



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA CLÁUDIA CARDOSO QUEIRÓS HENRIQUES DA
SILVA**

***COMPORTAMENTO CLÍNICO E
FUNCIONAL NA DPOC***

O novo paradigma

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO
DOUTORA SARA ELIZABETE MARTA OLIVEIRA SILVA FREITAS**

MARÇO/2013

***COMPORTAMENTO CLÍNICO E
FUNCIONAL NA DPOC***

O novo paradigma

ARTIGO DE REVISÃO

COMPORTAMENTO CLÍNICO E FUNCIONAL NA DPOC

O novo paradigma

Ana Cláudia Cardoso Queirós Henriques da Silva ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Ana Cláudia Cardoso Queirós Henriques da Silva

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Manuel Henriques Alvega, lote 5, 2490-799 Ourém, Portugal

E-mail: smisbugs@hotmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

I. INTRODUÇÃO 9

II. MATERIAIS E MÉTODOS 12

III. DESENVOLVIMENTO

1. O estudo funcional respiratório na DPOC 13

2. A necessidade de uma avaliação mais ampla da DPOC 15

3. Sintomatologia 17

3.1. A relação entre estado de saúde e função pulmonar 17

3.2. A importância da avaliação do estado de saúde 20

3.3. A dispneia como determinante de estado de saúde 21

3.4. Questionários de sintomas e estado de saúde 23

4. Risco de exacerbações 29

4.1. O impacto das exacerbações 29

4.2. A identificação dos doentes com risco acrescido de exacerbações 32

5. Comorbilidades 37

6. Avaliação clínica combinada 40

IV. CONCLUSÃO 46

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 47

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

BODE – *Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*

CAT – *COPD Assessment Test*

CCQ – *Clinical COPD Questionnaire*

COPD – *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

CVF – capacidade vital forçada

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECLIPSE – *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*

FEV₁ – *forced expiratory volume in 1 second*

Fig. - figura

GOLD – *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*

ISOLDE – *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe*

mMRC – *Modified Medical Research Council*

SGRQ – *St. George Respiratory Questionnaire*

TORCH – *Towards a Revolution in COPD Health*

VEMS – volume expiratório máximo no 1º segundo

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença heterogénea e multifactorial muito prevalente com manifestações pulmonares e sistémicas, que tem sido tradicionalmente avaliada de acordo com parâmetros espirométricos. As novas *guidelines* GOLD publicadas em 2011 introduzem alterações significativas quanto à abordagem da DPOC, tendo sido proposta uma nova classificação da gravidade que assenta na avaliação combinada da função pulmonar, sintomatologia, história de exacerbações e comorbilidades. Este estudo propõe-se assim a analisar a relevância da alteração da classificação da gravidade da DPOC, aferindo a relação existente entre o comportamento clínico e funcional nesta doença.

Apesar de a função pulmonar constituir um marcador essencial para o diagnóstico e avaliação da DPOC, a análise unidimensional do VEMS não reflecte a complexidade da DPOC, registando fraca relação com a sintomatologia, qualidade de vida relacionada com a saúde, exacerbações e comorbilidades. De facto, doentes com o mesmo grau de limitação do fluxo aéreo podem registar uma heterogeneidade de manifestações clínicas, frequência de exacerbações e comorbilidades. O novo sistema de categorização multidimensional GOLD 2011 permite então uma optimização da avaliação da DPOC e uma adaptação das recomendações terapêuticas a um contexto mais personalizado, enfatizando a importância da avaliação da sintomatologia, risco de exacerbações (função pulmonar e história de exacerbações) e comorbilidades.

A nova classificação GOLD representa um inegável avanço e uma mudança de paradigma. Todavia, é fundamentada em construções teóricas e observacionais recentes que carecem de validação e as suas implicações práticas são ainda largamente desconhecidas.

Assim, esforços devem ser feitos no sentido de validar e eventualmente reestruturar este sistema de categorização através de ensaios clínicos prospectivos.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, GOLD, classificação, avaliação, gravidade

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a very prevalent heterogeneous and multifactorial disease with pulmonary and systemic manifestations that has been traditionally evaluated according to spirometric parameters. The new guidelines GOLD published in 2011 introduce significant changes related to the management of COPD and a new severity classification has been proposed, which is based on the combined assessment of lung function, symptoms, exacerbation history and comorbidities. Thus, the aim of this study was to analyze the relevancy of the changes in COPD severity classification and the relation between clinical and functional behavior in this disease.

Although lung function represents an essential marker for the diagnosis and evaluation of COPD, the unidimensional analysis of FEV₁ does not reflect the complexity of COPD, showing poor relation with symptoms, health related quality of life, exacerbations and comorbidities. The new GOLD multidimensional categorization system allows an optimization of the assessment of COPD and an adaptation of the therapeutic recommendations to a more personalized context, emphasizing the importance of the assessment of symptoms, exacerbation risk (lung function and exacerbation history) and comorbidities.

Therefore, the new GOLD classification represents an undeniable advance and a change of paradigm. However, it is based on theoretical and observational theories that need validation and the practical implications are still largely unknown. As a result, efforts should be made in order to validate and eventually restructure this categorization system through prospective clinical trials.

KEYWORDS: COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD, classification, assessment, severity

I. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma condição crónica e complexa, caracterizada por um declínio acelerado e irreversível da função pulmonar e por exacerbações.¹ A limitação progressiva do fluxo aéreo resulta da inflamação e remodelação das vias aéreas e está frequentemente associada a sintomas, tais como dispneia, intolerância ao exercício, tosse e produção de expectoração. O factor de risco mais bem estabelecido para a DPOC é a exposição ao fumo de tabaco, embora outros factores incluam a poluição dentro de casa, exposição ocupacional a poeiras, gases ou fumos e influências genéticas.¹

Sabe-se que aproximadamente 210 milhões de pessoas têm DPOC a nível mundial apesar do elevado número de casos não diagnosticados.² A prevalência da DPOC tem vindo a aumentar nas últimas décadas^{1,2} e a *Global Burden of Disease Study* estimou que, em 2030, esta doença constituirá a 4ª principal causa de morte e a 7ª principal causa de incapacidade a nível mundial.³

A DPOC tem vindo progressivamente a ser reconhecida como um desafio major de saúde pública.^{4,5} Constitui uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial,⁶ o que resulta num impacto substancial e crescente a nível socioeconómico.³ Este impacto traduz-se em termos de custos directos associados à utilização de recursos de saúde e custos indirectos devido à perda de produtividade resultante da doença, incapacidade e morte prematura.⁷ Na União Europeia, estima-se que os custos directos em doenças respiratórias constituem 6% dos custos totais em cuidados de saúde, com a DPOC contando cerca de 56% destes custos em doenças respiratórias.⁸

As *guidelines* da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* são orientações reconhecidas internacionalmente para a DPOC. Dez anos após a publicação da

primeira estratégia GOLD (*Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD*),⁹ a nova revisão¹ publicada *online* em Dezembro de 2011 e a sua mais recente actualização¹⁰ de Fevereiro de 2013 representam a evolução de uma série de recomendações baseadas na melhor evidência científica disponível para o diagnóstico e tratamento da DPOC, apresentando alterações significativas, principalmente no que respeita à abordagem diagnóstica, avaliação clínica e planeamento terapêutico da DPOC.

O diagnóstico de DPOC deve ser suspeitado com base na clínica e na história de exposição a factores de risco. No entanto, o estudo funcional ventilatório passou a ser considerado fundamental no diagnóstico de DPOC, que necessita sempre de confirmação espirométrica.

Os objectivos do tratamento da DPOC foram sumarizados em dois pontos principais: o alívio da sintomatologia do doente e a redução do risco de complicações (progressão da doença, exacerbações e mortalidade).

Uma das alterações mais significativas nas *guidelines* GOLD 2011¹ prende-se na avaliação da gravidade da DPOC. As edições de 2001⁹ e 2007¹¹ propunham uma avaliação com base no estudo funcional respiratório representado pelo volume expiratório forçado em 1 segundo (VEMS). Esta nova edição estabelece um novo modelo de classificação da gravidade da DPOC, que inclui avaliação por espirometria, abrangendo ainda a história de exacerbações do doente bem como o espectro de manifestações clínicas. Os objectivos desta avaliação da DPOC são determinar a gravidade da doença, o seu impacto na qualidade de vida do doente e o risco de complicações (exacerbações, admissões hospitalares ou morte) de forma a orientar a terapêutica¹ e estabelecer um prognóstico, bem como uniformizar ensaios clínicos e estudos epidemiológicos.

Contudo, sendo que este novo modelo de avaliação da DPOC foi recentemente introduzido, urge o desenvolvimento de estudos que analisem o fundamento e pertinência desta alteração e as consequências da sua implementação. Este estudo propõe-se assim a analisar a relevância da alteração da classificação da gravidade da DPOC, aferindo a relação existente entre o comportamento clínico e funcional nesta doença.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica qualitativa e randomizada entre os meses de Setembro de 2012 e Fevereiro de 2013. A maioria dos artigos foi acedida através da base de dados B-On e através dos *websites* de revistas científicas e especializadas em doenças respiratórias. Alguns artigos com mais difícil acessibilidade foram adquiridos através de requerimento ao departamento de documentação da Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra, tendo sido prontamente cedidos.

Após análise de uma totalidade de 183 publicações, foram seleccionadas 100 (57 artigos científicos, 28 artigos de revisão, 2 editoriais, 3 comunicações orais e 10 outras publicações). Esta selecção foi feita de acordo com a revisão proposta e de acordo com relevância e pertinência dos estudos.

III. DESENVOLVIMENTO

1. O ESTUDO FUNCIONAL RESPIRATÓRIO NA DPOC

A DPOC é caracterizada por um declínio acelerado e cumulativo da função pulmonar ao longo de muitos anos.¹² Deste modo, a função pulmonar tem sido tradicionalmente usada para indicar a progressão da DPOC, tendo sido mesmo considerada o marcador isolado mais importante para determinar a gravidade da doença e o algoritmo de tratamento.¹³ De facto, um dos grandes pontos fortes da estratégia GOLD original⁹ foi a proposta simples e intuitiva da classificação da gravidade da DPOC com base exclusivamente em parâmetros objectivos obtidos por espirometria. Assim, as novas *guidelines* GOLD 2011¹ recomendam que se mantenha a avaliação espirométrica da função ventilatória como uma etapa de inquestionável importância no diagnóstico da DPOC, assim como na classificação da gravidade.

