atividades abaixo por causa de seus problemas de respiração:	Nem um pouco limitado/a	Muito pouco limitado/a	Pouco limitado/a	Moderada-mente limitado/a	Muito limitado/a	Extrema-mente limitado/a	Totalmente limitado/a ou fui incapaz de fazer estas atividades
7. Atividades físicas cansativas (como subir escadas, se apressar, praticar esportes)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Atividades físicas moderadas (como andar, fazer tarefas domésticas, fazer pequenos concertos domésticos, carregar coisas)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Atividades do dia-a-dia em casa (como se vestir, tomar banho)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Atividades sociais (como conversar, estar com crianças, visitar amigos ou parentes)?	0	1	2	3	4	5	6

ANEXO D – Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)

PACIENTE _____ DATA __/__/__

O questionário começa elucidando as cinco principais atividades nas quais o paciente experimente dispnéia durante as atividades de seu dia a dia.

Antes de iniciar solicito permissão para tratar o(a) Sr.(a) mais informalmente neste questionário.

Eu gostaria que você pensasse nas atividades das **últimas duas semanas** que fizeram você sentir falta de ar. Devem ser atividades que você realiza frequentemente e que são importantes na sua vida diária.

1. Por favor cite todas as atividades, as quais você tenha feito nas últimas duas semanas que fizeram você sentir falta de ar.

(Separe as fichas com as relativas às atividades mencionadas. Se alguma atividade não tiver ficha escreva-a com suas próprias palavras numa ficha em branco)

Você pode lembrar de outra atividade que você tenha feito nas **últimas duas semanas** e que lhe causaram falta de ar? *(Pergunte antes de entrar no item 2)*

2. Agora eu vou mostrar uma lista de outras atividades que fazem pessoas com problemas pulmonares sentirem falta de ar. Eu vou fazer uma pausa longa o suficiente após cada item, para que você me diga se tem sentido falta de ar durante a realização destas atividades, durante as últimas duas semanas. Caso você não tenha feito esta atividade durante as últimas duas semanas responda apenas **não**. As atividades são:

(Leia e mostre as demais fichas. Para cada ficha de um intervalo para que o entrevistado possa indicar se sentiu falta de ar ou não, nas duas últimas semanas. Agora coloque sobre a mesa as fichas que causaram falta de ar no paciente, esconda as demais. Se mais de cinco fichas foram escolhidas, o paciente terá de selecionar as cinco atividades mais importantes para o seu dia a dia.)

3. Dos itens que você escolheu quais os mais importantes no seu dia a dia? Eu gostaria que você me mostrasse qual é o mais importante. *(Separe este item e proceda assim até obter os cinco mais importantes.)*

Vamos rever se estas foram as causas de falta de ar mais importantes nestas últimas duas semanas e vamos colocar em ordem de importância para o seu dia a dia. *(Anotar o resultado obtido em ordem de importância na tabela ao lado)*

CAUSAS DE FALTA DE AR - NAS DUAS ÚLTIMAS SEMANAS

ordem	Causas de falta de ar	1	2	3	4	5	6
1							
2							
3							
4							
5							

4. Eu gostaria que você descrevesse o quanto de falta de ar você tem sentido nas últimas duas semanas enquanto estava realizando cada umas destas cinco atividades. Olhe este **CARTÃO VERDE**. *PAUSA - leia as sete opções.*

Por favor indique só o número correspondente ao quanto de falta de ar você sofreu somente durante as últimas duas semanas nesta atividade. *(Entrevistador mostra só uma ficha das cinco de cada vez . Repete o processo até todas as cinco fichas obterem nota. Os escores são anotados na tabela acima.)*

Agora vamos fazer 15 perguntas que você responderá baseada neste **CARTÃO AZUL**. *PAUSA - leia as sete opções.*

Por favor indique só o número da resposta e lembre-se de ser o mais sincero possível.

1. Nas últimas duas semanas, quanto tempo você se sentiu frustrado ou impaciente?
2. Quando teve dificuldade para respirar, quanto tempo você sentiu pânico ou medo nestas duas últimas semanas ?
3. E quanto a fadiga? Quanto tempo sentiu cansaço nas últimas duas semanas?
4. Quanto tempo você se sentiu envergonhado por causa da sua tosse ou respiração forte nestas duas semanas ?
5. Nas últimas duas semanas quanto tempo você se sentiu forte e confiante de que poderia conviver com a sua doença ?
6. Quanto tempo você teve energia e disposição nas últimas duas semanas?
7. Quanto tempo você se sentiu perturbado, preocupado ou deprimido nas últimas duas semanas?
8. Quanto tempo você sentiu que tinha o controle completo do seu problema de falta de ar e cansaço?
9. Quanto tempo, durante as últimas duas semanas, você se sentiu relaxado e livre de tensões?
10. Durante quanto tempo você se sentiu devagar, lento e com moleza ?
11. Nas últimas duas semanas, quanto tempo você se sentiu desencorajado e no “fundo do poço”?
12. Nas duas últimas semanas, quanto tempo você se sentiu exausto ou vagaroso ?
13. Quanto você sentiu feliz e satisfeito com sua vida pessoal nestas últimas duas semanas?
14. Por quanto tempo, durante as últimas duas semanas, você se sentiu perturbado ou assustado quando teve dificuldades para respirar?
15. Em geral, quanto tempo, durante as duas últimas semanas, você se sentiu preso, tenso ou fechado em si mesmo?

