

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Dissertação de Mestrado

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) COM BASE NA FUNÇÃO
PULMONAR**

Jemerson Dalazen Pereira

Orientadores

Adalberto Sperb Rubin

José da Silva Moreira

Porto Alegre, 2010

Ficha Catalográfica

612.2 Pereira, Jemerson Dalazen.

P436a Análise de sobrevida de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com base na função pulmonar / Jemerson Dalazen Pereira. - Porto Alegre: UFRGS, 2010.
61f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós- Graduação em Ciências Pneumológicas
Orientadores: Adalberto Sperb Rubin e José da Silva Moreira.

1. Pneumologia. 2. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 3. Análise de sobrevida. I. Rubin, Adalberto Sperb. II. Moreira, José da Silva. III. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. IV. Título.

(Elaborada pelo Bibliotecário José Francisco da Silva - CRB-14/570)

Dedicatória

À memória de meu pai Artur Rogério Pereira.

Agradecimentos

Ao Dr Adalberto Rubin pela idéia da realização do estudo, pela orientação e paciência.

Ao Dr José da Silva Moreira, não só pela orientação na realização deste estudo, como pela fundamental contribuição na minha formação médica.

À minha esposa, pela colaboração incentivo e paciência durante a realização deste.

À minha mãe e irmão pela confiança, incentivo e companheirismo.

A todos os colegas que contribuíram de alguma forma para a realização deste estudo.

SUMÁRIO

Ficha Catalográfica	ii
Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
SUMÁRIO	v
Abreviaturas	vi
Lista de Figuras e Gráficos.....	vii
Lista de tabelas	ix
RESUMO	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO	11
METODOLOGIA	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO	37
CONCLUSÕES.....	43
REFERÊNCIAS.....	44

ABREVIATURAS

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

OMS: Organização mundial de saúde

SBPT: Sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia

SUS: Sistema único de saúde

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF: Capacidade vital forçada

GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease

VVM: Ventilação voluntária máxima

ATS: American thoracic society

ERS: European respiratory society

PaO₂: Pressão arterial de oxigênio

IMC: Índice de massa corporal

VO₂: Pico de consumo de oxigênio

HIV: Human immunodeficiency vírus

VC: Volume corrente

CI: Capacidade inspiratória

VR: Volume residual

CPT: Capacidade pulmonar total

NIS-SES-RS: núcleo de informações em saúde da secretaria de estado da saúde do RS

DLCO: difusão de monóxido de carbono

CO: monóxido de carbono

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: idade	20
Figura 2 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: sexo	20
Figura 3 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: fumante ativo	21
Figura 4 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: VEF 1	21
Figura 5 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CPT	22
Figura 6 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CI	22
Figura 7 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer:CRF	23
Figura 8 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: VR	23
Figura 9 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: VR/CPT	24
Figura 10 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CI/CPT	24
Figura 11 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: IMC	25
Figura 12 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: difusão CO	25
Figura 13 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: idade	29
Figura 14 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: sexo	29
Figura 15 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: fumante ativo	30
Figura 16 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: VEF 1	30
Figura 17 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CPT	31
	31

Figura 18 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CI	31
Figura 19 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CRF	32
Figura 20 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: VR	32
Figura 21 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: VR/CPT	33
Figura 22 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: CI/CPT	33
Figura 23 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: IMC	34
Figura 24 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer: difusão CO	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes	15
Tabela 2 - Causas de morte	16
Tabela 3 - Comparação entre as características gerais de acordo com a sobrevida	17
Tabela 4 - Análise univariada de mortalidade geral de pacientes segundo variáveis estudadas	19
Tabela 5 - Preditores de mortalidade geral em análise de cox	26
Tabela 6 –Análise univariada de mortalidade por causas respiratórias segundo variáveis estudadas	28
Tabela 7 – Preditores de mortalidade por causas respiratórias em análise de cox	35

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das doenças mais prevalentes e com maior impacto em termos de morbi-mortalidade em todo o mundo. Ela está entre as principais causas de morte no globo.

Neste trabalho foram estudados 271 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), submetidos a exame pletismográfico no laboratório de função pulmonar do Pavilhão Pereira Filho em Porto Alegre- RS, no período de janeiro de 1999 a junho de 2005, os quais foram acompanhados até a data limite de setembro de 2006 para o registro da ocorrência dos desfechos (óbitos). Foram utilizados o *teste log rank*, o método de Kaplan-Meier e a análise multifatorial de Cox para relacionar as variáveis funcionais avaliadas pelo exame pletismográfico e ainda a idade, o sexo, o tabagismo ativo e o IMC com a sobrevida por causas gerais e respiratórias.

As variáveis que se mostraram como significativamente relacionadas com menor sobrevida por causas gerais foram o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) abaixo de 30% do previsto, a relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total (CI/CPT) menor que 25, a idade do paciente acima de 70 anos e o baixo índice de massa corporal ($IMC < 21\text{kg/m}^2$). Da mesma forma, o VEF_1 abaixo de 30%, a idade superior a 70 anos, a relação CI/CPT abaixo de 25, e a relação entre o volume residual e a capacidade pulmonar total (VR/CPT) acima de 70 se mostraram significativamente relacionadas com a menor sobrevida por causas respiratórias.

ABSTRACT

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of most prevalent diseases, with significant impact for morbidity and mortality. It is among the main causes of death in the world.

In this work there were studied 271 COPD patients in a specialized service of pulmonology during the period between January/1999 and June/2005. All patients were submitted to pletismographic examination and followed for survival evaluation, with registration of the death date, until September/2006. Log rank test, Cox multi factorial analysis and Kaplan-Meyer method were used in the study of the pulmonary function variables, sex, age, nutrition state and smoking habits of patients and their correlations to the survival (by both general and respiratory causes).

The variables significantly related to a smaller survival by general causes were the forced expiratory volume in one second (FEV_1) under 30% of the predicted value, the relation between inspiratory capacity and total lung capacity (IC/TLC) under 25, age of the patient superior to 70 years, and a low body mass index(BMI) under 21 Kg/m². Of the same form, FEV_1 under 30%, IC/TLC lesser than 25 and the relation residual volume and total lung capacity (RV/TLC) over 70 were found significantly associated to a smaller survival for respiratory causes.

1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é reconhecida como uma das enfermidades com mais expressivo impacto em termos de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Ela ocupa atualmente a quarta posição na lista de doenças com os mais altos índices de mortalidade no mundo¹, sendo esperado um aumento tanto em sua prevalência quanto em seus índices de mortalidade nas próximas décadas^{2,3}. Estudo publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Banco Mundial projeta que em 2020 a doença será a quinta principal enfermidade em termos de prevalência no mundo⁴. No Brasil, não se conhece a real prevalência da DPOC, pois existem poucos dados relativos a este assunto. Consenso sobre DPOC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) estimava em 12% a prevalência na população brasileira acima de 40 anos⁵. O estudo PLATINO⁶ relatou uma prevalência na cidade de São Paulo de 18% e 14% entre homens e mulheres respectivamente, sendo que na população estudada, acima de 60 anos, estes números foram superiores a 25%. Em 2004, a DPOC foi a quinta maior causa de internações no Sistema Único de Saúde (SUS) entre a população adulta, com 191.681 internações, com 33560 óbitos, acarretando gastos em torno de R\$ 72.000.000,00⁵. De forma mais alarmante, observa-se ainda um crescente aumento destes números nos últimos vinte anos, sendo esperado um aumento ainda maior nas próximas décadas. Em nosso país as estatísticas relativas aos números de mortes por DPOC apresentam-se em franca tendência de aumento. A mortalidade estimada que era de 7,88 óbitos em cada 100.000 habitantes na década de 80, cresceu para 19,04 óbitos/ 100.000 habitantes nos anos 90⁶.

A DPOC é uma doença respiratória prevenível e tratável, caracterizada pela presença de obstrução ao fluxo aéreo, a qual não é totalmente reversível com o uso de broncodilatadores, e que no decorrer de sua evolução, embora seja primariamente uma doença respiratória, acaba acarretando graves conseqüências sistêmicas. A obstrução ao fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, em especial a fumaça do tabaco². Apesar de o fumo ser o principal agente envolvido na patogenia da doença, é sabido que apenas uma parcela dos tabagistas que irá desenvolver a obstrução ao fluxo aéreo, o que sugere o envolvimento de fatores genéticos no estabelecimento da doença⁸. Observa-se ainda que freqüentemente os sintomas de tosse crônica e expectoração precedem o desenvolvimento de obstrução ao fluxo aéreo por muitos anos, entre os fumantes. O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em qualquer paciente com sintomas de tosse, expectoração, dispnéia, e/ou história de exposição aos fatores de risco para a doença. Ele é confirmado pela demonstração, através de exame espirométrico, de uma relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da capacidade vital forçada (CVF), conhecido como “Índice de Tiffenau”, menor que 70 (VEF₁/CVF < 70), com valor de VEF₁ reduzido, valor este que não é totalmente reversível com o uso de brocodilatadores⁵. O NHLBI/WHO *Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)² ainda estadia a doença com base no VEF₁, sendo: VEF₁ maior que 80% do previsto, doença leve; VEF₁ menor que 80% do previsto e maior que 50% do previsto, doença moderada; VEF₁ menor que 50% do previsto e maior que 30% do previsto doença severa, e VEF₁ menor que 30% do previsto doença muito severa. Na presença de sinais de falência respiratória ou de insuficiência cardíaca direita, a doença é considerada muito severa. Existe

uma grande heterogeneidade entre os portadores de DPOC, em termos de apresentação clínica, severidade da doença e taxa de progressão desta.

A DPOC se caracteriza por inflamação crônica das vias aéreas, parênquima e vasculatura pulmonar, como resposta às agressões das partículas nocivas inaladas, principalmente a fumaça do tabaco. As concentrações de macrófagos, linfócitos T (CD8+) e neutrófilos encontram-se aumentados em vários pontos das vias aéreas, parênquima pulmonar e vasculatura. Estas células inflamatórias secretam uma variedade de mediadores bioquímicos, particularmente citocinas, quimioquinas e oxidantes, com potencial de dano às estruturas pulmonares, ou ainda com propriedades de perpetuação do processo inflamatório^{9,10,11,12,13}. Em adição à inflamação, há também a ação de proteinases. Também o estresse oxidativo parece ter relevância na patogênese do DPOC. Essas alterações inflamatórias são causadas pela exposição a partículas inalatórias nocivas e gases tóxicos presentes na fumaça inalada do fumo. É sabido também que a fumaça do tabaco pode, por si só, induzir inflamação e causar danos de forma direta aos pulmões^{14,15,16,17,18,19}. As alterações patológicas características do DPOC são encontradas nas vias aéreas centrais e periféricas, no parênquima e na vasculatura pulmonar. Nas vias aéreas centrais, células inflamatórias infiltram o epitélio, que acabam por acarretar aumento na produção de muco e no número de células secretoras, alterações associadas à expectoração persistente e tosse produtiva^{14,20,21}. Nas vias aéreas periféricas, a inflamação crônica leva a ciclos repetidos de injúria e reparo da parede, o que resulta em remodelamento estrutural desta, com aumento no conteúdo de colágeno e cicatrização, que acabam por diminuir o lúmen brônquico, ocasionando obstrução fixa ao fluxo aéreo^{22,23}. A destruição do parênquima pulmonar tipicamente ocorre sob a forma de enfisema centrolobular, que envolve dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios²³, conseqüentes ao desequilíbrio entre proteinases e

antiproteínases no pulmão, resultantes de fatores genéticos ou de células e mediadores inflamatórios, bem como do estresse oxidativo, que parece ter importante papel na patogênese da doença²⁵. As alterações da vasculatura pulmonar são caracterizadas por espessamento da parede dos vasos, inicialmente da íntima, seguida por aumento da musculatura lisa e infiltração da parede por células inflamatórias, as quais tendem a se acentuar com a progressão da doença, acabando por acarretar aumento nos níveis tensionais na circulação pulmonar, levando a hipertensão pulmonar e cor pulmonale^{26,27,28}. Essas alterações nas vias-aéreas, parênquima e vasculatura pulmonar levam a achados característicos da doença, incluindo hipersecreção de muco, disfunção ciliar, limitação ao fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar, anormalidades nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar e cor pulmonale. De forma geral, estas alterações representam a seqüência evolutiva da apresentação dos sintomas da doença, e como regra ocorrem nesta ordem de apresentação na maioria dos casos. Apesar de primariamente ser uma doença respiratória, a DPOC leva secundariamente a alterações sistêmicas, como perda de massa muscular e alterações cardiovasculares, que contribuem para aumentar de forma significativa a sua morbi-mortalidade²⁹.