A espirometria é essencial para o diagnóstico da doença no contexto clínico, sendo que uma razão volume expiratório máximo no 1º segundo/capacidade vital forçada (VEMS/CVF) < 0.70 confirma a presença de limitação persistente do fluxo aéreo e, assim, de DPOC.¹ Posteriormente, através da percentagem de VEMS esperada são identificados quatro graus GOLD de gravidade de limitação do fluxo aéreo.¹ (**Quadro 1**)

Quadro 1 - Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC - baseada no VEMS pós-broncodilatador (GOLD 2011¹)

Em doentes com VEMS/CVF < 0.70:		
GOLD 1:	Ligeira	VEMS ≥ 80% esperado
GOLD 2:	Moderada	50% ≤ VEMS < 80% esperado
GOLD 3:	Grave	30% ≤ VEMS < 50% esperado
GOLD 4:	Muito grave	VEMS < 30% esperado

Em 1977, Fletcher e Peto¹⁴ reportaram uma forte correlação entre sobrevida e limitação da função pulmonar representada por VEMS. Posteriormente, outros investigadores¹⁵ descreveram um aumento progressivo do risco de mortalidade com o declínio de VEMS, ocorrendo um ponto de aumento pronunciado do risco quando o nível de VEMS é inferior a 50% do valor esperado. Apesar ter o VEMS sido considerado o melhor determinante individual de risco de mortalidade,¹⁶ o seu valor preditivo parece ser fraco quando este é superior a 50% do esperado.¹⁷ Outro estudo¹⁸ confirmou uma correlação estatisticamente significativa mas fraca a moderada entre VEMS e mortalidade.

O VEMS parece não registar ainda boa correlação com outros parâmetros clinicamente importantes na DPOC, tais como dispneia, qualidade de vida, tolerância ao exercício ou exacerbações.¹²

Além disso, sendo que na DPOC o valor de VEMS pós-broncodilatação é por definição largamente irreversível, avaliar a eficácia da terapêutica com base neste parâmetro constitui um paradoxo.¹⁹ A dificuldade de alterar a taxa de declínio da função pulmonar representa ainda um problema em ensaios clínicos que seleccionam doentes que não respondem a broncodilatadores, apesar muitos estudos focarem este parâmetro fisiológico.¹⁷

2. A NECESSIDADE DE UMA AVALIAÇÃO MAIS AMPLA DA DPOC

Actualmente considera-se a DPOC como uma doença complexa, heterogénea e multifactorial com manifestações clínicas, funcionais e sistémicas altamente variáveis entre doentes com o mesmo grau de limitação da função pulmonar.²⁰

As estratégias GOLD 2001⁹ e 2007¹¹ baseavam a avaliação da gravidade da DPOC em parâmetros espirométricos apesar de referirem que a classificação proposta deveria ser encarada como um instrumento educacional e uma orientação geral para abordagem da doença, considerando que a selecção do tratamento deve ser predominantemente determinada pela apresentação clínica e sintomatologia do doente. De facto, as prévias *guidelines* GOLD^{9,11} sempre reconheceram a particular importância da avaliação da sintomatologia e incluíam como objectivos do tratamento o alívio sintomático, a melhoria da tolerância ao exercício e da qualidade de vida, a prevenção de exacerbações e a redução da mortalidade. Contudo, paradoxalmente, as recomendações terapêuticas não reflectiam estas considerações, sendo orientadas pelo VEMS. Urgia, deste modo, o surgimento de uma solução revolucionadora.

Apesar de constituir um marcador crucial, o VEMS reflecte uma única variável biológica – a função pulmonar. Inúmeros investigadores¹⁷⁻²⁵ realçaram que o VEMS representa de forma incompleta a complexidade das consequências clínicas da DPOC e questionaram o seu uso como melhor parâmetro individual de avaliação, assinalando a necessidade de uma melhor caracterização e avaliação sistemática dos doentes com DPOC. Celli¹⁹ e Huib²⁶ apontaram a necessidade de um sistema de estadiamento mais amplo que permitisse uma melhor categorização da população heterogénea de doentes com DPOC. Além disso, o VEMS carece de medidas adicionais de modo a avaliar correctamente o benefício clínico de agentes terapêuticos.¹³

Assim, na tentativa de contornar as limitações do VEMS, têm sido propostos vários instrumentos multidimensionais para avaliar a gravidade da DPOC, indicar o prognóstico e orientar o tratamento. Com base na evidência crescente que sugere que a mortalidade se associa a uma multiplicidade de factores,²⁷ Celli e colaboradores²² desenvolveram o índice BODE que combina informação de quatro variáveis: índice de massa corporal (B de *Body-mass index*), grau de obstrução do fluxo aéreo (O de *airflow Obstruction* – VEMS), dispneia (D de *Dyspnea* – escala mMRC ou *Modified Medical Research Council*) e capacidade de exercício (E de *Exercise capacity* – prova da marcha de seis minutos). Este instrumento provou ser um melhor indicador de risco de mortalidade do que qualquer um dos seus componentes isolados.²² Uma vez que doentes com VEMS semelhantes podem representar diferentes fenótipos subjacentes,²³ uma estratégia alternativa reside na identificação de fenótipos de doentes com DPOC que permitam classificar os doentes em subgrupos com prognóstico e indicações terapêuticas distintas para fins clínicos ou de investigação. Têm sido sugeridos fenótipos distintos de doentes com base nas manifestações clínicas ou fisiológicas, na caracterização radiológica e na presença de exacerbações ou comorbilidades.^{23,28} Contudo, a etapa mais decisiva no sentido de uma abordagem multidimensional da DPOC foi a recente estratégia proposta nas *guidelines* GOLD 2011,¹ que recomenda que os seguintes aspectos da doença devem ser considerados separadamente: sintomatologia, risco de exacerbações e comorbilidades.

3. SINTOMATOLOGIA

Os doentes com DPOC são frequentemente sintomáticos, o que pode ter repercussões no seu estado de saúde.

Jones²⁹ enfatizou a importância de distinguir entre qualidade de vida e qualidade de vida relacionada com a saúde (estado de saúde). Enquanto a limitação da qualidade de vida reflecte o impacto da doença no doente, a medida do estado de saúde fornece uma quantificação estandardizada do impacto da doença.

Apesar de o estado de saúde ser provavelmente o aspecto mais importante da DPOC na perspectiva do doente³⁰ e de a melhoria sintomática e do estado de saúde serem dos principais objectivos das recomendações terapêuticas da DPOC nas *guidelines* GOLD de edições anteriores,^{9,11} o impacto da doença no doente não era contemplado na classificação da gravidade da doença. A sua avaliação era considerada um processo complexo, sendo praticamente relegada para o universo dos ensaios clínicos,³¹ circunstância que se alterou com a publicação das novas *guidelines* GOLD 2011,¹ onde passou a constituir uma etapa fundamental.

3.1. A relação entre estado de saúde e função pulmonar

Vários estudos já compararam o estado de saúde com o VEMS pós-broncodilatador. Um grupo de investigadores suecos³² observou uma forte correlação entre estado de saúde e limitação da função pulmonar. No entanto, de acordo com outros estudos,^{29,33-35} apesar de o VEMS se correlacionar estatisticamente com o estado de saúde, a correlação negativa é modesta e não linear e a deterioração do estado de saúde demonstra fraca relação com o declínio da função pulmonar (**Fig. 1**).

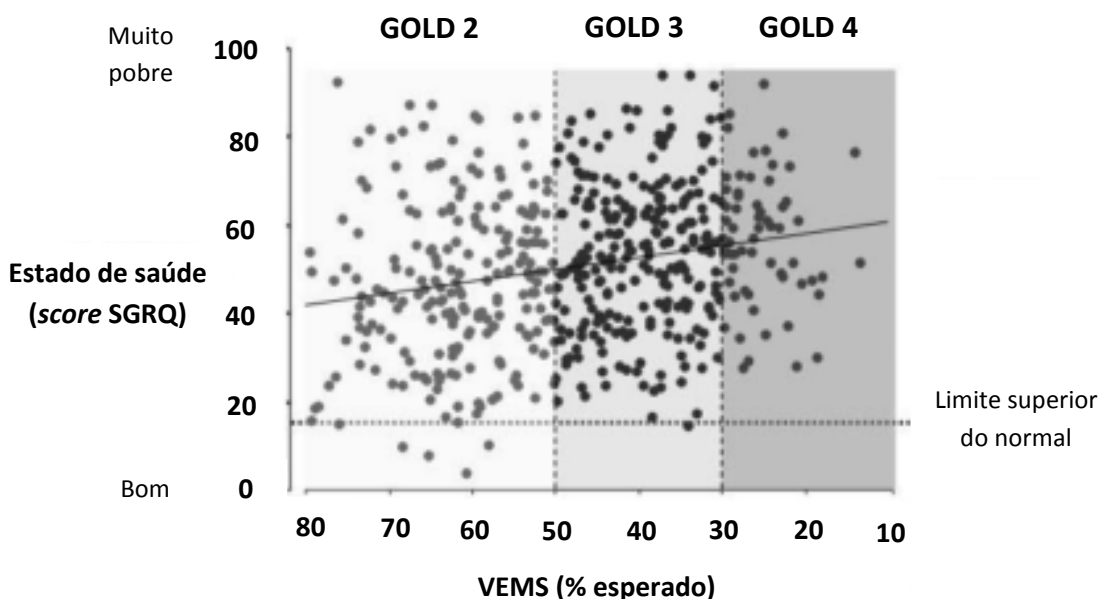


Figura 1 – Relação entre estado de saúde, VEMS pós-broncodilatador e a classificação espirométrica GOLD (adaptado de Jones²⁹ e GOLD 2011¹)

Um estudo recente³⁶ verificou uma deterioração do estado de saúde num período de três anos, bem como uma tendência a pior estado de saúde em doentes com maior limitação da função pulmonar. Contudo, não foram encontradas diferenças significativas quando os doentes com diferentes graus de limitação do fluxo aéreo foram comparados. Outra publicação recente de Jones e colaboradores³⁷ para o grupo TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) observou que a deterioração do estado de saúde parece ser mais rápida em doentes com limitação grave da função pulmonar. No entanto, apesar de ter registado diferenças estatisticamente significativas no estado de saúde entre diferentes graus de obstrução das vias aéreas, em cada grau os doentes exibiram uma heterogeneidade de *scores* de estado de saúde. Também em cada quartil de índice BODE²² parece haver uma grande variação quanto ao nível de estado de saúde,³⁴ o que pode constituir uma das limitações da sua utilização.