Respostas das questões (1 a 15) baseadas na FICHA AZUL

Questão	1	2	3	4	5	6	7	Índice
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								

1 - FALTA DE AR INSUPORTÁVEL

2 - MUITA FALTA DE AR

3 - EPISÓDIOS DE FALTA DE AR

4 - FALTA DE AR MODERADA

5 - POUCA FALTA DE AR

6 - FALTA DE AR BEM LEVE

7 - NENHUMA FALTA DE AR

1 - SEMPRE - O TEMPO TODO

2 - QUASE O TEMPO TODO

3 - A MAIOR PARTE DO TEMPO

4 - METADE DO TEMPO

5 - POUCAS VEZES

6 - RARAMENTE

7 - NUNCA

1. EXTREMAMENTE CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
2. MUITO CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
3. BASTANTE CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
4. MODERADAMENTE CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
5. UM POUCO CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
6. MUITO POUCO CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
7. NEM UM POUCO CANSADO/A	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
1. NENHUMA VEZ	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
2. POUCAS VEZES	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
3. ALGUMAS VEZES	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
4. MUITAS VEZES	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
5. NA MAIORIA DAS VEZES	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
6. QUASE O TEMPO TODO	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
7. O TEMPO TODO	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
1. NENHUMA ENERGIA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
2. POUCA ENERGIA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
3. ALGUMA ENERGIA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
4. ENERGIA MODERADA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
5. BASTANTE ENERGIA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
6. MUITA ENERGIA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
7. CHEIO/A DE ENERGIA	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>

1. MUITO INSATISFEITO/A, INFELIZ NA MAIOR PARTE DO TEMPO	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
2. BASTANTE INSATISFEITO/A, INFELIZ	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
3. RELATIVAMENTE INSATISFEITO/A, INFELIZ	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
4. BASTANTE SATISFEITO/A, CONTENTE	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
5. FELIZ NA MAIOR PARTE DO TEMPO	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
6. MUITO FELIZ NA MAIOR PARTE DO TEMPO	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
7. EXTREMAMENTE FELIZ, NÃO PODERIA ESTAR MAIS SATISFEITO/A OU CONTENTE	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>

ANEXO E - Escala modificada de dispneia do Medical Research Council (MRC):

- 0. Dispneia a exercícios intensos. (0)
- 1. Dispneia andando rápido no plano ou subindo aclives leves. (1)
- 2. Andar mais lentamente que pessoas da mesma idade devido à dispneia ou parar para respirar andando normalmente no plano. (2)
- 3. Parar para respirar após caminhar 90 metros ou alguns minutos no plano. (3)
- 4. Não sair de casa devido à dispneia. (4)

ANEXO F – Questionário para Follow-up

Data: ____/____/____

Nome: _____

1. Nos meses (especificar os últimos 3 meses) você teve alguma doença diagnosticada?

(☐) Sim (☐) Não

Qual? _____

2. Nos meses (especificar os últimos 3 meses) a sua medicação para a doença respiratória foi trocada?

(☐) Sim (☐) Não

Se a resposta para a questão 2 for sim:

Qual a nova medicação utilizada? _____

Dosagem: _____

Posologia: _____

Se a resposta para a questão 2 for não:

Nos meses (especificar os últimos 3 meses) a sua medicação para a doença respiratória teve a dose alterada pelo médico?

(☐) Sim (☐) Não

Qual a nova dosagem? _____

Qual a nova posologia? _____

3. Nos meses (especificar os últimos 3 meses) foi adicionada alguma nova medicação para a sua doença respiratória?

(☐) Sim (☐) Não

Se a resposta para a questão 3 for sim:

Qual a nova medicação adicionada? _____

Dosagem: _____

Posologia: _____

4. Nos meses (especificar os últimos 3 meses) você apresentou piora clínica da doença que o fez procurar algum serviço de atendimento emergencial (Exemplo: pronto socorro)?

(☐) Sim (☐) Não

Se a resposta para a questão 3 for sim:

Quantas vezes? _____

Ficou hospitalizado? _____

Quantas vezes foi hospitalizado? _____

Quantos dias permaneceu hospitalizado? _____