Historicamente, o VEF₁ vem sendo utilizado como marcador tanto da severidade da doença com preditor de mortalidade^{2,30,31,32,33,34}. Ele foi descrito pela primeira vez por Tiffenau e Pinelli em Paris³⁵ e por Gaensler em 1951 nos Estados Unidos³⁶. Gaensler correlacionou a ventilação voluntária máxima (VVM) com diversos volumes pulmonares, e encontrou melhor relação com VEF₁. A partir dos estudos de *Fletcher e colegas*³⁷, a história natural do DPOC tem sido associada historicamente com o declínio acelerado do VEF₁. Desde então este marcador tem sido considerado o dado objetivo dos testes de função pulmonar mais importante a ser avaliado em indivíduos com DPOC^{2,30,31,32,33,34}. Ainda hoje o VEF₁ é o principal

marcador, quando não o único, utilizado no acompanhamento clínico dos pacientes, no estabelecimento do diagnóstico, do prognóstico e como base para o estabelecimento das estratégias terapêuticas, e também como preditor de mortalidade. Porém, somente quando os valores caem abaixo de 50% do previsto é que as taxas de mortalidade começam a se alterar substancialmente e ainda, entre pacientes com níveis muito baixos de VEF₁, esta medida tem um pequeno valor preditivo de mortalidade^{32,38,39}. Além disso, como anteriormente discutido, a DPOC se caracteriza por uma grande heterogeneidade tanto na apresentação e evolução, quanto nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, e traz repercussões em outros sistemas que não o respiratório. Com base nestes fatos, há tempos vem se discutindo o uso do VEF₁ como único marcador global preditor de eventos nesta doença^{29,32}. Apesar destas limitações, definições de DPOC de organismos incluindo *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), GOLD e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)^{2,6,32,34}, têm focado basicamente nas consequências pulmonares desta doença, apesar de que em recente definição da ATS/ERS publicada houve uma modificação para que seja levado em consideração as consequências sistêmicas significativas da doença⁴⁰. De qualquer forma, o estadiamento e prognóstico do DPOC continuam atualmente sendo determinados principalmente com base nas medidas funcionais, principalmente o VEF₁. Ou seja, este marcador do nível de obstrução ao fluxo de ar nos pulmões continua a ser utilizado como marcador global das alterações fisiopatológicas da doença, apesar de uma grande parte delas ser extrapulmonar. O conceito de um único marcador global para a doença é atraente pela simplicidade e conveniência, mas pode não ser apropriado para uma doença complexa e multicomponencial como o DPOC.

Embora seja o VEF₁ considerado o marcador individual que melhor se correlaciona com a mortalidade no DPOC, somente quando os seus

valores caem para níveis abaixo do percentil 50 dos valores previstos é que as taxas de mortalidade começam a se alterar substancialmente, ou seja, este marcador não pode ser utilizado como preditor de mortalidade em todos os pacientes, com graus diferentes de comprometimento pela doença. Por outro lado, outra limitação deste dado de função pulmonar na avaliação global do paciente portador de DPOC encontra-se no fato de que, por definição, a doença é caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo, representada por um baixo valor de VEF_1 , o qual não responde ao uso de broncodilatadores, achado este que ajuda a diferenciá-la da asma. Apesar disso, a grande maioria dos estudos que avaliam a eficácia de drogas ou outras terapias utilizadas para o tratamento da patologia utilizam este marcador como parâmetro para avaliação da eficácia. Isto poderia explicar a quantidade de estudos que falham em demonstrar benefícios significativos do uso de broncodilatadores e corticóides inalatórios ou outras formas de terapia, ou ainda, mostram apenas eficácia marginal em termos de VEF_1 , apesar de relatos subjetivos de melhora por parte dos pacientes observados na prática clínica. É possível que novos agentes que hajam por outros mecanismos que não a broncodilatação, e por consequência tenham pequeno efeito no VEF_1 , possam ter resultados significativos em outros parâmetros como morte e hospitalização por exemplo. Por estes motivos, são necessários outros marcadores para uma melhor compreensão e um manejo mais minucioso da doença em todos os seus estágios, de forma a fornecer bases mais sólidas para as decisões terapêuticas. Em particular marcadores relacionados aos processos inflamatórios, às mudanças estruturais e efeitos sistêmicos da doença, de forma a complementar as informações relativas à limitação ao fluxo aéreo fornecidas pela quantificação do VEF_1 , e permitir uma avaliação completa das repercussões da doença no indivíduo, permitindo um manejo clínico mais individualizado e possivelmente mais eficiente da doença.

Outras variáveis têm demonstrado serem melhores preditores de mortalidade que o VEF₁. A presença de hipoxemia ou hipercapnia se correlaciona de forma significativa com a mortalidade independente dos valores de VEF₁^{41,42}. *Tessa e cols*⁴³ mostraram que em pacientes hipercápnicos, as variáveis que melhor se correlacionavam com a mortalidade eram a presença de comorbidades significativas, a pressão arterial de oxigênio (PaO₂) e o tabagismo ativo. Este estudo mostrou ainda que o nível de obstrução ao fluxo aéreo não afetou de forma significativa a mortalidade neste grupo de pacientes. Outra variável com boa relação com a mortalidade é a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos. *Pinto Plata e cols*⁴⁴ demonstraram que pequenas distâncias percorridas durante a realização do teste se correlacionavam melhor com a mortalidade em portadores de doença severa que outros marcadores tradicionais de severidade, entre eles o próprio VEF₁. *Nishimura e cols*⁴⁵ demonstraram que a categorização dos pacientes com base no seu nível de dispnéia foi mais discriminante da severidade da doença que o uso do VEF₁. Também a desnutrição ou perda de massa muscular, definida por um valor do índice de massa corporal (IMC) abaixo de 20 é considerado um marcador independente de mortalidade no DPOC, especialmente em portadores de doença severa^{39,46}. Estudo recente já define o IMC menor que 25 como preditor de mortalidade em pacientes usuários de oxigenoterapia⁴⁷. Com base no caráter multifatorial da doença, *Celli e cols* reportaram um índice multivariável, chamado de “Índice de BODE” que inclui o índice de massa corporal (IMC), o grau de obstrução ao fluxo aéreo (definido pelo valor de VEF₁), grau de dispnéia e capacidade exercício, o qual apresentou excelente valor preditivo de mortalidade⁴⁸. Outros preditores de mortalidade incluem a hiperreatividade brônquica à histamina⁴⁹, a proteína C reativa⁵⁰, pacientes portadores do vírus HIV⁵¹, o pico de consumo de oxigênio (VO₂)⁵² e outros

A partir da década de 90, observou-se que a dispnéia em DPOC se correlaciona melhor no exercício com o aprisionamento de ar, o qual é acentuado durante a realização de exercício, chamada hiperinsuflação dinâmica^{53,54,55,56,57}. A presença de hiperinsuflação pulmonar é freqüente em portadores de DPOC. Diversos estudos têm demonstrado uma forte correlação entre hiperinsuflação estática e o grau de hiperinsuflação dinâmica que ocorre durante a realização de exercício^{58,59,60}, ambas associadas com limitação ao aumento do volume corrente (VC) durante o exercício e o desenvolvimento de dispnéia e intolerância ao exercício nestes pacientes^{59,61,62}. Alguns estudos tentaram mostrar relação entre os valores da capacidade inspiratória (CI) e o grau de hiperinsuflação pulmonar, mas falharam em demonstrar a CI como preditor de sobrevida^{35,43}. Outro estudo mostrou que a hiperinsuflação, expressa através da relação entre o volume residual e a capacidade pulmonar total (VR/CPT) foi um bom preditor de mortalidade entre indivíduos hipercápnicos usuários de ventilação mecânica não invasiva domiciliar⁶⁰. Em outro, esta relação também apresentou valores significativos como preditor, mas esta relação não foi incluída na análise de cox, e acabou não sendo mencionada como preditor da mortalidade⁴⁵. Recentemente, *Casanova e cols*⁶³ sugeriram a relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total (CI/ CPT), chamada pelos autores de “Fração de Inspiração” numa analogia à fração de ejeção cardíaca, como um bom marcador independente de mortalidade por todas as causas em DPOC, e o sugeriram como mais um parâmetro a ser avaliado em adição aos outros já utilizados no acompanhamento do paciente com DPOC.

Dessa forma, fica claro a necessidade da busca por marcadores objetivos específicos para as alterações decorrentes da DPOC, que permitam quantificar e estadiar os pacientes não somente com base nas limitações ao fluxo aéreo, mas que permitam também acessar os efeitos da

doença seja na árvore brônquica, parênquima ou na vasculatura pulmonar, levando também em consideração as conseqüências da doença nos diversos sistemas do organismo porventura acometidos. Também faz-se necessário uma melhor definição e formas de se acessar as variáveis relacionadas ao processo inflamatório e suas conseqüências, de forma a se permitir uma avaliação prognóstica mais apurada nos diversos estágios da doença independente do estado do paciente ou de seu nível de acometimento pela doença. Também se faz necessário o estabelecimento de quais variáveis têm maior relevância nos diversos estágios da doença, de forma que se tenha uma avaliação globalizada e conseqüentemente mais apurada do estado funcional do paciente e das conseqüências da doença no seu organismo, permitindo um planejamento terapêutico individualizado objetivando uma melhora no manejo clínico destes pacientes, sem desprezar alguns efeitos do DPOC porventura ignorados. Neste universo, as variáveis de função pulmonar ocupam lugar de destaque, por fornecer dados objetivos diretos do grau de comprometimento do órgão e suas conseqüências, de uma forma direta e facilmente acessível, variáveis estas que nunca podem ser desprezadas. Faz-se necessário a realização de mais estudos, objetivando a determinação de quais variáveis oriundas dos testes de função pulmonar que melhor se correlacionam com o prognóstico e a mortalidade dos pacientes nos diversos estágios da doença.

2. OBJETIVO

Estudar a correlação entre variáveis funcionais respiratórias verificadas à pletismografia, e ainda a idade, o sexo, o tabagismo ativo e o IMC com a mortalidade por causas gerais e respiratórias de pacientes portadores de DPOC.

3. METODOLOGIA

Estudo observacional, retrospectivo, efetuado em pacientes referenciados ao laboratório de função pulmonar do Pavilhão Pereira Filho (Santa Casa) em Porto Alegre, RS, com o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), conforme indicado pelo médico assistente na solicitação para a realização de exame pletismográfico, no período de janeiro de 1999 a junho de 2005.

Foram incluídos aqueles pacientes com história de DPOC, tabagismo ativo passado (mínimo 10 anos-maço) e com relação $VEF_1/CVF < 0,7$. Uma vez obedecidos os critérios, era buscada a informação relativa à situação clínica do pacientes, em especial ocorrência de óbito (contato telefônico, visita domiciliar, médico assistente) observando-se a data limite de 30 de setembro de 2006 para finalizar o término do levantamento da ocorrência dos desfechos. Nos casos de óbitos ocorridos neste período, eram investigadas a causa da morte e a data, registradas no atestado de óbito, tendo como fontes os prontuários hospitalares nos casos de morte na instituição, e as secretarias de saúde municipal de Porto Alegre para aqueles que residiam na cidade, e o Núcleo de Informações em Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul (NIS-SES-RS) nos casos de pacientes de outras cidades do estado. Foram excluídos deste estudo portadores de bronquiectasias e de enfisema secundário a deficiência de alfa-1 anti-tripsina e também aqueles submetidos a transplante pulmonar.