Um estudo³⁸ realizado na Suécia verificou que, apesar de o estadiamento da DPOC de acordo com o VEMS corresponder a diferenças significativas no estado de saúde, os padrões

de estado de saúde se sobrepõem forma marcada entre graus de limitação do fluxo aéreo. Demonstrou ainda que o estado de saúde dos doentes se mantém relativamente normal até o VEMS ter um declínio abaixo de 50% do valor esperado.³⁸ Assim, foi sugerido que a transição entre os actuais graus GOLD 2 e 3 de limitação do fluxo aéreo corresponde a um ponto dramático de declínio acelerado do estado de saúde,^{37,38} o que enfatiza a importância de prevenir a progressão da DPOC. Importa referir que parece não haver diferenças significativas entre outros graus consecutivos.³⁸ Um estudo de 2012³⁹ observou que o estado de saúde agrava com o aumento da gravidade espirométrica mas os *scores* de estado de saúde foram altamente variáveis em cada grau espirométrico, o que apoia informação anteriormente publicada por Agustí e colaboradores para o grupo ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*).²⁰ Isto revela que a função pulmonar não é boa indicadora de estado de saúde, não fornecendo a imagem real do bem-estar do doente.

De facto, as novas *guidelines* GOLD 2011¹ descrevem que em qualquer categoria espirométrica, os doentes podem ter estado de saúde relativamente bem ou mal preservado. Alguns doentes podem ter estado de saúde muito pobre apesar de limitação ligeira da função pulmonar, enquanto outros doentes com obstrução grave das vias aéreas podem ter pouco distúrbio na vida diária. Uma grande variação na deterioração do estado de saúde é observada em cada grau de VEMS, indicando que ambas as medidas clínicas e de estado de saúde devem ser consideradas na avaliação destes doentes.

Assim, a obstrução do fluxo aéreo contribui para uma minoria da variância explicada do estado de saúde, o que aliado à grande variabilidade inter-individual no estado de saúde em cada grau de limitação do fluxo aéreo, demonstra claramente que o estado de saúde não pode ser inferido a partir do grau de limitação do fluxo aéreo e deve ser sistematicamente avaliado em cada doente.³⁸

3.2. A importância da avaliação do estado de saúde

O estado de saúde reflecte ainda outros parâmetros clínicos importantes na DPOC. Segundo Jones,²⁹ o estado de saúde é um indicador de mortalidade independente da idade e do VEMS. Pobre estado de saúde está também associado a maior risco de exacerbações.^{40,41} Outros estudos^{42,43} consideram o estado de saúde como melhor indicador de admissão hospitalar e mortalidade do que o VEMS, indicando que doentes com pobre qualidade de vida têm maior risco hospitalização em todos os níveis de limitação fisiológica. A avaliação do estado de saúde pode ainda capturar o potencial impacto das comorbilidades e de factores psicossociais.^{39,44} Os sintomas depressivos, por exemplo, são muito frequentes em doentes com DPOC e têm forte associação com o estado de saúde.⁴⁴ Além disso, a avaliação da eficácia terapêutica não deve ser baseada exclusivamente na espirometria, requerendo avaliação de outros parâmetros clínicos relevantes, tais como o estado de saúde.⁴⁵ De facto, um agente terapêutico pode resultar numa melhoria do estado saúde ainda que curse com alteração nula no VEMS.⁴⁵ Mesmo na ausência de melhoria da função pulmonar, quando a qualidade de vida melhora, há diminuição da utilização de recursos de saúde com diminuição do número de consultas não programadas e hospitalizações.⁴² Em ensaios clínicos, a avaliação do estado de saúde pode fornecer informação da medida do benefício global a nível sintomático obtido com um específico tratamento.³³ O estado de saúde tem, assim, adquirido importância na avaliação da eficácia global da abordagem da doença e do sucesso das intervenções, mesmo quando não há melhoria fisiológica, tendo um impacto significativo na tomada de decisões clínicas.^{36,37,42}

O estado de saúde tem sido progressivamente reconhecido como um importante parâmetro aquando da avaliação de doentes com DPOC.¹ Demonstrou-se que os indicadores de estado de saúde não se modificam num período de três anos³⁶ e que a limitação do estado

de saúde está associada a mais do que um parâmetro, reflectindo aspectos da DPOC que se estendem além da função pulmonar e podem abranger os efeitos pulmonares e sistémicos da doença.³⁶ Isto reforça a hipótese de que a função pulmonar e o estado de saúde expressam diferentes aspectos da gravidade da doença na DPOC. Assim, considera-se que as medidas de estado de saúde complementam os parâmetros espirométricos na avaliação de doentes na prática clínica de rotina,^{33,43} pelo que se sugeriu que o estado de saúde deve ser indubitavelmente incluído como parte de uma classificação mais ampla para avaliar a progressão da doença,³⁶ adicionando valor clínico às medições multidimensionais e complexas do estado de saúde.

3.3. A dispneia como determinante de estado de saúde

A dispneia tem sido progressivamente reconhecida como um dos factores que mais contribui para a incapacidade associada à DPOC,³⁰ sendo, na perspectiva dos doentes, um dos principais sintomas com impacto na sua qualidade de vida.⁴⁶ Num estudo português de 2012,⁴⁷ a dispneia foi o sintoma que mais frequentemente levou à suspeita do diagnóstico de DPOC (55%), tendo sido ainda considerado o sintoma mais problemático referido com maior frequência pelos doentes (82,6%) em todos os graus de limitação do fluxo aéreo, o que realça a importância de a considerar como objectivo primário de tratamento e está em concordância com a literatura.¹³ Outro estudo³⁶ observou que a dispneia é o componente do índice BODE com maior associação com o estado de saúde e que a deterioração do estado de saúde clinicamente significativa se relaciona com um aumento da percepção de dispneia.³⁶ De facto, vários estudos^{36,39,40} observaram uma forte associação entre dispneia e estado de saúde, apoiando a hipótese de que a dispneia tem potencial de fornecer informação acerca do impacto da limitação respiratória no estado de saúde do doente.³⁰

Além disso, a dispneia contribui em grande parte para uma redução adaptativa da actividade física e, em contrapartida, descondicionalismo físico e agravamento da dispneia.⁴⁸ Em última instância, este ciclo vicioso culmina na limitação do estado funcional em doentes com DPOC, representada pela (in)capacidade de realizar actividades da vida diária. A par da sintomatologia, a limitação do estado funcional é um dos principais contribuintes para o agravamento do estado de saúde em doentes com DPOC.⁴⁸

Assim como o estado de saúde global, a presença de dispneia é largamente independente da gravidade da DPOC baseada nos parâmetros espirométricos.^{13,47} A incapacidade por dispneia tem fraca correlação com a função pulmonar, podendo variar consideravelmente para o mesmo grau de limitação do fluxo aéreo.^{20,49,50} De facto, alguns doentes com DPOC com grau grave de VEMS são minimamente dispneicos, enquanto outros com pouca disfunção objectiva têm grande incapacidade por dispneia, o que denota uma complexa relação entre dispneia e obstrução das vias aéreas.

Numerosos autores^{18,30,49-51} sugerem a inclusão da dispneia como complemento do VEMS na avaliação sistemática dos doentes com DPOC. De facto, algumas publicações sugerem que categorizar os doentes com DPOC com base no nível de dispneia é mais discriminativo e correlaciona-se melhor com a sobrevivência aos 5 anos¹⁸ e com o estado de saúde^{46,49} do que a classificar a gravidade da doença com base na percentagem do valor esperado de VEMS. Deste modo, o nível de dispneia pode fornecer informação mais ampla, adicional e complementar à obtida por espirometria, sendo um bom indicador prognóstico¹⁸ e de estado de saúde.^{46,49} Além disso, sendo que a dispneia é um sintoma potencialmente modificável, a sua avaliação tem valor na avaliação dos benefícios do tratamento.^{30,51}

3.4. Questionários de sintomas e estado de saúde

Como anteriormente referido, uma etapa crítica da abordagem do doente com DPOC é obter informação acerca do impacto da DPOC no seu estado de saúde. Como conceito de alta complexidade, o estado de saúde é avaliado indirectamente através da aplicação de questionários¹³ que quantificam o impacto global da DPOC na vida diária e no bem-estar na perspectiva do doente, fornecendo uma estimativa fiável, válida e estandardizada deste impacto. Estes auxiliam no planeamento da abordagem da DPOC e na tomada de decisões terapêuticas através do rastreio e priorização dos problemas do doente.⁵²

Os questionários de estado de saúde melhoram a comunicação médico-doente, optimizando a abordagem terapêutica.⁵³ Já que os doentes tendem ficar mais relutantes em fornecer informação voluntária acerca do impacto emocional da doença do que acerca dos sintomas,⁵⁴ os questionários de estado de saúde podem constituir uma forma de abordar áreas de *distress* para os doentes.⁴² Assim, a avaliação do estado de saúde através destes questionários oferece a possibilidade de identificar e direccionar intervenções a doentes com pobres estratégias de *coping*,⁴² nomeadamente apoio psicológico.

Além dos instrumentos genéricos, que podem ser utilizados para avaliar a qualidade de vida em qualquer população, há ainda instrumentos específicos para aplicação em doentes com DPOC.⁵² Uma vez que os questionários específicos de doença demonstraram uma mais forte evidência positiva,⁵² recomenda-se a sua utilização para avaliar o estado de saúde em doentes com DPOC.