Os dados relativos à função pulmonar foram obtidos de exames realizados em pletismógrafo da marca *Sensor Medics*, modelo *Autobox Vmax 22*, com análise das seguintes variáveis: VEF_1 , CVF, CPT, CI, VR,

CI/CPT, VR/CPT, DLCO - todas elas com os valores valores aferidos após o uso de broncodilatador (pós-bd). Os valores de referência utilizados foram: *Pereira*⁶⁴ para dados de espirometria, *Neder*⁶⁵ para volumes pulmonares e *Crappo*⁶⁶ para DLCO, conforme as “Diretrizes Para Testes de Função Pulmonar-2002” da SBPT⁶⁷. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da ISCMPA, conforme parecer número 446/06. Os autores assumiram o compromisso de manter a privacidade dos pacientes

A análise estatística foi efetuada utilizando-se o pacote estatístico *SPSS 8.0 for windows*. Dados são apresentados como média e desvio padrão para variáveis numéricas com distribuição normal, e através do número e respectivo percentual para variáveis dicotômicas. Teste t foi utilizado para comparar as médias, e o chi-quadrado não corrigido para variáveis de distribuição não-paramétrica, entre os grupo de sobreviventes e de não sobreviventes. O efeito das variáveis de forma isolada na sobrevida foi determinado pelo teste log-rank. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para avaliação de prognóstico. Para a determinação de quais variáveis teriam efeito independente na sobrevida foi utilizado a análise multivariada de Cox. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo em todas as análises.

4. RESULTADOS

Entre os indivíduos com o diagnóstico clínico de DPOC encaminhados para a realização de exame pletismográfico, foram selecionados 312 casos consecutivos que preenchiam os critérios funcionais para a doença ($VEF_1/CVF < 0.7$). Conseguiram-se informações a respeito de mortalidade de 271 (87%), dos quais 58 (21,4%) foram a óbito durante o período de observação, e em 21(7,7%) o seguimento não foi completado até a data limite de acompanhamento, em setembro de 2006. As características descritivas dos indivíduos estudados estão enumeradas na tabela 1. Os resultados expressam os valores médios e desvio padrão, ou o número e respectivo percentual. A idade média dos indivíduos estudados foi de 64,6 anos, a maioria era do sexo masculino (63,2%), e tinham média do IMC dentro dos valores considerados normais, e a maioria (38,0%) dos 271 pacientes declarou não ser fumante no momento da realização do exame, mas a maioria apresentava obstrução severa ao fluxo aéreo (todos eram ou haviam sido fumantes). Segundo os critérios da SBPT, a população do estudo era composta por 11,07% de pacientes no estágio I, 32,47% no estágio II, 40,59% no estágio III e 15,86% no estágio IV da doença. Os valores estão expressos na tabela I.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DPOC SUBMETIDOS A EXAME PLETISMOGRÁFICO (N=271)

VARIÁVEL	MÉDIA ± DP ou N e %
HOMENS	171 (63,1%)
IDADE (ANOS)	64,63 (9,85)
IMC (KG/M2)	24,84 (4,29)
FUMANTE ATIVO (SIM)	103 (38%)
ANOS/MAÇO	53,08 (26,74)
TEMPO ACOMPANHAMENTO (MESES)	39,37 (19,23)
TIFFENAU	49,07 (11,59)
VEF1 (% PREVISTO)	49,02 (20,79)
ESTÁGIO SBPT	
LEVE	30 (11,07%)
MODERADA	88 (32,47%)
SEVERA	110 (40,59%)
MUITO SEVERA	43 (15,86%)
CVF (% PREVISTO)	74,77 (21,57)
VC (% PREVISTO)	81,65 (21,08)
VOLUME RESIDUAL (% PREVISTO)	184,22 (63,31)
CAPACIDADE PULMONAR TOTAL	124,47 (20,44)
CAPACIDADE RESIDUAL FUNCIONAL	149,07 (37,65)
VR/CPT	56,15 (12,81)
CAPACIDADE INSPIRATÓRIA	79,99 (28,17)
CI/CPT	30,52 (10,69)
DIFUSÃO CO	77,98 (29,26)

Dos 58 pacientes que foram ao óbito, 31 (53,4%) tiveram como principal causa da morte insuficiência respiratória, 4 (6,8%) pneumonia, e 7 (12,06%) carcinoma brônquico. Em 6 casos (10,3%) não foi possível determinar a causa do óbito. As de morte estão expressas na tabela 2.

TABELA 2. CAUSAS DE MORTE DE 58 INDIVÍDUOS ACOMPANHADOS NO ESTUDO

CAUSA	NÚMERO (%)
INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA	31 (53,45%)
PNEUMONIA	4 (6,89%)
CARCINOMA BRÔNQUICO	7 (12,06%)
IAM	3 (5,17%)
TEP	1 (1,72%)
CARCINOMA DE LARINGE	1 (1,72%)
CARCINOMA DE LÍNGUA	1 (1,72%)
SÍNDROME DE DUMPING	1 (1,72%)
ICC	1 (1,72%)
AVC	1 (1,72%)
CANCER DE MAMA	1 (1,72%)
INDETERMINADA	6 (15,51%)
TOTAL	58 (100%)

A tabela 3 mostra a comparação entre os valores basais das variáveis estudadas entre os indivíduos que sobreviveram durante o período de acompanhamento e os que faleceram. Aqueles que morreram eram significativamente mais velhos, tinham uma carga tabágica mais elevada, e apresentavam piores índices de função pulmonar.

TABELA 3. COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES DE ACORDO COM A SOBREVIDA

VARIÁVEL	VIVO (N=213)	OBITO (N=58)	P
HOMENS	132 (62,0%)	39 (67,2%)	0,4609*
IDADE	63,20 (9,79)	69,91 (8,19)	0,0000
IMC	24,89 (4,09)	24,64 (4,98)	0,6901
FUMANTE ATIVO	86 (40,4%)	17 (29,31%)	0,1238*
ANOS/MAÇO	49,29 (24,30)	67,00 (30,63)	0,0000
TEMPO	43,24 (17,86)	25,14 (17,39)	0,0000
ACOMPANHAMENTO			
TIFENAU	50,49 (11,38)	43,86 (10,91)	0,0001
VEF1	52,09 (20,63)	39,60 (18,41)	0,0000
ESTÁGIO SBPT			
LEVE	27 (12,67%)	3 (5,17%)	
MODERADA	78 (36,62%)	10 (17,24%)	
SEVERA	85 (39,90%)	25 (43,10%)	
MUITO SEVERA	23 (10,80)	20 (34,48%)	
CVF	77,46 (20,66)	64,90 (22,14)	0,0001
VC	84,21 (19,92)	72,26 (22,70)	0,0001
VOLUME RESIDUAL	179,35 (59,52)	202,12 (68,64)	0,0133
CAPACIDADE PULMONAR	123,32 (19,81)	128,71 (22,29)	0,0751
TOTAL			
CAPACIDADE RESIDUAL	145,98 (34,57)	160,43 (45,84)	0,0093
FUNCIONAL			
VR/CPT	54,47 (12,30)	62,31 (12,88)	0,0000
CAPACIDADE	83,38 (27,91)	67,56 (25,72)	0,0001
INSPIRATÓRIA			
CI/CPT	31,91 (10,34)	25,41 (10,49)	0,0000
DIFUSÃO CO	82,59 (28,66)	60,50 (24,76)	0,0000

*qui-quadrado não corrigido

Com o objetivo de determinar que variáveis teriam impacto, de forma isolada na sobrevida, foi efetuado o teste log-rank, incluindo as variáveis sexo, idade, IMC, VEF₁, CVF, VR, CRF, CI, difusão de CO, e as relações VR/CPT e CI/CPT, e ainda se o paciente se declarava fumante ativo no momento da realização do exame. Os valores estão expressos na tabela 4.

De forma a se determinar que variáveis seriam preditoras de mortalidade por causas respiratórias, procedeu-se outro estudo no qual foram excluídos os indivíduos que faleceram em decorrência de outras causas, e se realizou estudo semelhante. Os pontos de corte utilizados foram: idade maior ou igual a 70 anos, IMC entre 20 a 25 foi considerado normal, VEF₁ menor ou igual a 30% do previsto, relação CI/CPT menor

que 25. No caso das variáveis CPT, CRF, VR e a relação VR/CPT foram utilizados os seguintes valores de corte referentes aos valores aproximados do percentil 75, sendo CPT maior que 140% do previsto, CRF maior que 172% do previsto, VR maior que 260% do previsto e VR/CPT maior que 70%. No caso das outras variáveis foram utilizados os valores referentes ao percentil 25 aproximado, a saber: CI menor que 50% do previsto. Observa-se que as variáveis CI, CI/CPT, CRF, DLCO, idade, IMC<20, VEF₁, VR E VR/CPT se mostraram como preditores isolados de mortalidade na análise univariada.

TABELA 4. ANÁLISE UNIVARIADA DE MORTALIDADE GERAL DE PACIENTES PORTADORES DE DPOC SEGUNDO VARIÁVEIS ESTUDADAS (TESTE LOG-RANK)

VARIÁVEL	N	TESTE LOG-RANK	P
CAPACIDADE INSPIRATÓRIA			
< 50%	39	10,65	
> OU = 50%	232	REFERÊNCIA	0,0011
RELAÇÃO CI/CPT			
< 25	92	17,16	0,0000
> OU = 25	179	REFERÊNCIA	
CAPACIDADE PULMONAR TOTAL			
> 140%	58	0,65	0,4199
< OU = 140%	213	REFERÊNCIA	
CAPACIDADE RESIDUAL FUNCIONAL			
>172%	67	6,67	0,0098
< ou = 172%	204	REFERÊNCIA	
DIFUSÃO CO			
< 30%	8	7,32	0,0068
> OU = 30%	263	REFERÊNCIA	
IDADE (ANOS)			
> OU = 70	96	10,37	0,0013
< 70	175	REFERÊNCIA	
FUMANTE ATIVO			
SIM	168	2,73	0,0985
NÃO	103	REFERÊNCIA	
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m²)			
< 21	46	15,79	0,004
> 25	108		
21- 25	117	REFERÊNCIA	
SEXO			
MULHERES	100	0,39	0,5330
HOMENS	171	REFERÊNCIA	
VEF1			
<30%	43	25,66	0,0000
> OU = 30%	228	REFERÊNCIA	
VOLUME RESIDUAL			
> 260%	30	6,90	0,0090
< OU = 260%	241	REFERÊNCIA	
RELAÇÃO VOLUME RESIDUAL/CPT			
> 70%	33	15,80	0,0001
< OU = 70%	238	REFERÊNCIA	

A seguir, as figuras 1 a 13 mostram as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para as variáveis estudadas, com os respectivos valores de P.

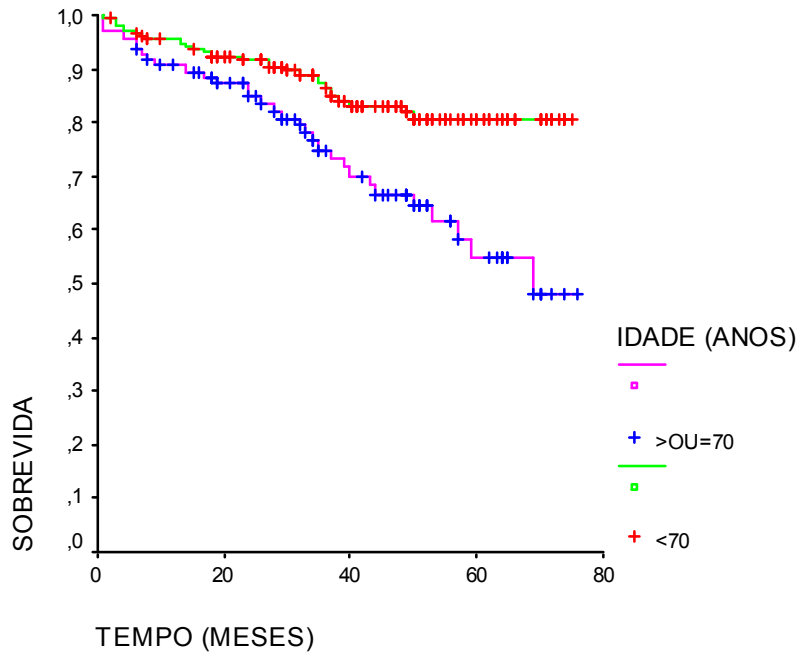


FIGURA 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: idade ($p=0,0013$)

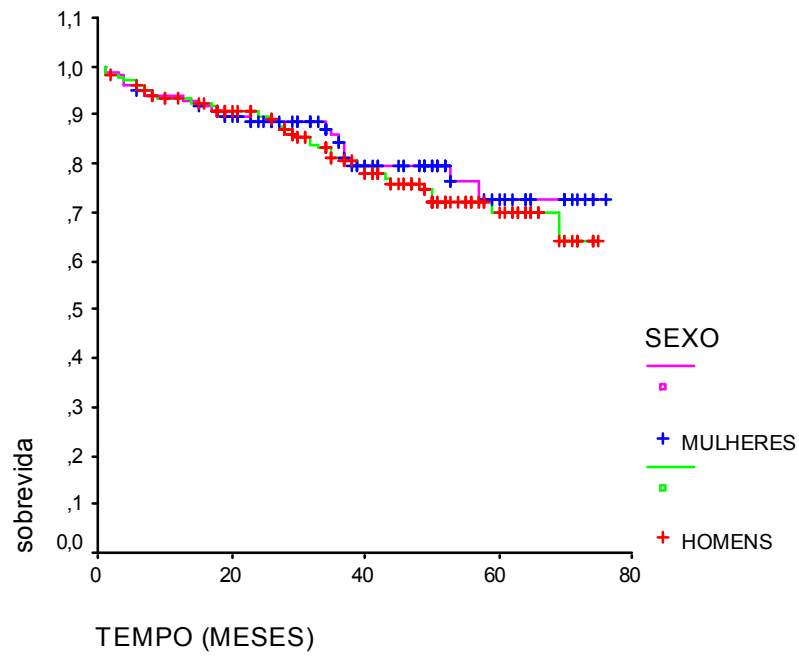


FIGURA 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: sexo ($p=0,5330$)

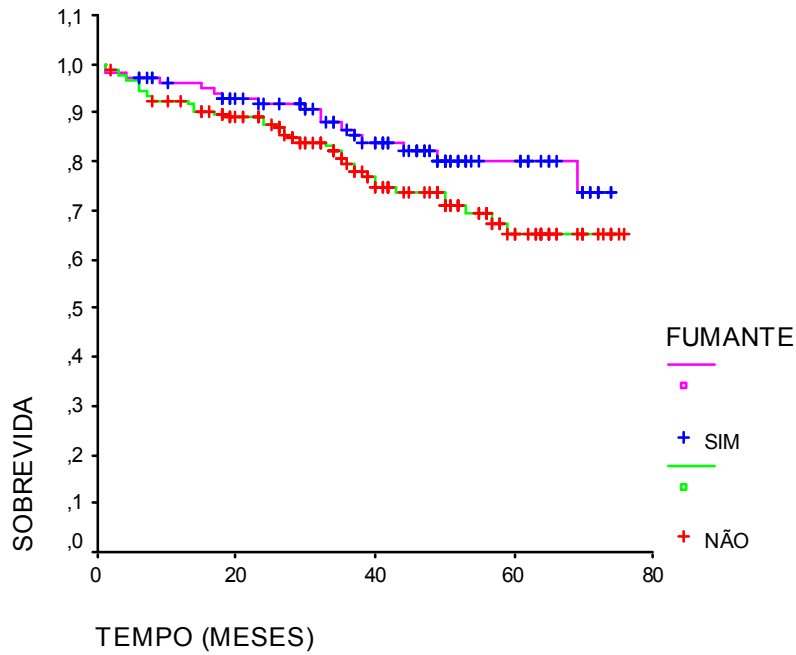


FIGURA 3. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: fumante ativo ($p=0,0985$)

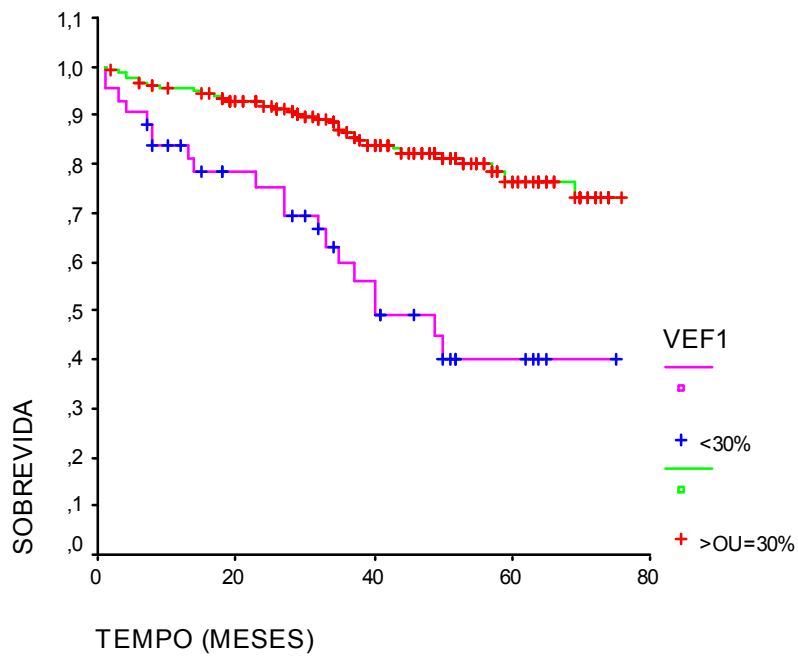


FIGURA 4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: VEF_1 ($p=0,0000$)

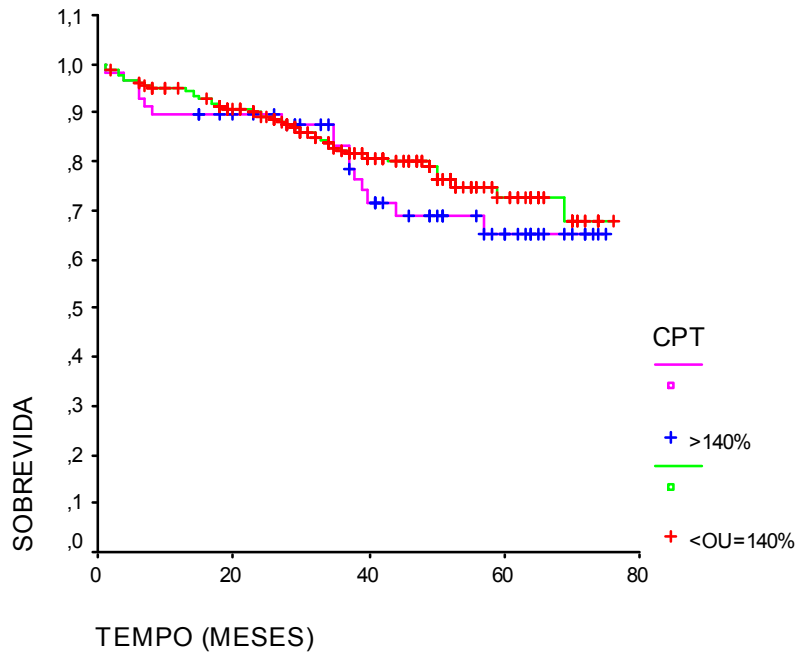


FIGURA 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CPT (p=0,4199)

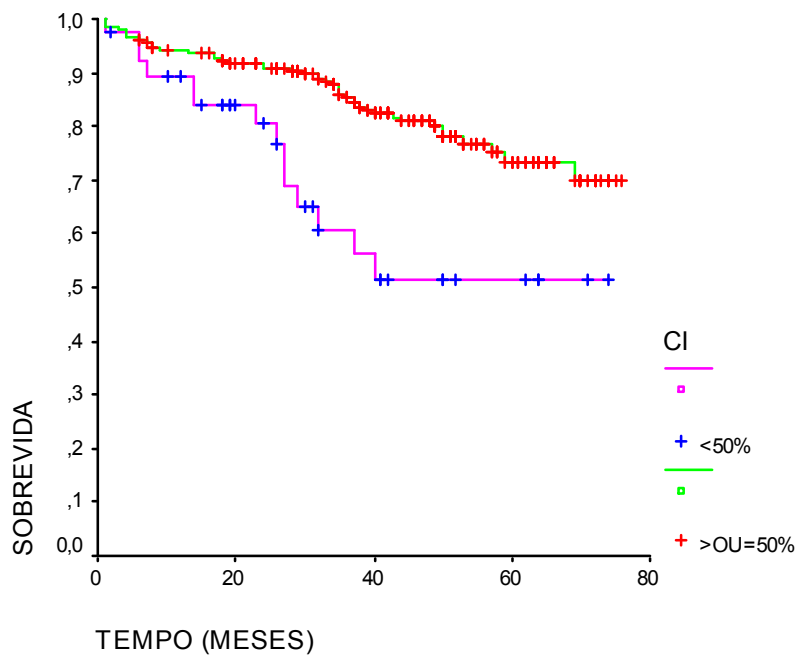


FIGURA 6. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CI (p=0,0011)

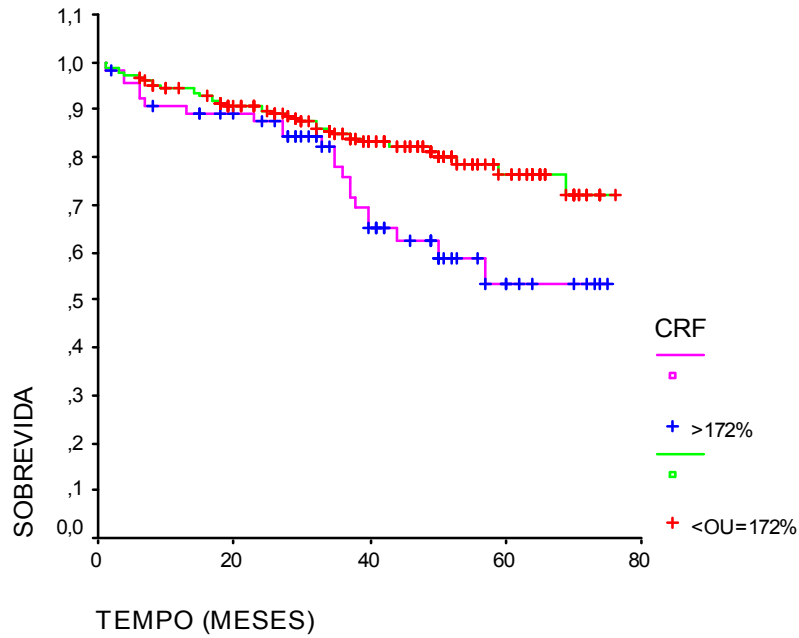


FIGURA 7. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CRF (p=0,0098)