O *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁵⁵ é provavelmente o mais conhecido questionário de avaliação do estado de saúde em doentes com DPOC. É muito fiável e foi validado em doentes com asma e DPOC, sendo amplamente usado em ensaios clínicos destas doenças respiratórias. Contém 50 itens divididos em três domínios: sintomas, actividade e

impacto psicossocial. Os *scores* variam de 0-100, sendo que um *score* mais elevado indica pior estado de saúde. Demonstrou-se uma forte correlação entre o SGRQ e outras medidas da actividade da doença, tais como a tosse, dispneia e a prova de marcha de seis minutos. Todavia, sendo um instrumento longo e complexo, tem uma aplicabilidade limitada na prática clínica diária.¹³

Na última década, têm sido efectuados inúmeros estudos e investigações no sentido de desenvolver e validar novos questionários. Actualmente está disponível uma grande variedade de questionários validados para este efeito. As *guidelines* GOLD 2011¹ recomendam a utilização do *COPD Assessment Test* (CAT)⁵³ ou da escala modificada *Medical Research Council* (mMRC)⁴⁹. A nova actualização de 2013 da estratégia GOLD¹⁰ considera também a aplicação do *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ).⁵⁶

O CAT⁵³ é um instrumento específico de doença que permite a avaliação da limitação do estado de saúde na DPOC. É conciso e completo para uso na prática clínica de rotina,⁵⁷ fornecendo uma medida fiável do estado de saúde da perspectiva do doente⁵³ e permitindo uma abordagem mais ampla do impacto da DPOC na vida diária e bem-estar dos doentes.¹ O CAT cobre uma grande diversidade de efeitos da DPOC no estado de saúde dos doentes,⁵³ apesar de consistir em apenas oito itens (**Fig. 2**). Cada item é apresentado como uma escala diferencial semântica de 0-6 pontos e a pontuação total do CAT pode variar entre 0-40. Um estudo recente⁵⁷ criou cenários descritivos como forma de clarificar o impacto da doença correspondente a diferentes *scores* CAT, concluindo que *scores* de 0-10, 11-20, 21-30 e 31-40 representam um impacto clínico ligeiro, moderado, grave ou muito grave, respectivamente.⁵⁸ Assim, um *score* CAT ≥ 10 está associado a limitação muito significativa do estado de saúde,⁵⁷ sendo este o *cutpoint* utilizado pelas *guidelines* GOLD.¹ A utilização do CAT é recomendada por ser um instrumento consistente, responsivo e válido quanto à estrutura e conteúdo.⁵² Demonstrou também pouca variabilidade entre diferentes países⁵⁹ e foi

desenvolvido para ser aplicável a nível internacional, estando disponíveis traduções validadas em diversas línguas. O CAT é acessível e pode ser preenchido *online*, sendo gratuito para médicos e doentes. Tem ainda excelentes propriedades discriminativas e boa correlação com o SGRQ,^{53,59} sendo preferível em relação a este já que é prático e de fácil utilização, podendo ser completado num máximo de dois minutos.³⁴ Além disso, vários estudos⁶⁰⁻⁶² demonstraram que o CAT é sensível a alterações do estado de saúde associadas a reabilitação pulmonar, conseguindo distinguir entre diferentes categorias de resposta. É também sensível a alterações registadas no decurso de exacerbações.^{62,63} De facto, os *scores* do CAT tendem a ser significativamente mais altos em doentes com exacerbações da DPOC comparando com os que têm doença estável.⁵⁹ No entanto, o CAT aguarda ainda validação para a população portuguesa.



Figura 2 – *COPD Assessment Test (CAT)* para avaliação do estado de saúde em doentes com DPOC (http://www.catestonline.org/english/index_Portugal.htm)

A escala mMRC⁴⁹ foi desenvolvida como um método simples, válido e estandardizado de categorizar os doentes com DPOC relativamente à incapacidade por dispneia (**Fig.3**).^{49,13} Foi sugerida a utilização desta escala como complemento do VEMS na classificação da gravidade da DPOC.⁴⁹ Tem associação significativa com outras medidas de estado de saúde, tais como o SGRQ.⁴⁹ Contudo, um estudo recente observou uma fraca correlação entre o

mMRC e o SGRQ com uma grande variedade de *scores* SGRQ em cada grau mMRC.²⁵ As novas *guidelines* GOLD¹ consideram limitação respiratória significativa um *score* mMRC \geq 2.

0	Ausência de dispneia, excepto durante exercício físico extenuante
1	Dispneia com marcha rápida em plano horizontal, ou subida de um plano inclinado
2	Dispneia condicionando marcha lenta em plano horizontal
3	Dispneia causando paragem após marcha de \pm 90 m, ou poucos minutos em plano horizontal
4	Dispneia impedindo a marcha e desencadeada pelos cuidados de higiene

Figura 3 – Escala modificada *Medical Research Council* (mMRC) para avaliação da incapacidade por dispneia

O CCQ⁵⁶ é um instrumento específico de doença que se destina a avaliar o estado de saúde em doentes com DPOC. Inclui 10 itens distribuídos por três domínios (sintomas, estado funcional e estado mental) (**Fig. 4**). Cada item é escalado de 0-6, sendo que um *score* mais elevado é indicativo de pior estado de saúde. Estão disponíveis versões para avaliação semanal⁶⁴ e diária⁶⁵ da DPOC. É um questionário curto e fácil de administrar e estudos comprovaram a sua validade, fiabilidade e responsividade.^{56,66} Foi demonstrada correlação significativa com o SGRQ.⁵⁶ Ainda não há, contudo, evidência científica da sua capacidade discriminativa na detecção de exacerbações e das implicações práticas dessa aplicação.⁶⁷ As novas *guidelines* GOLD¹⁰ consideram limitação significativa do estado de saúde um *score* CCQ \geq 2.

Em média, nos últimos 7 dias , com que frequência se sentiu:	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Bastantes vezes	Muitas vezes	Muitíssimas vezes	Quase sempre
1. com falta de ar quando não está a fazer nenhuma actividade física?	0	1	2	3	4	5	6
2. com falta de ar quando faz actividades que requerem esforço físico?	0	1	2	3	4	5	6
3. preocupado(a) em ficar constipado ou que a sua respiração piorasse?	0	1	2	3	4	5	6
4. triste (em baixo) devido aos seus problemas respiratórios?	0	1	2	3	4	5	6
Em geral, nos últimos 7 dias , com que frequência:							
5. tossiu?	0	1	2	3	4	5	6
6. teve expectoração?	0	1	2	3	4	5	6
Em média, nos últimos 7 dias , até que ponto se sentiu limitado(a) nestas actividades devido aos seus problemas respiratórios:	Nada limitado(a)	Muito ligeiramente limitado(a)	Ligeiramente limitado(a)	Moderadamente limitado(a)	Muito limitado(a)	Extremamente limitado(a)	Totalmente limitado(a) ou incapaz de as fazer
7. actividades que requerem um esforço físico considerável (tais como subir escadas, apressar-se, fazer desporto)?	0	1	2	3	4	5	6
8. actividades físicas moderadas (tais como andar, fazer tarefas em casa, carregar coisas)?	0	1	2	3	4	5	6
9. actividades diárias em casa (tais como vestir-se, lavar-se)?	0	1	2	3	4	5	6
10. actividades sociais (tais como conversar, estar com crianças, visitar amigos/familiares)?	0	1	2	3	4	5	6

Figura 4 – *Clinical COPD Questionnaire (CCQ)* para avaliação do estado de saúde em doentes com DPOC (<http://ccq.nl/?wpsc-product=ccq-portuguese-portuguese-week-version>)

4. RISCO DE EXACERBAÇÕES

As exacerbações são comuns em doentes com DPOC, interrompendo a história natural da doença. Estes episódios associam-se a um aumento da inflamação das vias aéreas e são frequentemente desencadeadas por infecções virais ou bacterianas.^{68,69}

Há múltiplas definições de exacerbação da DPOC. Apesar de não haver uma definição universalmente aceite do que constitui uma exacerbação da DPOC e de estas variarem entre estudos clínicos, baseiam-se geralmente na apresentação clínica e/ou utilização de recursos de saúde.⁶⁸⁻⁷² As *guidelines* GOLD¹ definem exacerbação da DPOC como um episódio agudo caracterizado por um agravamento da sintomatologia respiratória do doente além das variações diárias normais e que conduz a uma alteração da medicação.

4.1. O impacto das exacerbações

As exacerbações são reconhecidas como episódios importantes na história natural da DPOC.¹

As exacerbações da DPOC têm um impacto importante no **estado de saúde** dos doentes.^{29,40,69,73} Num estudo⁷⁴ que explorou a compreensão e o reconhecimento das exacerbações pelos doentes, a maioria dos doentes admitiu sentir-se pior durante as exacerbações em comparação com a doença estável e reconheceu que estas têm um impacto considerável em diferentes aspectos, nomeadamente ao nível das actividades da vida diária. Além disso, as exacerbações tiveram um impacto psicológico substancial com consequências adversas nas relações pessoais e familiares dos doentes e que tende a ser subvalorizada. As exacerbações têm também consequências significativas a nível das actividades de vida diárias, contribuindo para o declínio acelerado do estado funcional dos doentes.^{69,74} A aplicação

sistemática de questionários que avaliam o estado de saúde tem facilitado a compreensão da maneira como os doentes percebem as exacerbações e como estas os afetam.⁶⁸ Apesar de as exacerbações terem uma influência adversa prolongada no estado de saúde dos doentes,⁶⁸ aproximadamente 50% dos episódios não são reportados pelos doentes.⁴⁰ Isto ocorre presumivelmente por uma aceitação da sua condição e/ou adaptação à flutuação dos sintomas à medida que a doença evolui⁴⁰ ou por não compreensão do seu significado.⁷⁴ Doentes que não reportam as suas exacerbações e não são tratados prontamente registam pior estado de saúde e maior taxa de hospitalização de emergência.⁷⁵ Estes factos realçam a importância do tratamento precoce e do esclarecimento dos doentes quanto à sua doença, com particular ênfase nas exacerbações.

Um estudo observou que doentes com história de exacerbações frequentes revelam pior estado de saúde.⁴⁰ Posteriormente, o estudo TORCH³⁷ reportou uma alteração do estado de saúde ao longo de três anos em doentes com DPOC que se relacionou significativamente com a taxa de exacerbações registadas, sendo que os doentes sem exacerbações apresentaram melhor estado de saúde. Esta informação é apoiada pelos resultados da publicação de Spencer e colaboradores para o grupo ISOLDE (*Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe*).⁴¹ Este estudo revelou que exacerbações frequentes estão independentemente associadas a pior estado de saúde e a mais rápida taxa de deterioração do estado de saúde, tendo sugerido que as exacerbações exercem um efeito cumulativo no estado de saúde. Seemungal⁷⁶ demonstrou que as repercussões das exacerbações da DPOC na sintomatologia podem levar semanas a recuperar. No entanto, 14% dos doentes com exacerbações da DPOC ainda não tinham recuperado até ao nível basal de sintomas 35 dias após a instalação e uma pequena proporção dos doentes não teve uma recuperação sintomática completa, o que reflecte a imprevisibilidade das exacerbações e contribui para a considerável morbidade associada. Assim, tendo em conta o considerável e prolongado efeito de uma exacerbação

isolada no estado de saúde,⁶⁸ é compreensível que na presença de uma elevada frequência de exacerbações, se o doente não recuperar completamente o estado de saúde após cada exacerbação, um efeito do tipo cumulativo possa contribuir para uma deterioração progressiva do estado de saúde. Esta deterioração parece ser tanto mais rápida quanto mais frequentes são as exacerbações.⁷³

No estudo ISOLDE,⁴¹ a taxa de exacerbações foi um determinante de estado de saúde ao longo de três anos, influenciando o estado de saúde ao longo do tempo, aspecto em concordância com a literatura.³⁶ Assim, a frequência de exacerbações justifica a deterioração de *scores* de estado de saúde no mesmo doente ao longo do tempo,⁴¹ bem como algumas das diferenças de estado de saúde entre doentes.⁴⁰

Além disso, intervenções farmacológicas com impacto na diminuição da taxa de exacerbações parecem reduzir o declínio do estado de saúde.⁶⁸ O estudo ISOLDE⁴¹ observou que a diminuição da taxa de deterioração do estado de saúde após três anos nos doentes medicados com propionato de fluticasona se deveu principalmente à prevenção de exacerbações.

Um corpo crescente de evidência científica sugere a existência de uma espiral viciosa de exacerbações, sintomas e **declínio da função pulmonar**.⁷⁷ Importantes estudos⁷⁸⁻⁸⁰ constataram que as exacerbações têm uma contribuição inegável no declínio acelerado da função pulmonar, exercendo um pequeno mas significativo efeito cumulativo no VEMS. Tal como ocorre com a sintomatologia, as repercussões na função pulmonar podem levar semanas a recuperar, podendo ocorrer uma incompleta resolução fisiológica numa proporção significativa das exacerbações,⁷⁶ o que, aliado a uma taxa aumentada destes episódios, provavelmente contribui para o declínio de VEMS. De facto, os doentes com exacerbações

mais frequentes têm um declínio da função pulmonar estatisticamente maior em cerca de 25% e mais rápido do que doentes com menos exacerbações.⁷⁸ Celli e colaboradores⁸¹ confirmaram estes resultados num estudo para o grupo TORCH, demonstrando que uma elevada frequência de exacerbações está associada a um mais rápido declínio de VEMS. Outro estudo sugeriu uma associação entre exacerbações frequentes e um aumento da inflamação e alterações fisiopatológicas que culminam num declínio acelerado da função pulmonar.⁷⁷

As exacerbações estão também intimamente associadas a aumento do risco de **hospitalização e mortalidade**.⁷² Demonstrou-se que doentes com exacerbações frequentes são mais vezes admitidos no hospital com estadias mais prolongadas⁷⁸ e que a sobrevida de doentes com DPOC está relacionada com a frequência e intensidade das exacerbações.¹⁷ Além disso, tendo em conta que são a principal causa de hospitalização de doentes com DPOC, as exacerbações têm um **impacto socioenómico** substancial, sendo responsáveis por uma grande proporção dos custos de cuidados de saúde associados à DPOC.^{68,70,73}

4.2. A identificação de doentes com risco acrescido de exacerbações

Seemungal e colaboradores⁴⁰ sugeriram que a identificação precoce de doentes com risco particular de exacerbações pode reduzir consideravelmente a morbilidade e mortalidade associada às exacerbações da DPOC. De facto, a taxa de exacerbações varia consideravelmente entre doentes.^{20,82} Alguns doentes não apresentam exacerbações, enquanto outros desenvolvem exacerbações frequentes. Sendo que um dos principais objectivos da terapêutica da DPOC¹ é a prevenção das exacerbações, torna-se muito importante identificar os doentes com maior risco de exacerbações frequentes e graves.

A maioria dos ensaios clínicos considera a mediana do número de exacerbações registadas como *cutpoint* para categorizar os doentes com exacerbações mais ou menos frequentes.^{40,41} Soler-Cataluña⁸² e Hurst⁸³ simplificaram e uniformizaram este conceito, definindo *frequent exacerbators* (exacerbadores frequentes) como doentes com duas ou mais exacerbações num ano.

As *guidelines* GOLD 2011¹ salientam a importância da classificação espirométrica da função pulmonar, representada pelo parâmetro **VEMS**, na avaliação do risco de exacerbações.

Segundo vários autores,^{14,20,35,68} o agravamento da função pulmonar representada pelo VEMS está associado a um aumento do risco de exacerbações. Usando informação da grande coorte observacional ECLIPSE, Hurst e colaboradores⁸³ examinaram a frequência de exacerbações em doentes com DPOC e confirmou esta informação, concluindo que as exacerbações se tornaram mais frequentes à medida que a gravidade da DPOC aumentava: 22% nos doentes com grau GOLD 2; 33% no grau GOLD 3; e 47% no grau GOLD 4 tiveram 2 ou mais exacerbações no ano de *follow-up*. De facto, apesar de 22% dos doentes com grau GOLD 2 terem tido exacerbações frequentes, a proporção de doentes grau GOLD 4 com exacerbações frequentes foi mais do que o dobro relativamente aos doentes grau GOLD 2. Também num estudo recente⁸⁴ realizado em Portugal com 45 doentes, os doentes com maior limitação da função respiratória (VEMS < 50%) foram os que mais frequentemente apresentavam exacerbações, apesar de as pequenas dimensões da amostra influenciarem a significância estatística. Estes resultados estão em concordância com as *guidelines* GOLD 2011,¹ que referem que a frequência de exacerbações está significativamente aumentada nos graus GOLD 3 e 4, considerando alto risco de exacerbações a presença de um VEMS inferior a 50% do valor esperado.

Além disso, os doentes com a limitação mais grave da função pulmonar estão mais susceptíveis a exacerbações mais graves^{70,83} e com maior probabilidade de necessitar de admissão hospitalar.⁶⁸

No estudo de Hurst,⁸³ mais de 22% dos doentes GOLD 2 tiveram exacerbações frequentes que requereram tratamento e 29% dos doentes GOLD 4 pareceram ter resistência a exacerbações. Além disso, durante os três anos do estudo ISOLDE,³⁵ 20% dos doentes com DPOC grau GOLD 2-4 não registaram exacerbações. Assim, apesar de as exacerbações serem, no geral, mais frequentes e graves à medida que a DPOC progride, foi sugerida a existência de um **fenótipo específico** de doentes susceptível de desenvolver exacerbações frequentes, independentemente do grau de limitação do fluxo aéreo.^{20,83} Parece não haver diferenças significativas na idade, sexo e hábitos tabágicos entre doentes com diferentes taxas de exacerbações^{41,78,83} Apesar de a razão pela qual alguns doentes têm exacerbações frequentes não ser clara, sugeriu-se a possibilidade de uma susceptibilidade aumentada a infecções respiratórias virais⁸⁵ ou de uma combinação de inflamação sistémica e das vias respiratórias, comorbilidades e factores genéticos num fenótipo específico.⁸²

O grupo de doentes com exacerbações frequentes pode ser identificado com base na história individual de exacerbações prévias já que o principal determinante independente de exacerbações frequentes em todos os graus GOLD é a história de exacerbações e há evidência que uma exacerbação aumenta a susceptibilidade a outra subsequente.^{40,69,83} As exacerbações são mais frequentes em doentes com história de exacerbações frequentes no ano anterior.^{40,79} Assim, uma história de exacerbações frequentes é o melhor factor preditivo de futuras exacerbações.⁸³ Além disso, o fenótipo de exacerbações frequentes parece manter-se parece manter-se relativamente estável num período de um a três anos.^{40,83,78}

O facto de mais de 20% dos doentes GOLD 2 terem exacerbações frequentes que requereram tratamento⁸³ constitui uma observação importante já que estes doentes, que teriam doença moderada de acordo com critério VEMS, poderiam não ser identificados para intervenções para reduzir exacerbações. De facto, já que a DPOC grau GOLD 2 é mais prevalente do que a DPOC grau GOLD 4,⁸⁶ o impacto global de exacerbações pode mesmo ser maior na limitação moderada da função pulmonar.

Já que os doentes com exacerbações frequentes constituem um grupo definido e estável com pior prognóstico, as *guidelines* GOLD 2011¹ introduziram a avaliação da frequência de exacerbações nos últimos 12 meses como factor de risco de exacerbações em adição ao critério espirométrico, sendo considerado alto risco a presença de 2 ou mais exacerbações no último ano. A última actualização em 2013 da estratégia GOLD¹⁰ considerou ainda a sugestão de dois investigadores,⁸⁷ admitindo que a história de pelo menos uma admissão hospitalar no último ano motivada por uma exacerbação é suficiente para a inclusão de doentes na categoria de alto risco de exacerbações.

Interessa realçar que, mesmo na ausência de uma história de exacerbações frequentes, doentes com graus GOLD 3 ou 4 de limitação do fluxo aéreo devem ser incluídos na categoria de alto risco já que a presença de um VEMS inferior a 50% do valor esperado reflecte não só um patamar de aumento do risco de exacerbações como também de declínio acelerado do estado de saúde^{37,38} e de aumento considerável do risco de mortalidade.¹⁵ Posto isto, e tendo em conta que as exacerbações têm grande impacto socioeconómico,^{68,70} no estado de saúde^{36,40,41,74,83} e no declínio da função pulmonar⁷⁸⁻⁸¹ e são causa importante de admissão hospitalar^{70,76} e de morbimortalidade,^{17,72} a avaliação do risco de exacerbações pode ser considerada como uma avaliação do risco global de *poor outcomes*.