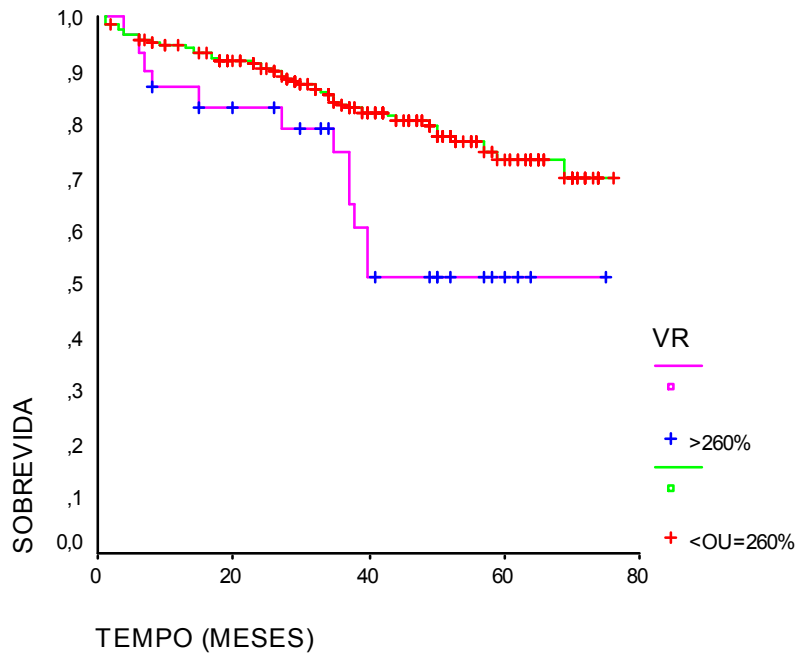


FIGURA 8. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: VR (p=0,0090)

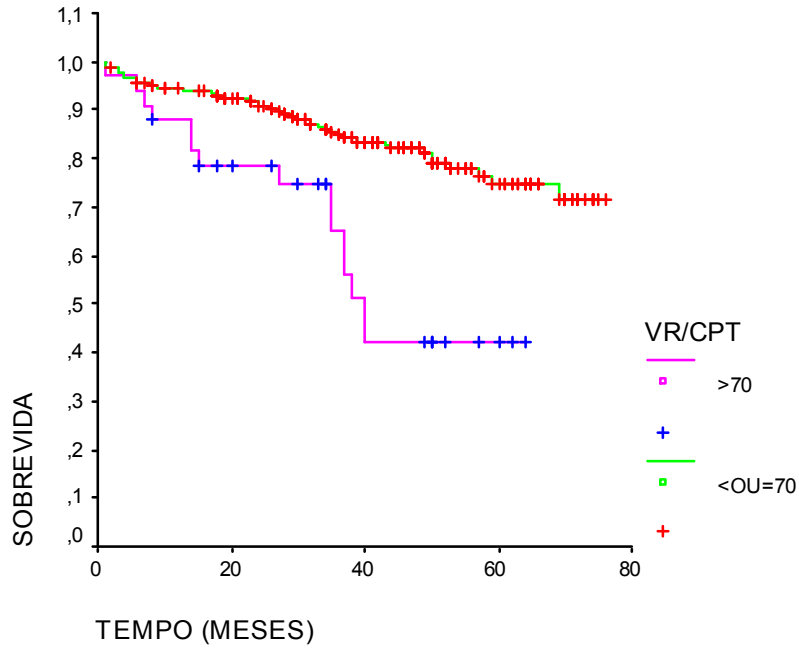


FIGURA9. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: VR/CPT($p=0,0001$)

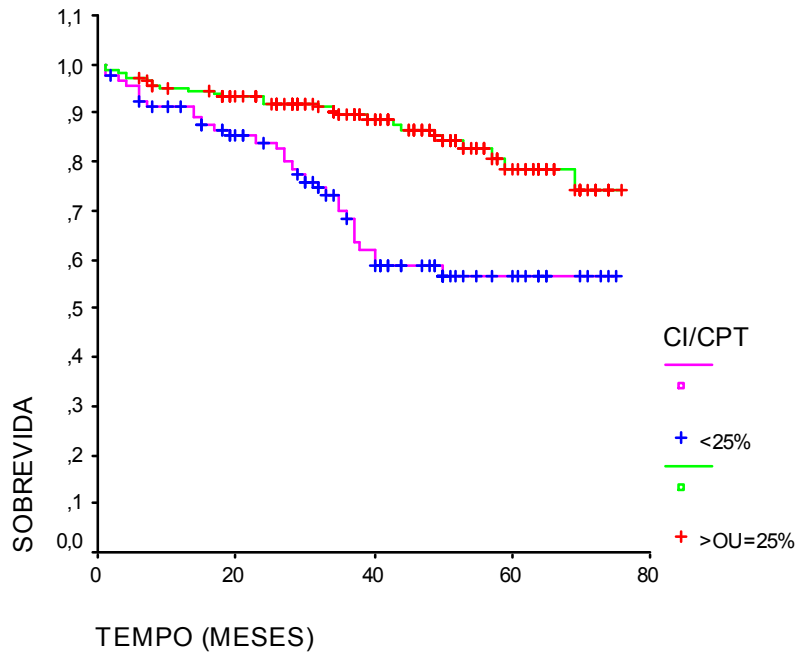


FIGURA 10. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CI/CPT ($p=0,0000$)

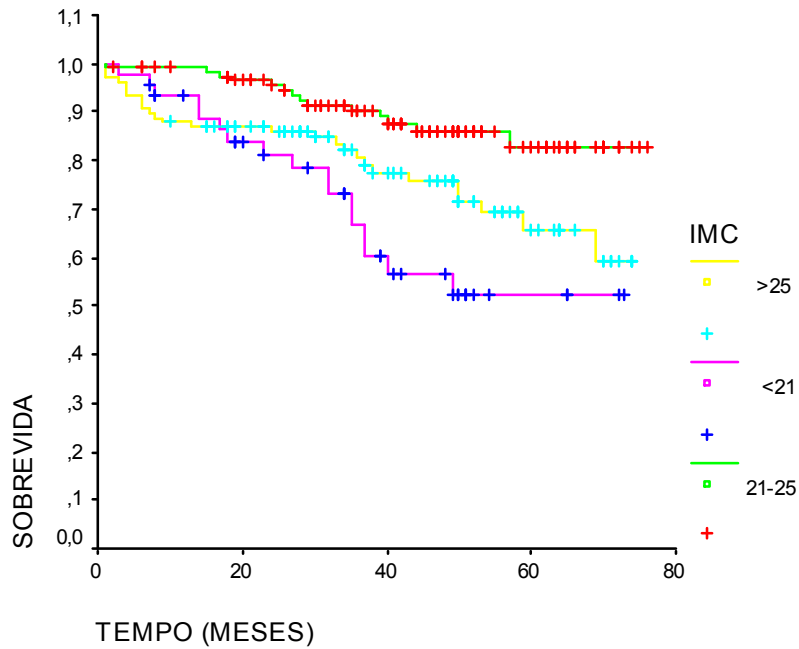


FIGURA 11. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: IMC (p=0,004)

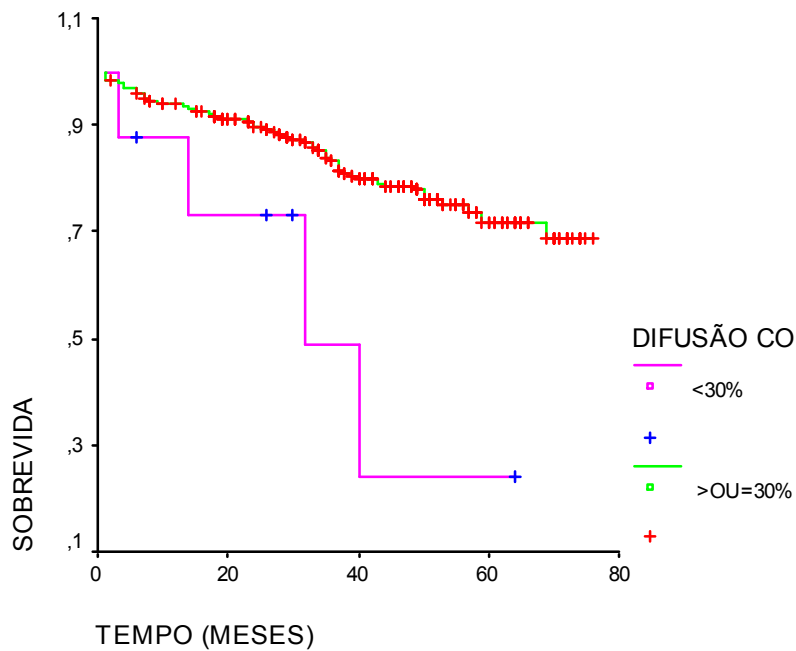


FIGURA 12. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: disusão CO(p=0,0068)

Com base nesses resultados, procedeu-se a aplicação da análise multivariada de Cox, incluindo as variáveis que se mostraram como

significativas, a saber: idade, IMC, VEF₁, CRF, DLCO, CI, VR, VR/CPT e CI/CPT. Para evitar efeito de multicolinearidade entre as variáveis VR e CI com as relações que as incluem (VR/CPT e CI/CPT), foram realizadas duas análises: uma incluindo as variáveis de forma isolada e excluindo-se as relações (ESTUDO 2), e a outra somente com as relações (ESTUDO 1). Os resultados estão expressos na tabela 5.

TABELA 5. PREDITORES DE MORTALIDADE GERAL EM ANÁLISE DE COX

PREDITOR	<u>ESTUDO 1</u>		<u>ESTUDO 2</u>	
	RAZÃO DE RISCOS (IC 95%)	VALOR p	RAZÃO DE RISCOS (IC 95%)	VALOR p
VEF 1 <30% > ou = 30%	2,58 (1,33- 4,99) REFERÊNCIA	0,0048	3,10 (1,58- 6,10) REFERÊNCIA	0,0010
IDADE (ANOS) >OU =70 <70	2,29 (1,36- 3,85) REFERÊNCIA	0,0018	2,40 (1,43- 4,05) REFERÊNCIA	0,0010
IMC < 21 21- 25	1,65 (1,21- 2,26) REFERÊNCIA	0,0017	1,48 (1,09- 1,99) REFERÊNCIA	0,0109
CRF > 172 < ou = 172	0,78 (0,37- 1,64) REFERÊNCIA	0,5183	1,24 (0,61- 2,54) REFERÊNCIA	0,5416
DIFUSÃO CO > OU = 50% < 50	2,37 (0,81- 6,87) REFERÊNCIA	0,1135	2,63 (0,85- 8,10) REFERÊNCIA	0,0906
CI < 50% > ou = 50%	#	#	1,26 (0,59- 2,70) REFERÊNCIA	0,5389
VR > 260% < ou = 260%	#	#	1,07 (0,44- 2,61) REFERÊNCIA	0,8684
VR/ CPT > 50% < ou = 50	1,67 (0,75- 3,69) REFERÊNCIA	0,2066	#	#
CI/ CPT < 25 > ou = 25	2,19 (1,16- 4,15) REFERÊNCIA	0,0161	#	#

Observa-se que as variáveis que se mantiveram como boas preditoras de sobrevida em ambos os estudos foram o VEF₁ abaixo de 30% do valor previsto pós-bd, o IMC menor que 21, e a idade acima de 70 anos. Da mesma forma, a relação CI/CPT, com valores abaixo de 25, mostrou-se como boa preditora de sobrevida por causas gerais.

Usando-se a mesma metodologia, procedeu-se outro estudo em que se excluíram os indivíduos que faleceram por outras causas que não respiratórias, no qual foram incluídos 248 pacientes, de forma a se determinar a sobrevida por causas respiratórias. Os resultados do teste log-rank, nesse estudo, estão expostos na tabela 6.

TABELA 6. ANÁLISE UNIVARIADA DE MORTALIDADE POR CAUSAS RESPIRATÓRIAS DE PACIENTES PORTADORES DE DPOC SEGUNDO VARIÁVEIS ESTUDADAS (TESTE LOG-RANK)

VARIÁVEL	n	TESTE LOG-RANK	valor p
CAPACIDADE INSPIRATÓRIA			
< 50%	37	18,79	
> ou = 50%	211	REFERÊNCIA	0,0000
RELAÇÃO CI/CPT			
< 25	81	15,99	0,0001
> ou = 25	167	REFERÊNCIA	
CAPACIDADE PULMONAR TOTAL			
> 140	50	0,02	0,8843
< OU = 140	198	REFERÊNCIA	
CAPACIDADE RESIDUAL FUNCIONAL			
>172	58	4,45	0,0349
< ou = 172	190	REFERÊNCIA	
DIFUSÃO CO			
< 30%	7	7,39	0,0066
> OU = 30%	241	REFERÊNCIA	
IDADE (ANOS)			
> OU = 70	85	10,13	0,0015
< 70	163	REFERÊNCIA	
FUMANTE ATIVO			
SIM	150	0,62	0,4319
NÃO	98	REFERÊNCIA	
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m²)			
< 21	42	17,86	0,0001
> 25	110		
21- 25	96	REFERÊNCIA	
SEXO			
MULHERES	93	0,15	0,6960
HOMENS	155	REFERÊNCIA	
VEF1			
<30%	36	21,74	0,0000
> ou = 30%	212	REFERÊNCIA	
VOLUME RESIDUAL			
> 260%	27	9,31	0,0023
< ou = 260%	221	REFERÊNCIA	
RELAÇÃO VOLUME RESIDUAL/CPT			
> 70%	31	28,08	0,0000
< ou = 70%	217	REFERÊNCIA	

As figuras 13 a 24 a seguir mostram as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para as variáveis estudadas, com os respectivos valores de p.