Está bem estabelecido que a prevenção das exacerbações é um elemento-chave nas estratégias de abordagem da DPOC.^{1,21} De facto, estratégias para a prevenção e tratamento das exacerbações da DPOC parecem ter impacto no estado de saúde e na morbimortalidade.⁷⁸ Deste modo, através da avaliação do risco de exacerbações, é possível otimizar a abordagem de doentes com exacerbações frequentes, direccionando métodos preventivos como meio de minimizar essa frequência⁸² e o risco de *poor outcomes* no geral.

5. COMORBILIDADES

Existe uma forte evidência científica de que, devido ao seu carácter crónico, a DPOC coexiste frequentemente com outras doenças ou comorbilidades.^{88,89} Num estudo recente com 2164 doentes com DPOC, Agustí verificou que 38% tinham pelo menos uma comorbilidade.²⁰ Apesar de a DPOC afectar primariamente os pulmões, o processo inflamatório crónico tem repercussões extrapulmonares, associando-se a inflamação sistémica que pode contribuir para o estabelecimento ou agravamento de doenças concomitantes.⁹⁰ Além disso, tendo em conta que a maioria dos doentes com DPOC, particularmente aqueles em estádios mais avançados da doença, são idosos, é de esperar que apresentem com frequência comorbilidades que requerem atenção médica.⁹¹ Contudo, têm sido feitos esforços na tentativa de combater a percepção generalizada de que apenas os idosos apresentam múltiplas condições crónicas,¹ sendo que a prevalência das comorbilidades activas tem vindo a aumentar em doentes mais novos e com diagnóstico recente de DPOC.^{87,88}

Num estudo⁴⁷ realizado em Portugal, as comorbilidades mais frequentemente reportadas foram as doenças cardiovasculares (49% dos doentes), gastrointestinais (20%), metabólicas (16%) e respiratórias (14%). Entre as comorbilidades mais frequentes constaram a hipertensão arterial e a diabetes *mellitus*. Está, de facto, bem estabelecido que a DPOC se associa a comorbilidades crónicas importantes como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial.⁸⁹ Outras comorbilidades descritas são malnutrição e disfunção musculo-esquelética, síndrome metabólico, anemia normocítica, osteoporose, doença do refluxo gastroesofágico, cancro do pulmão, depressão e ansiedade.⁹⁰

Um estudo muito recente³⁹ acerca do impacto das comorbilidades no estado de saúde constatou que, na presença de dispneia e exacerbações, a depressão foi a variável mais importante associada ao *score* SGRQ global, reforçando a hipótese de que o diagnóstico e

tratamento precoce da depressão pode melhorar o estado de saúde de doentes com DPOC. Um estudo português prospectivo⁹² apoia esta informação, sugerindo uma nítida relação entre depressão, qualidade de vida, utilização de recursos de saúde e prognóstico. De facto, vários estudos já constataram que as comorbilidades contribuem para a gravidade global da DPOC, podendo resultar em limitação do estado funcional, agravamento da dispneia e redução do estado de saúde em doentes com DPOC,⁹⁰ bem como no aumento significativamente o risco de mortalidade e hospitalização,^{89,91,93} assim como dos custos de cuidados de saúde.^{90,93} Um estudo extenso com base populacional sugere que doentes com DPOC apresentam um risco duas a três vezes superior de mortalidade cardiovascular face aos grupos controlo.⁹³ Verificou ainda que a doença cardiovascular e o cancro do pulmão são, além da falência respiratória, causas major de mortalidade, sendo as principais causas de mortalidade em doentes com DPOC menos grave. É ainda importante ter em conta que, além de as comorbilidades poderem complicar a abordagem da DPOC, também as intervenções farmacológicas na DPOC podem vir a complicar as comorbilidades.⁸⁷

Apesar de Mannino⁸⁹ considerar que o agravamento da função pulmonar está associado a maior risco de comorbilidades, mais recentemente no estudo ECLIPSE, Agustí e colaboradores²⁰ observaram que as comorbilidades são largamente independentes do grau de limitação do fluxo aéreo, o que demonstra que estas condições podem ocorrer precocemente no decurso da DPOC, aspecto em concordância com a literatura.^{38,94}

A importante prevalência e impacto das comorbilidades e a sua fraca correlação com a função pulmonar enfatizam a necessidade de uma abordagem mais proactiva não só no diagnóstico de comorbilidades em doentes com DPOC como também no sentido de identificar DPOC em doentes com outras condições crónicas.^{47,87} Assim, a avaliação clínica de doentes com DPOC deve irrefutavelmente incluir a pesquisa e caracterização de eventuais comorbilidades.¹

Instrumentos multidimensionais, tais como questionários de estado de saúde e o índice BODE²², têm benefícios relativamente a abordagens baseadas em parâmetros isolados, em parte porque têm estes a capacidade de captar o impacto de várias comorbilidades, que podem ser subclínicas no momento da avaliação do doente com DPOC.⁹³ Deste modo, uma avaliação mais ampla pode reflectir a enorme complexidade de mecanismos subjacentes associados à DPOC e fornecer orientação terapêutica e informação prognóstica adicional.

A comunidade científica tem-se debruçado também na identificação de biomarcadores que facilitem a avaliação individual da gravidade da DPOC.⁹⁵ Parâmetros inflamatórios como a proteína C-reativa estão elevados na circulação sistémica de doentes com DPOC.²⁷ Contudo, não há ainda evidência científica que apoie a utilização destes marcadores biológicos na estimativa da progressão da doença.

As novas *guidelines* GOLD¹ incluem assim a avaliação sistemática das comorbilidades como parte fundamental da orientação da DPOC. Referem ainda que as comorbilidades devem ser tratadas independentemente do tratamento da DPOC subjacente.

6. AVALIAÇÃO CLÍNICA COMBINADA

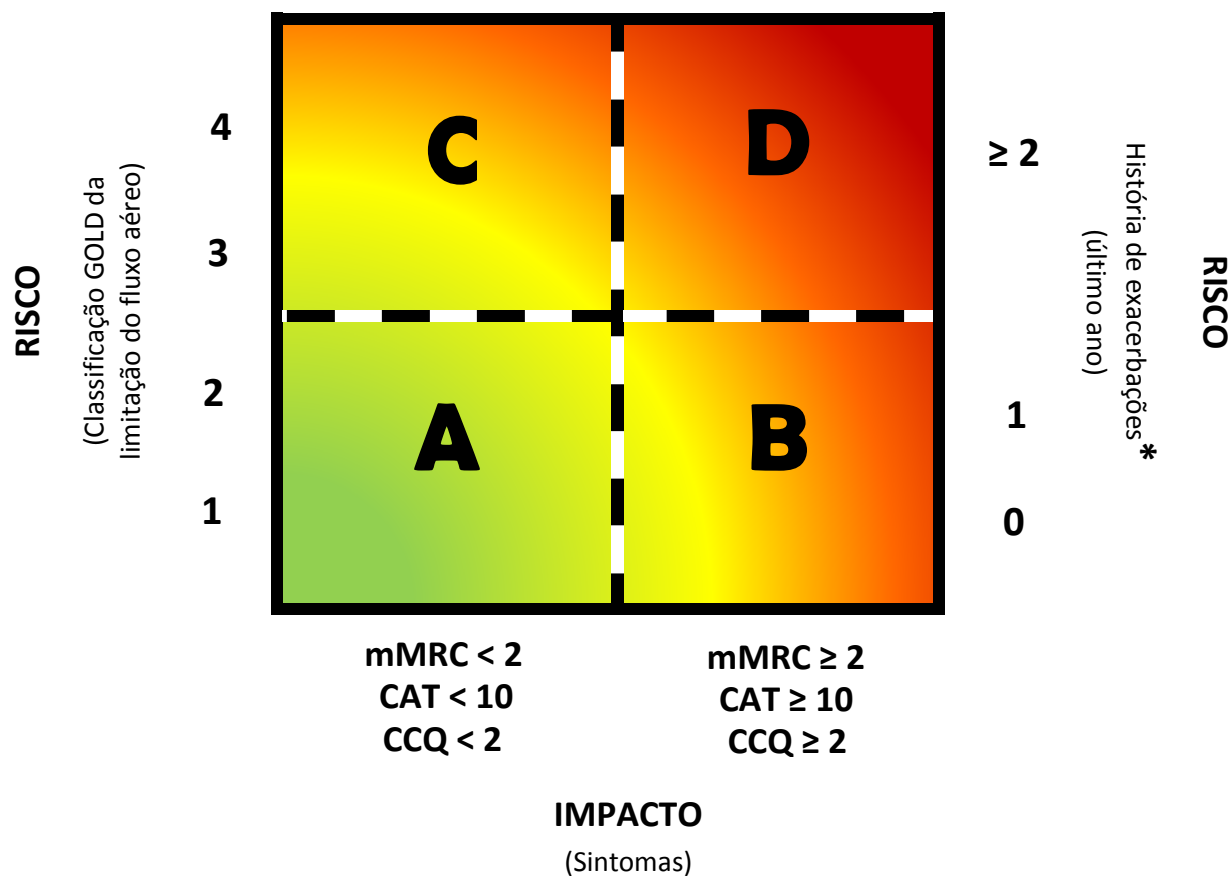
O novo modelo de classificação proposto nas *guidelines* GOLD 2011¹ introduziu alterações muito significativas na avaliação da DPOC, baseando-se na combinação da avaliação do impacto da sintomatologia no doente e do risco de exacerbações, complementada pela avaliação de potenciais comorbilidades.

Para avaliar a sintomatologia, deve ser aplicado um questionário: mMRC, CAT ou CCQ. É desnecessário usar mais do que uma escala e é considerado elevado nível de sintomas um *score* CAT ≥ 10 , um grau mMRC ≥ 2 ou um *score* CCQ ≥ 2 .

Para avaliar o risco de exacerbações, são propostas 2 variáveis (gravidade da limitação do fluxo aéreo e frequência de exacerbações). Considera-se alto risco a presença de um VEMS inferior a 50% do valor esperado (GOLD 3 ou 4) e/ou uma história de 2 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses, sendo que a história de pelo menos uma hospitalização motivada por exacerbação deve também ser considerada alto risco. No caso de haver discrepância entre risco de exacerbações determinado por espirometria e pelos antecedentes de exacerbações, deve ser considerada a variável associada a mais alto risco.