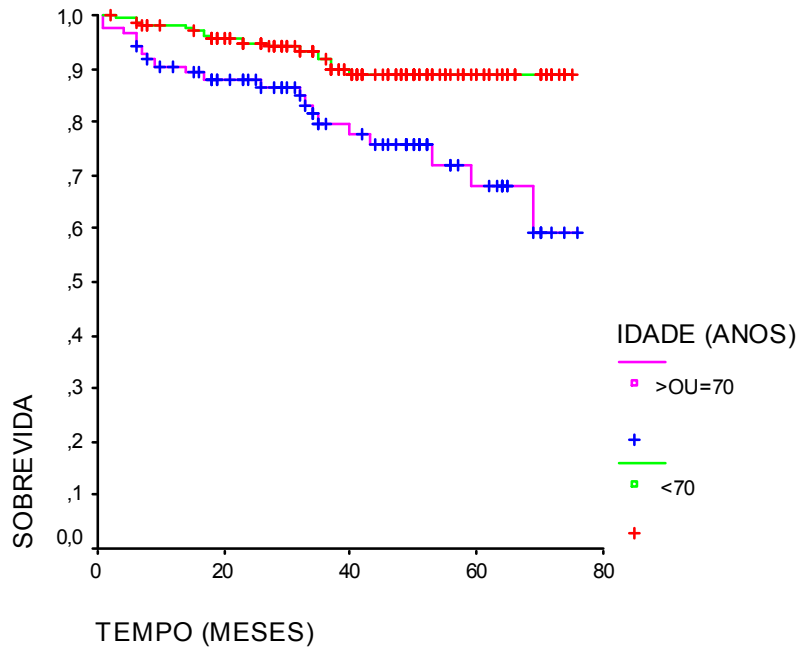


FIGURA 13. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: idade (p=0,0015)

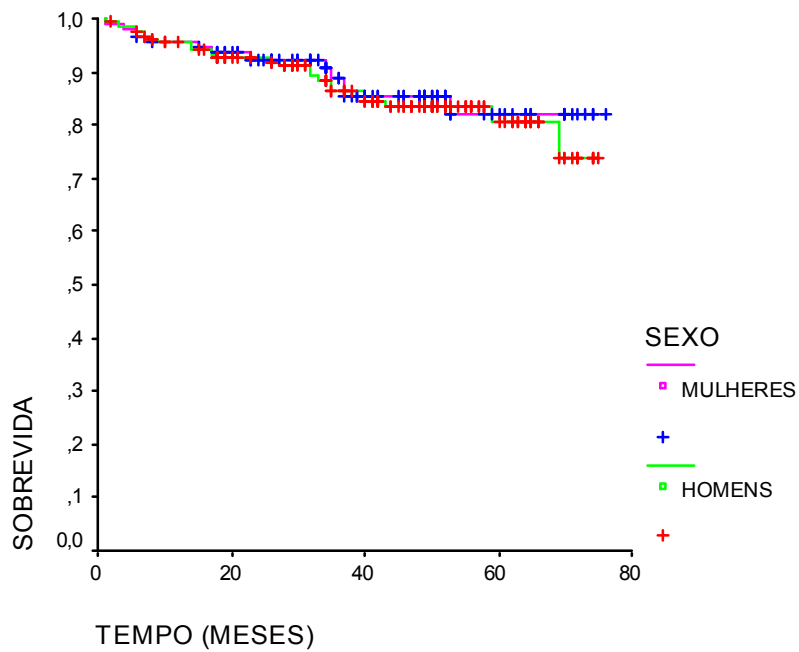


FIGURA 14. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: sexo (p=0,6960)

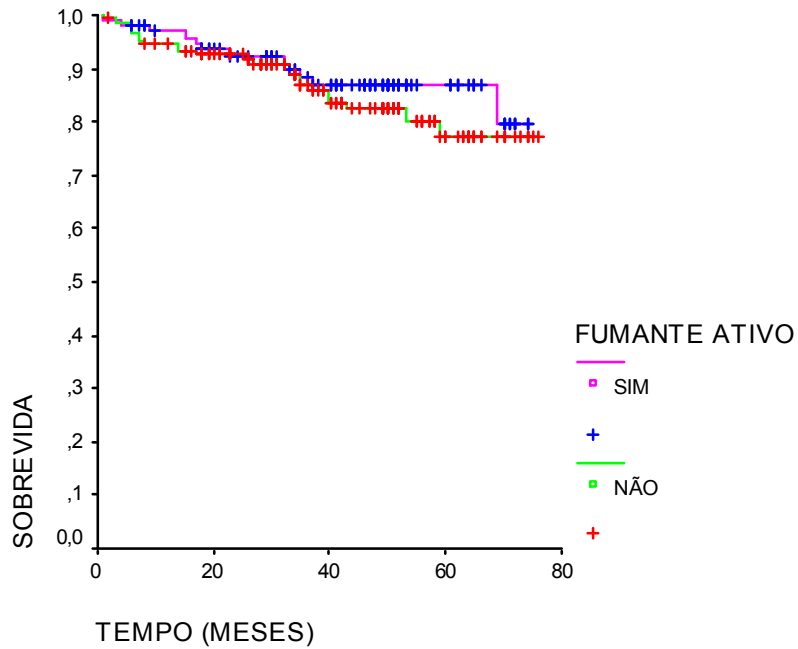


FIGURA 15. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: fumante ativo ($p=0,4319$)

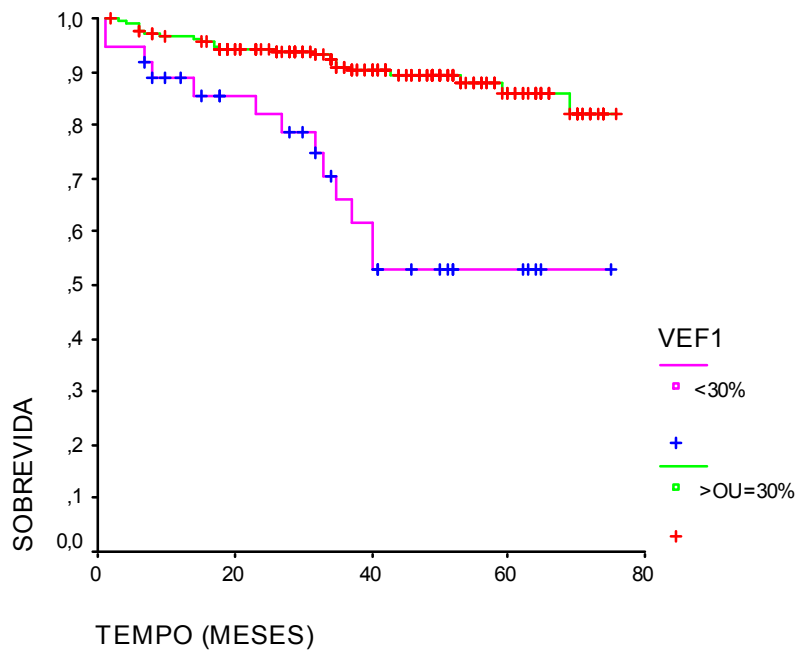


FIGURA 16. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: VEF_1 ($p=0,0000$)

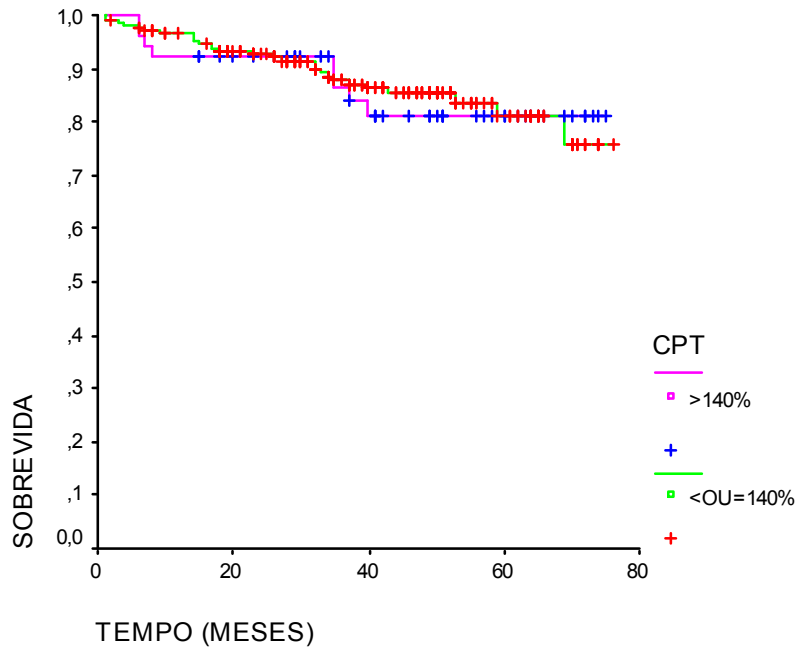


FIGURA 17. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CPT (p=0,8843)

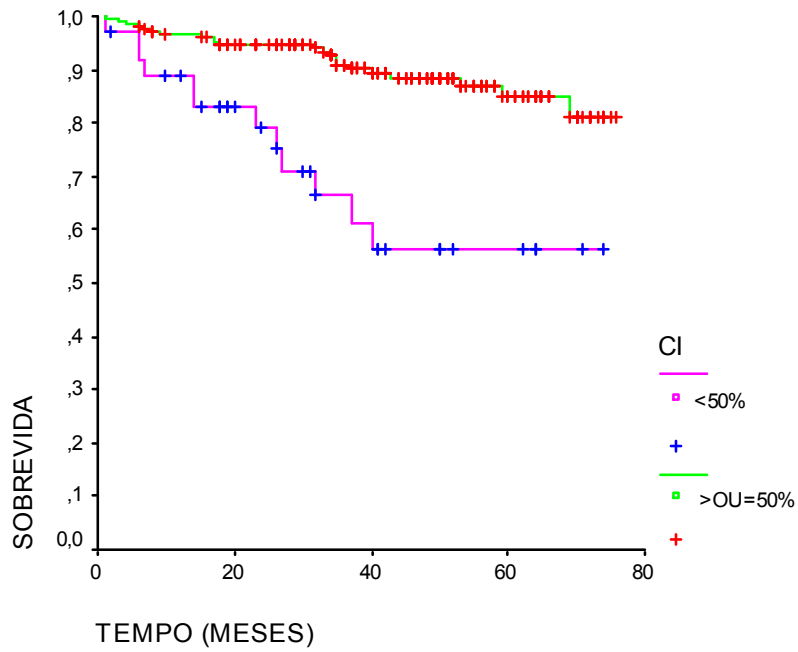


FIGURA 18. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CI (p=0,0000)