Com esta nova classificação da gravidade da DPOC, são identificadas quatro diferentes categorias de doentes (A, B, C e D), combinando sintomas (poucos ou muitos) com risco (baixo ou alto) (**Fig. 5**). Importa sublinhar que a avaliação das comorbilidades é de extrema importância e deve ser feita independentemente de não constarem directamente neste sistema de categorização.

Figura 5 – Nova classificação da gravidade da DPOC (adaptado de GOLD 2013¹⁰). Na avaliação do risco, considerar a variável associada a mais alto risco: grau GOLD ou história de exacerbações. *Uma ou mais hospitalizações devido a exacerbações deve ser já considerada alto risco.



Categoria	Características	Classificação espirométrica	Exacerbações por ano *	mMRC	CAT	CCQ
A	Menos sintomas, menos risco	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10	0-1
B	Mais sintomas, menos risco	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10	≥ 2
C	Menos sintomas, mais risco	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10	0-1
D	Mais sintomas, mais risco	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10	≥ 2

A alteração mais evidente e revolucionadora instituída com o surgimento das novas *guidelines* GOLD 2011¹ foi a metamorfose de um sistema unidimensional de classificação da gravidade da DPOC (limitação do fluxo aéreo) em multidimensional (sintomas, espirometria, exacerbações e comorbidades). Sendo que a DPOC é uma doença multifactorial com manifestações pulmonares e sistémicas,²⁰ faz todo o sentido que a sua abordagem se faça numa perspectiva mais abrangente. Além disso, está bem estabelecido que a análise isolada da função respiratória previamente usada para estadiar a DPOC não captura a heterogeneidade da doença devido à sua fraca correlação com o grau de dispneia, tolerância ao exercício, estado de saúde, frequência de exacerbações e presença de comorbidades.^{20,25} Esta nova abordagem complementada pela avaliação das comorbidades enfatiza a importância da avaliação da sintomatologia, história de exacerbações e comorbidades e tem o potencial de reflectir melhor a complexidade da DPOC, mantendo ainda uma conexão com as anteriores estratégias GOLD^{9,11} através da inclusão do teste espirométrico.

Em pequenos estudos decorridos em Portugal, verificou-se que, com a implementação do novo modelo GOLD 2011, os doentes foram preferencialmente classificados nos grupos com maior impacto sintomático,⁸⁴ observando-se ainda uma distribuição dos doentes com comorbidades com predomínio nos grupos mais sintomáticos (B e D).⁹⁴ Isto traduz as repercussões significativas embora tendencialmente subvalorizadas que a DPOC e as comorbidades têm na qualidade de vida dos doentes e cuja valorização é muito facilitada pela aplicação do novo sistema GOLD proposto.

Importa referir que esta nova abordagem da DPOC não requer tecnologia sofisticada, sendo aplicável em qualquer situação e local. Além disso, este novo modelo usa evidência que demonstra que as terapêuticas actuais têm o potencial de reduzir a taxa de declínio da função pulmonar, melhorar a sintomatologia e o estado de saúde e reduzir a frequência e gravidade das exacerbações.^{37,41,45,72,75,81,96-99} As recomendações terapêuticas adaptam-se agora a cada

uma das categorias A, B, C e D. Deste modo, há a possibilidade de situar o tratamento da DPOC num contexto mais personalizado que se aproxima mais das necessidades individuais de cada doente, representando uma alteração considerável nas recomendações terapêuticas da DPOC. Num pequeno estudo¹⁰⁰ realizado em Portugal, a aplicação desta nova classificação GOLD traduziu-se na alteração das indicações farmacológicas em 21,5% dos 65 doentes da amostragem, o que reforça a importância da sua utilização.

Esta abordagem multidimensional tem ainda o potencial de fomentar e facilitar a exploração e identificação de subgrupos de doentes com DPOC com características diferentes e que podem ter benefício numa terapêutica individual direccionada por fenótipos. O roflumilast é o exemplo de um fármaco com aprovação recente num alvo específico de doentes com DPOC (doentes com tosse crónica e expectoração e com história de exacerbações).⁸⁷ Outros novos fármacos têm sido estudados de forma a potencialmente virem a integrar-se no novo modelo de recomendações terapêuticas proposto.

Todavia, **algumas limitações** foram já apontadas a este novo modelo.

Ryan⁸⁷ argumenta que os instrumentos recomendados para avaliar sintomas não são equivalentes. É um facto que apesar de na prática clínica a vantagem da escala mMRC ser a sua brevidade, esta apenas avalia a disfunção causada pela dispneia, enquanto o CAT⁵³ abrange um espectro mais alargado de sintomas, avaliando o impacto da DPOC na rotina e bem-estar diários do doente. Com base num estudo prospectivo de coorte recente, Han considerou que a escolha do instrumento de avaliação dos sintomas pode influenciar a atribuição da categoria, apesar de apenas terem sido aplicados o mMRC e o SGRQ, considerando este último equivalente do CAT.²⁵ Neste estudo foi reportada uma correlação imperfeita e pouco surpreendente entre mMRC e SGRQ.²⁵ De facto, o CAT pode

potencialmente colocar os doentes com DPOC numa categoria de maior risco comparado com o mMRC,⁸⁷ já que tem maior potencial de capturar os problemas dos doentes. Um pequeno estudo português reforça esta conjectura, já que com a aplicação do CAT 82% dos doentes da amostra foram colocados nas categorias mais sintomáticas (B e D), ao invés de apenas 73% com a aplicação do mMRC.⁸⁴ As *guidelines* GOLD 2011¹ não parecem indiferentes a esta hipótese já que, apesar de referirem ser desnecessário o uso de mais de uma escala, alegam que a utilização do CAT é preferível porque possibilita uma avaliação mais abrangente do impacto sintomático da doença, considerando a aplicação do questionário mMRC apenas na ausência do CAT. Han²⁵ sugeriu como aperfeiçoamento ideal do novo esquema de classificação GOLD a recomendação de um único instrumento de avaliação dos sintomas. Uma alternativa reside na alteração do *cutpoint* do mMRC de 2 para 1, já que um mMRC de 1 corresponde a um *score* SGRQ de 26, o qual por sua vez, se encontra mais próximo do *cutpoint* recomendado para o CAT (um *score* CAT de 10 corresponde a um *score* SGRQ de 25).²⁵ Esta solução melhoraria a probabilidade de os doentes serem incluídos no mesmo grupo e facilitaria a comparação entre doentes independentemente do método utilizado.²⁵

Han²⁵ observou também que o número relativo de doentes na categoria C é baixo, correspondendo a cerca de 7,9% dos 4484 doentes incluídos na análise, o que sugere que é incomum doentes com alto risco de exacerbações não reportarem sintomas significativos. Além disso, apesar do pequeno número de doentes na categoria C, o aparente risco de exacerbações desta categoria não pareceu ser substancialmente diferente da categoria B.²⁵

No seu estudo, Han²⁵ dividiu os doentes das categorias C e D em três subgrupos consoante a variável que determinou alto risco de exacerbações: C1 e D1 (função pulmonar); C2 e D2 (história de exacerbações); C3 e D3 (função pulmonar e história de exacerbações). No geral, os doentes na categoria D tiveram maior número de exacerbações e exacerbações mais graves. Contudo, observou-se uma variabilidade significativa na taxa de exacerbações

entre D1, D2 e D3, o que denota uma heterogeneidade substancial no risco de exacerbações dependendo da variável considerada para inclusão na categoria de alto risco.²⁵ Tendo em conta que a história de exacerbações e o VEMS não se comportam identicamente na previsão do risco, Han²⁵ aborda a dificuldade da utilização de mais do que um estratificador de risco, referindo ainda que o VEMS agrava esta complexidade por se relacionar não só com o risco como também com os sintomas. De facto, os doentes estratificados em D3 registaram as mais altas taxas totais de exacerbações e de exacerbações mais graves, estando já a ser tratados mais intensivamente.²⁵ Isto deixa subjacente que os médicos tendem a apostar numa terapêutica mais agressiva para estes doentes apesar de as actuais recomendações GOLD não focarem este ponto. Um método sugerido por Han²⁵ para apurar as potencialidades do novo modelo GOLD de avaliação combinada seria a subdivisão da categoria D tal como foi feito no seu estudo. Recomendou ainda uma atenção especial por parte dos clínicos nos doentes com muitos sintomas, fraca função pulmonar e história prévia de exacerbações (grupo D3) devido ao seu maior risco.

Além disso, sendo uma construção teórica observacional recentemente introduzida, a categorização A, B, C e D carece ainda de validação adequada através de ensaios clínicos prospectivos.⁸⁷ Todavia, apesar de as suas implicações na prática clínica serem ainda largamente desconhecidas,¹⁰⁰ o novo modelo proposto constitui **um inegável avanço** no sentido de uma optimização da abordagem de doentes com DPOC.

IV. CONCLUSÃO

O novo modelo GOLD 2011 de classificação da gravidade da DPOC representa uma evolução notória no conhecimento científico e na avaliação clínica da doença. De facto, sendo uma doença complexa e multifactorial com manifestações pulmonares e sistémicas, a heterogeneidade da DPOC não é completamente capturada pela avaliação unidimensional da função pulmonar (VEMS), a qual constituía a base da avaliação da DPOC de acordo com as prévias *guidelines* GOLD. Há, de facto, uma evidência científica crescente da fraca relação entre função pulmonar e outros parâmetros clínicos importantes como a sintomatologia, as exacerbações e as comorbilidades. Assim, urgia a proposta de um método revolucionador de estadiamento da DPOC que culminou na nova estratégia GOLD. Esta baseia-se na avaliação combinada da sintomatologia, risco de exacerbações (função pulmonar e história da exacerbações) e comorbilidades, sendo identificadas quatro diferentes categorias de doentes com diferentes indicações terapêuticas. Assentando uma perspectiva multidimensional, este sistema de classificação tem o potencial de reflectir a complexidade da DPOC, optimizando a avaliação da sua gravidade e situando as recomendações terapêuticas num contexto mais personalizado.