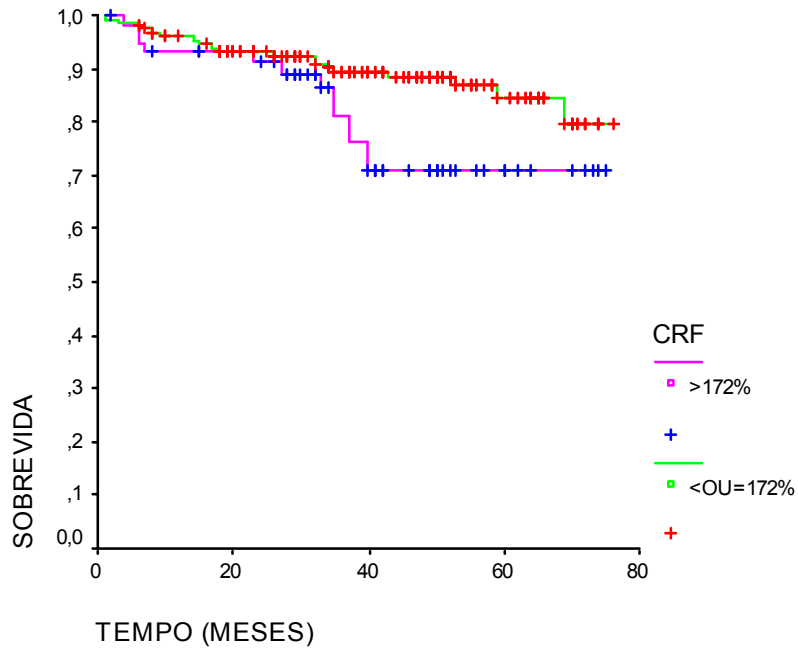


FIGURA 19. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CRF (p=0,0349)

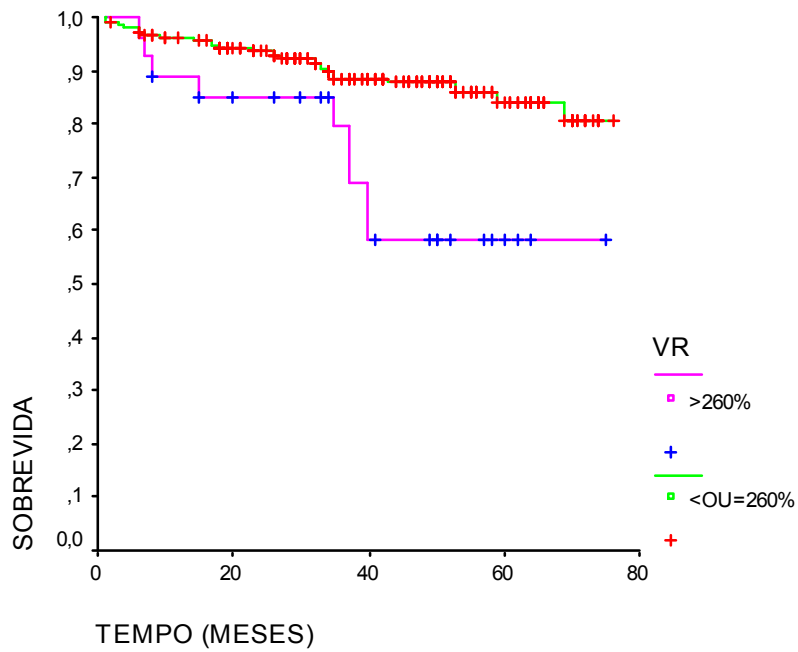


FIGURA 20. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: VR (p=0,0023)

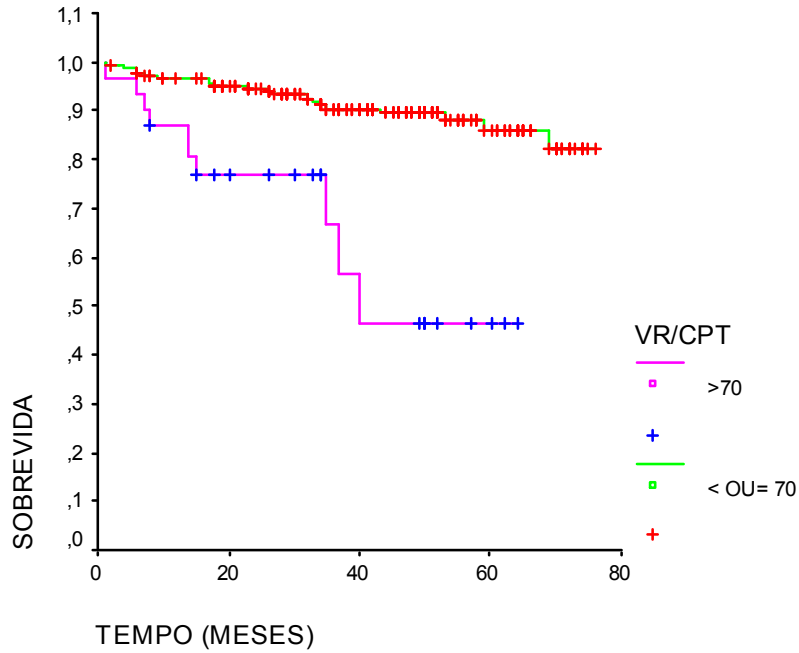


FIGURA 21. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: VR/CPT(p=0,0000)

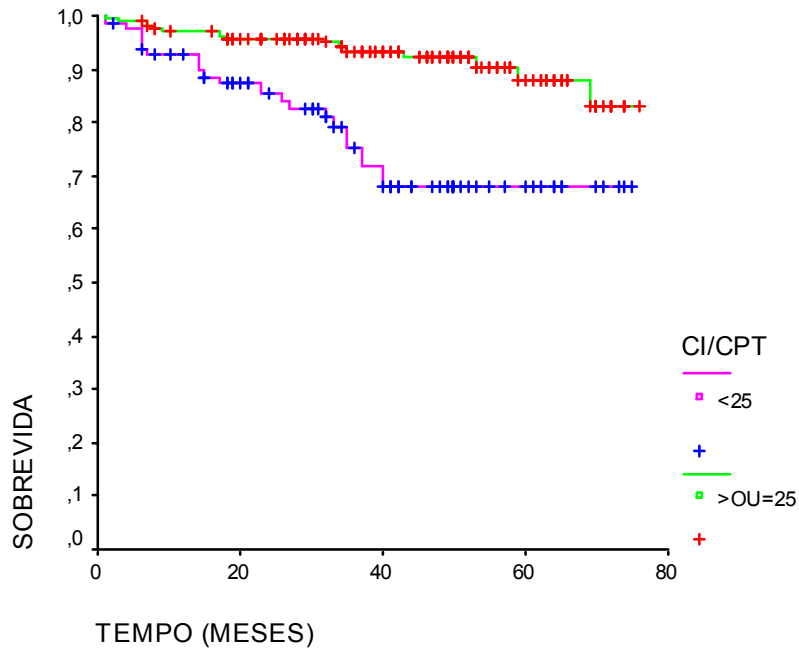


FIGURA 22. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: CI/CPT (p=0,0001)

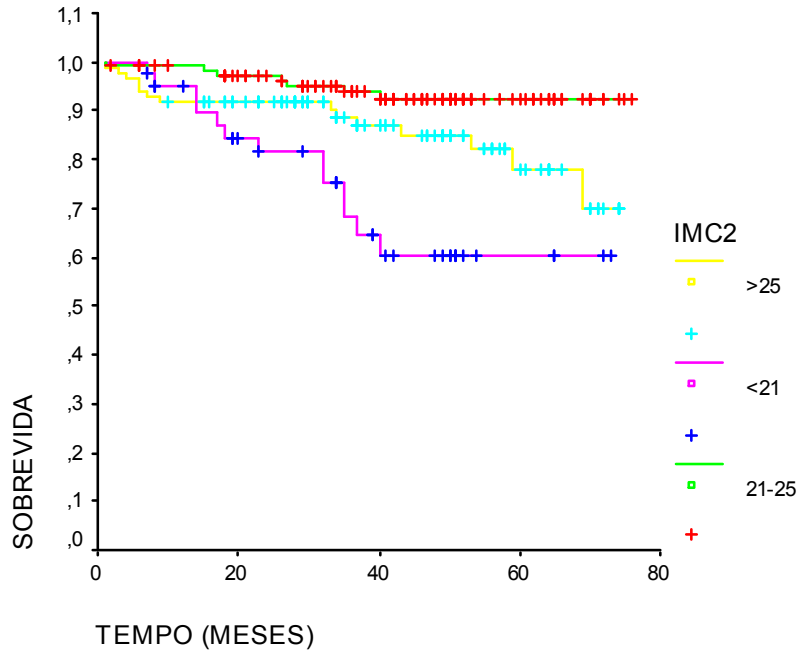


FIGURA 23. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: IMC (p=0,0001)

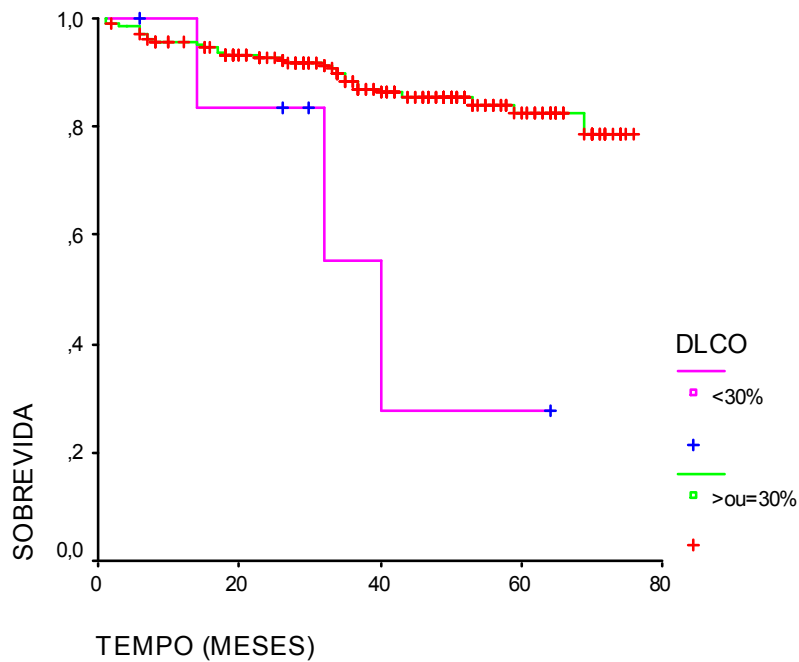


FIGURA 24. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier: difusão CO (p=0,0066)

Com base nestes resultados procedeu-se a realização de análise multivariada de cox, incluindo as variáveis que se mostraram como

significativas, a saber: idade, IMC, VEF₁, CRF, DLCO, CI, VR, VR/CPT e CI/CPT. Para evitar efeito de multicolinearidade entre as variáveis VR e CI com as relações que as incluem (VR/CPT e CI/CPT), foram realizadas duas análises: uma incluindo as variáveis de forma isolada e excluindo-se as relações (estudo 2), e a outra somente com as relações (estudo 1). Os resultados estão expressos na tabela 7.