Apesar de algumas limitações já apontadas a este modelo e de as suas implicações na prática clínica serem ainda largamente desconhecidas, o novo modelo proposto constitui um inegável avanço e pode ser verdadeiramente considerada uma mudança de paradigma. Um dos pontos fortes desta nova estratégia é o desafio lançado aos profissionais de saúde para pensarem na DPOC numa perspectiva mais multidimensional. Ainda assim, esforços devem ser feitos no sentido de validar e eventualmente reestruturar este sistema de categorização através de ensaios clínicos prospectivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2011). www.goldcopd.org. 2011.
- 2 Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, *et al.* COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health* 2011;**11**. doi:10.1186/1471-2458-11-612
- 3 Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006;**3**:2011–30.
- 4 Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;**27**:188–207.
- 5 Soriano J, Brusasco V, Dinh-Xuan A. The European Respiratory Journal makes COPD a priority. *Eur Respir J* 2011;**38**:999–1001.
- 6 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;**27**:397–412.
- 7 Wouters EFM. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;**97**:S51–9.
- 8 European Respiratory Society. *European Lung White Book: Huddersfield*. 2003.
- 9 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1256–76.
- 10 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2013). www.goldcopd.org. 2013.
 - 11 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:532–55.
 - 12 Wise RA. The Value of Forced Expiratory Volume in 1 Second Decline in the Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *Am J Med* 2006;**119**:S4–11.
 - 13 Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. Review. *Respir Res* 2010;**11**.
 - 14 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;**1**:1645–8.
 - 15 Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, *et al*. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;**6**. doi:10.1186/1465-9921-6-98
 - 16 American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:S77–120.

- 17 Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010;**104**:773–9.
- 18 Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, *et al.* Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;**121**:1434–40.
- 19 Celli BR. The Importance of Spirometry in COPD and Asthma - Effect on Approach to Management. *Chest* 2000;**117**:S15–9.
- 20 Agustí A, Calverley P, Celli B, *et al.* Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;**11**. doi:10.1186/1465-9921-11-122
- 21 Celli BR, MacNee W, Agustí A, *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;**23**:932–46.
- 22 Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1005–12.
- 23 Han MK, Agustí A, Calverley PM, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**182**:598–604.
- 24 Zuwallack RL, Nici L. Modifying the course of chronic obstructive pulmonary disease: looking beyond the FEV1. *COPD* 2012;**9**:637–48.
- 25 Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, *et al.* GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet* 2012;**2600**:1–8.
- 26 Kerstjens HAM. The GOLD classification has not advanced understanding of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:212–3.

- 27 Cote CG. Surrogates of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006;**119**:S54–62.
- 28 Burgel P, Paillasseur J, Peene B, *et al.* Two Distinct Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Phenotypes Are Associated with High Risk of Mortality. *PLoS One* 2012;**7**:e51048.
- 29 Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;**6**:59–63.
- 30 Ries AL. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Quality of Life: The Role of Dyspnea. *Am J Med* 2006;**119**:S12–20.
- 31 Rodríguez-Roisin R, Agustí A. The GOLD Initiative 2011: A Change of Paradigm? *Arch Bronconeumol* 2012;**48**:286–9.
- 32 Ståhl E, Lindberg A, Jansson S-A, *et al.* Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes* 2005;**3**. doi:10.1186/1477-7525-3-56
- 33 Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;**56**:880–7.
- 34 Tsiligianni IG, Van der Molen T, Moraitaki D, *et al.* Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulmonary Medicine* 2012;**12**:20.
- 35 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;**320**:1297–303.

- 36 Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, *et al.* Predictors of health status do not change over three-year periods and exacerbation makes difference in chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2011;**9**. doi:10.1186/1477-7525-9-112
- 37 Jones PW, Anderson JA, Calverley PMA, *et al.* Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011;**12**. doi:10.1186/1465-9921-12-71
- 38 Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, *et al.* Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003;**22**:444–9.
- 39 Burgel P, Escamilla R, Perez T, *et al.* Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respir Med*. 2012;:http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.002.
- 40 Seemungal T, Donaldson G, Paul E, *et al.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1418–22.
- 41 Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, *et al.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;**23**:698–702.
- 42 Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, *et al.* Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;**52**:67–71.
- 43 Yorgancioglu A, Havlucu Y, Celik P, *et al.* Relation between quality of life and morbidity and mortality in COPD patients: Two-year follow-up study. *COPD* 2010;**7**:248–53.

- 44 Omachi TA, Katz PP, Yelin EH, *et al.* Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2009;**122**:778.e9–15.
- 45 Westwood M, Bourbeau J, Jones PW, *et al.* Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir Res* 2011;**12**. doi:10.1186/1465-9921-12-40
- 46 Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, *et al.* A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999;**116**:1632–7.
- 47 Bárbara C, Moita J, Cardoso J, *et al.* A importância da dispneia no diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crónica - uma análise descritiva de uma coorte estável em Portugal (ensaio clínico SAFE). *Rev Port Pneumol* 2012;**17**:131–8.
- 48 Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006;**119**:S32–7.
- 49 Bestall JC, Paul EA, Garrod R, *et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;**54**:581–6.
- 50 Wolkove N, Dajczman E, Colacone a, *et al.* The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989;**96**:1247–51.
- 51 Mahler D. Evaluation of Clinical for Rating Dyspnea. *Chest* 1988;**93**:580–6.

- 52 Weldam SWM, Schuurmans MJ, Liu R, *et al.* Evaluation of Quality of Life instruments for use in COPD care and research: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2012;;<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2012.07.017>.
- 53 Jones PW, Harding G, Berry P, *et al.* Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;**34**:648–54.
- 54 Guyatt G, Towensend M, Berman L, *et al.* Quality of Life in Patients with Chronic Airflow Limitation. *Br J Dis Chest* 1987;**81**:45–54.
- 55 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CH, *et al.* A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St . George’s Respiratory Questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1992;**145**:1321–7.
- 56 Molen T Van Der, Willemse BWM, Schokker S, *et al.* Development , validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;**10**.
- 57 Jones PW, Tabberer M, Chen W. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;**11**. doi:10.1186/1471-2466-11-42
- 58 CAT Development Steering Group. Healthcare Professional User Guide - COPD Assessment Test. <http://www.catestonline.org/images/UserGuides/CATHCUser%20guideEn.pdf>. 2012.
- 59 Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, *et al.* Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J* 2011;**38**:29–35.

- 60 Dodd JW, Hogg L, Nolan J, *et al.* The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;**66**:425–9.
- 61 Dodd JW, Marns PL, Clark AL, *et al.* The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012;**9**:390–4.
- 62 Jones PW, Harding G, Wiklund I, *et al.* Test of Responsiveness of the COPD Assessment Test Following Acute Exacerbation and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 2011;**142**:134–40.
- 63 Agustí A, Soler JJ, Molina J, *et al.* Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? *COPD* 2012;**9**:492–8.
- 64 Van der Molen T. Questionário clínico para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) - versão portuguesa semanal do CCQ. <http://ccq.nl/?wpsc-product=ccq-portuguese-portuguese-week-version>. 1999.
- 65 Van der Molen T. Questionário clínico para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) - versão portuguesa diária do CCQ. <http://ccq.nl/?wpsc-product=ccq-portuguese-portuguese-24h-version>. 1999.
- 66 Reda AA, Kotz D, Kocks JWH, *et al.* Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med* 2010;**104**:1675–82.
- 67 Trappenburg JCA, Touwen I, De Weert-van Oene GH, *et al.* Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health and quality of life outcomes* 2010;**8**:102.

- 68 Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;**29**:1224–38.
- 69 Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;**370**:786–96.
- 70 Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;**21**:S46–53.
- 71 Rodriguez-Roisin R. Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations. *Chest* 2000;**117**:S398–401.
- 72 Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TAR. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;**40**:1545–54.
- 73 Niewoehner DE. The Impact of Severe Exacerbations on Quality of Life and the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med* 2006;**119**:S38–45.
- 74 Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, *et al.* Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;**130**:133–42.
- 75 Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, *et al.* Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:1298–303.

- 76 Seemungal T, Donaldson G, Bhowmik A, *et al.* Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1608–13.
- 77 Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011;**105**:1118–28.
- 78 Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, *et al.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**:847–52.
- 79 Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:358–64.
- 80 Vestbo J, Agustí A, Ph D, *et al.* Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med* 2011;**365**:1184–92.
- 81 Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, *et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:332–8.
- 82 Soler-Cataluña JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD* 2010;**7**:276–84.
- 83 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;**363**:1128–38.

- 84 Coelho R, Santos A, Granadeiro S, *et al.* Avaliação da DPOC: GOLD 2011 vs. estratificação por gravidade funcional. *Rev Port Pneumol* 2012;**18 Esp Con**:8.
- 85 Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, *et al.* Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005;**26**:846–52.
- 86 Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, *et al.* Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;**61**:1043–7.
- 87 Ryan D, Wedzicha J. Changing Paradigms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Translation of Practice Guidelines in Clinical Practice. *Eur Respir Dis* 2012;**8**:116–22.
- 88 Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, *et al.* Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;**128**:2099–107.
- 89 Mannino DM, Thorn D, Swensen A, *et al.* Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;**32**:962–9.
- 90 Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;**33**:1165–85.
- 91 Inalzi RA, Fusco L, De Rosa M, *et al.* Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;**10**:2794–800.

- 92 Carneiro R, Sousa C, Pinto A, *et al.* Risco de reinternamento na doença pulmonar obstrutiva crónica - Estudo prospectivo com ênfase no valor da qualidade de vida e depressão. *Rev Port Pneumol* 2010;**XVI**:759–77.
- 93 Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, *et al.* Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;**28**:1245–57.
- 94 Coelho R, Santos A, Granadeiro S, *et al.* Comorbilidades e DPOC - relação com a avaliação funcional e sintomática. *Rev Port Pneumol* 2012;**18 Esp Con**:8.
- 95 Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:507–13.
- 96 Decramer M, Celli B, Kesten S, *et al.* 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.
- 97 Jenkins CR, Jones PW, Calverley PMA, *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**. doi:10.1186/1465-9921-10-59
- 98 Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:775–89.
- 99 Maltais F, Dennis N, Chan CKN. Rationale for Earlier Treatment in COPD: A Systematic Review of Published Literature in Mild-to-Moderate COPD. *COPD* 2012;:1–25.

100 Apolinário D, Loureiro A, Pinto C, *et al.* DPOC: GOLD 2011 e implicações na prática clínica. *Rev Port Pneumol* 2012;**18 Esp Con**:6.