TABELA 7. PREDITORES DE MORTALIDADE POR CAUSAS RESPIRATÓRIAS EM ANÁLISE MULTIVARIADA DE COX

PREDITOR	ESTUDO 1		ESTUDO 2	
	RAZÃO DE RISCOS (IC 95%)	VALOR p	RAZÃO DE RISCOS (IC 95%)	VALOR p
VEF 1				
<30%	2,41 (1,01- 5,76)	0,0485	2,95 (1,16- 7,49)	0,0228
> OU = 30%	REFERÊNCIA		REFERÊNCIA	
IDADE (ANOS)				
>OU =70	2,60 (1,31- 5,14)	0,0061	2,86 (1,45- 5,68)	0,0026
<70	REFERÊNCIA		REFERÊNCIA	
IMC				
< 20	1,78 (1,18- 2,71)	0,0064	1,53 (1,03- 2,27)	0,0369
20- 25	REFERÊNCIA		REFERÊNCIA	
CRF				
> 172	0,43 (0,15- 1,18)	0,1003	0,89 (0,32- 2,49)	0,8242
< OU = 172	REFERÊNCIA		REFERÊNCIA	
DIFUSÃO CO				
> OU = 50%	2,47 (0,72- 8,55)	0,1521	2,32 (0,62- 8,62)	0,2087
< 50	REFERÊNCIA		REFERÊNCIA	
CI				
< 50%	#	#	2,06 (0,84- 5,08)	0,1140
> OU = 50%			REFERÊNCIA	
VR				
> 260%	#	#	1,52 (0,47- 4,93)	0,4885
< OU = 260%			REFERÊNCIA	
VR/ CPT				
> 70%	4,05 (1,45- 11,33)	0,0077	#	#
< OU = 70	REFERÊNCIA			
CI/ CPT				
< 25	2,57 (1,09- 6,08)	0,0311	#	#
> OU = 25	REFERÊNCIA			

Observa-se que as variáveis que se mantiveram como boas preditoras de sobrevida em ambos os estudos foram o VEF₁ abaixo de 30% do previsto pós-bd, o IMC menor que 21 e a idade acima de 70 anos. Da

mesma forma, a relação CI/CPT com valores abaixo de 25 e a relação VR/CPT acima de 70% mostraram-se como boas preditoras de sobrevida por causas respiratórias.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo de 271 casos, efetuado entre 1999 e 2005, as variáveis idade acima de 70 anos, IMC abaixo de 21 kg/m², VEF₁ abaixo de 30% do previsto e a relação CI/CPT abaixo de 25 se mostraram como preditoras significativas de mortalidade por causas gerais em indivíduos portadores de DPOC. Com relação às causas respiratórias de mortalidade, além do VEF₁ abaixo de 30% do previsto, do IMC abaixo de 21kg/m² e da relação CI/CPT, também a relação VR/CPT se mostrou como boa preditora de mortalidade por causas respiratórias entre estes mesmos indivíduos.

A idade mais avançada é sabidamente um dos fatores que mais influem na mortalidade global dos pacientes com DPOC, havendo evidente correlação direta entre esta e as taxas de mortalidade. A análise multivariada efetuada neste estudo mostrou que a idade dos pacientes acima de 70 anos esteve associada com aumento da mortalidade, seja por causas respiratórias ou por outras causas em geral, quando comparada à de pacientes com idade inferior. Tais resultados concordam com estudos anteriores, os quais observaram que idade avançada é associada com pior sobrevida^{68,69,70}.

Não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade entre homens e mulheres, seja na análise univariada ou multivariada. Há estudos concordando com tal resultado⁶⁸, e outros discordantes, os quais relacionam o sexo masculino com pior prognóstico^{44,71,72}.

O fato de o paciente ter se declarado como fumante no momento da realização do exame não mostrou relação com a mortalidade, em comparação com os que não se encontravam fumando, contrariamente ao que tem sido observado em outros estudos³¹. O fato da população do estudo

ser composta em sua grande maioria por ex-fumantes (62%) pode ter influenciado de forma significativa este achado de não diferença entre os grupos. Também se deve considerar que há uma predominância neste estudo de pacientes com doença mais severa, os quais supostamente apresentariam uma sintomatologia mais exacerbada, o que poderia de alguma forma fazer com que estes indivíduos estivessem mais propensos a abandonar o hábito tabágico. Ainda, o tempo de acompanhamento do grupo, bem como o tamanho da amostra, podem ter tido alguma influência nos resultados.

O IMC baixo, retratando o grau de desnutrição ou perda de massa muscular é outro dado classicamente descrito como forte preditor de sobrevida^{39,46}. Em alguns trabalhos, principalmente aqueles realizados com indivíduos portadores de doença mais severa, já se observa que mesmo valores abaixo de 25 para o IMC estão associados com menor sobrevida, refletindo as alterações na composição corporal dos indivíduos portadores de DPOC^{47,73,74,75}. Neste estudo o IMC abaixo de 21 kg/m² foi um bom preditor de mortalidade, seja por causas gerais ou por causas respiratórias, ao ser comparado com indivíduos que apresentam IMC dentro dos valores considerados normais para indivíduos saudáveis. Estes achados vêm enfatizar a importância do estado nutricional no prognóstico dos portadores desta patologia, reforçando a necessidade de um rigoroso controle nutricional dos doentes, objetivando a recuperação da massa muscular, através de adequada alimentação, da realização de atividades físicas e reabilitação pulmonar, de forma a se proporcionar uma melhora na sobrevida, visto que conforme mostra a literatura, o ganho de peso nestes pacientes é relacionado com melhora na sobrevida, da mesma forma que a perda de peso tem relação com menor sobrevida⁷⁶.

O VEF₁, classicamente descrito como tendo valor inversamente relacionado com a mortalidade^{30,31}, mostrou-se forte preditor de sobrevida

neste estudo, seja por causas gerais ou respiratórias, o que evidencia a importância do grau de obstrução ao fluxo aéreo como fator prognóstico nos indivíduos portadores de DPOC, enfatizando a fundamental importância da avaliação desta medida no acompanhamento destes pacientes, em especial na sua avaliação prognóstica. Devido às relativas facilidades no acesso e realização do exame, tendo-se em mente as importantes informações oferecidas por esta medida, seja para o diagnóstico, para o estadiamento e principalmente para a avaliação prognóstica dos portadores de DPOC, fica reforçada a necessidade da medida do VEF_1 em todos os portadores da doença, e também a realização de outras medidas em tempos posteriores, de forma a se ter uma medida objetiva com boa relação com o prognóstico destes pacientes. A importância de medir-se o VEF_1 não se restringe somente àqueles pacientes já com o diagnóstico de DPOC, mas deve ele também ser mensurado em indivíduos com fator de risco para a doença, ou em fumantes, uma vez que se pode intervir em sua evolução, seja com tratamento ou abandono do tabagismo.

A CPT elevada (maior que 172,0%) não se mostrou como boa preditora de sobrevida, tanto na análise uni como na multivariada, em discordância com o que fora observado em outro estudo realizado com portadores de obstrução severa ao fluxo aéreo⁶⁸. Da mesma forma, também contrariando o mesmo estudo, o volume residual elevado ($VR > 260\%$ do previsto) não se revelou como bom preditor de sobrevida. Entretanto de forma semelhante aos resultados deste estudo, a maioria dos trabalhos encontrados na literatura não estabelece essas variáveis como relacionadas com sobrevida em pacientes com DPOC.

No presente estudo, a relação CI/CPT mostrou-se como um bom preditor de sobrevida nos pacientes portadores de DPOC. Estes achados confirmam o que foi relatado por outros autores^{63,68}, que sugeriram esta

relação, chamada pelos autores de “fração de inspiração”, como marcador de hiperinsuflação pulmonar, o qual se mostrou como bom preditor de sobrevida entre pacientes com DPOC, o que também foi confirmado por outros^{68,77,78}. Neste estudo, indivíduos com esta relação abaixo de 25 apresentaram um risco 2,19 (IC: 1,16- 4,15) vezes maior de falecerem por causas gerais, e 2,57 (IC: 1,09- 6,08) vezes maior de falecerem por causas respiratórias. Esta medida, de relativo fácil acesso e realização, vem se mostrando como preditora com importante impacto na avaliação prognóstica dos doentes com DPOC^{68,79}. Outro marcador de hiperinsuflação sugerido por vezes em outros trabalhos, a relação entre VR/CPT⁶⁸, também incluída neste estudo, não mostrou-se como boa preditora de sobrevida por causas gerais, porém na análise incluindo apenas as causas respiratórias, mostrou-se como boa preditora de sobrevida, à semelhança do observado em outro estudo que a citara como boa preditora de mortalidade⁷⁹. Estes achados evidenciam a importância da hiperinsuflação pulmonar no prognóstico destes doentes.

A difusão do monóxido de carbono (DLCO), embora seja referida como tendo forte correlação com a severidade do grau de enfisema em portadores de DPOC^{80,81,82,83}, sendo descrita em alguns estudos como boa preditora de sobrevida^{84,85,86,87}, mostrou uma boa relação com a sobrevida na análise univariada, o que não foi confirmado na análise multivariada, seja considerando-se a mortalidade por causas gerais ou somente por causas respiratórias, à semelhança do que também foi observado em outro estudo⁶⁸.

Existem algumas importantes limitações deste estudo. A principal, é que se trata de um estudo retrospectivo, o que minimiza o impacto dos achados obtidos, e não permite que sejam feitas extrapolações para outras populações. Outra deficiência é que ele não considera a presença de comorbidades, o que é sabidamente relacionado de forma direta com a

piora na sobrevida dos portadores de DPOC. Também dever-se-ia considerar a presença de outras variáveis que sabidamente têm impacto direto na sobrevida, como o uso de oxigenoterapia domiciliar, a presença de hipercapnia, o índice de BODE e outros.

Os resultados encontrados no presente estudo, contudo, tem a vantagem de terem sido obtidos através de um único equipamento de um mesmo laboratório de função pulmonar, o que os torna bastante homogêneos. O presente estudo confirma o valor preditivo de diversas variáveis de função pulmonar no prognóstico da DPOC. Como já era esperado, as provas funcionais tiveram importante correlação com a mortalidade por causas respiratórias em DPOC. Da mesma forma, esses valores também estiveram relacionados com a mortalidade geral, o que indica que alguns índices funcionais devem servir de indicadores prognósticos em populações portadoras de DPOC.

Outra informação importante obtida no estudo foi a de que 53,4 % dos óbitos estiveram associados à doença estudada, DPOC. Nas informações obtidas em prontuários, atestados de óbito e entrevistas com familiares, ficou claro que um número significativo da população teve como causa principal de óbito a insuficiência respiratória decorrente da DPOC. Se fossem incluídos os óbitos causados por pneumonias e câncer de pulmão, aproximadamente 72,0 % da população estudada teria a morte associada a doenças pulmonares.

Como o comprometimento funcional pulmonar na DPOC é progressivo, medidas devem ser implementadas no sentido evitar ou reduzir essa perda funcional, em especial o abandono do tabagismo e tratamentos que possam contribuir para a desinsuflação pulmonar do portador da doença.

6. CONCLUSÕES

Entre os indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), referenciados ao laboratório de função pulmonar para a realização de exame pletismográfico, as variáveis que se mostraram como significativamente relacionadas com a sobrevida foram:

1. Por causas gerais: o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) abaixo de 30% do previsto, a relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total (CI/CPT) menor que 25, a idade do paciente acima de 70 anos e o baixo índice de massa corporal ($IMC < 21\text{kg/m}^2$);
2. Por causas respiratórias: o VEF_1 abaixo de 30%, o IMC abaixo de 21kg/m^2 , a idade superior a 70 anos, a relação CI/CPT abaixo de 25, e a relação entre o volume residual e a capacidade pulmonar total (VR/CPT) acima de 70;

REFERÊNCIAS

1. World Health Report. World Health Organization, Geneva. 2000. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.
2. Romain A, Pauwels A, Buist S, *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; 163:1256-2001.
3. Mannino D. M. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. **Semin Respir Crit Care Med** 2005;26:204–210.
4. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study. **Science** 1996; 274:740-743
5. www.datasus.gov.br
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro Sobre Doença pulmonar Obstrutiva Crônica DPOC. **J Bras Med** 2004; V.30, S 5.
7. Menezes A.M.B., Perez-Padilla R., Jardim J.R.B., *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. **Lancet** 2005. 366(9500); 1875-81
8. Molino N.A. Genetics of COPD. **Chest** 2004; 125: 1929-1940.
9. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. **Am J Respir Crit Care Med** 1999; 160: 893-898
10. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. **Am J Respir Crit Care Med** 1996; 153: 530-534
11. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, *et al.* Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J** 1998; 12: 380-386.

12. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, *et al.* Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. **Chest** 1997; 112: 505-510.
13. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, *et al.* Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. **Respir Med** 1996; 90: 79-85.
14. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, *et al.* Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. **Br Med J (Clin Res Ed)** 1985; 291: 1235-1239.
15. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, Corbin R, *et al.* The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. **N Engl J Med** 1978; 298: 1277-1281.
16. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, *et al.* Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. **Am Rev Respir Dis** 1983; 127: 474-47.
17. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. **Am Rev Respir Dis** 1992; 145: 922-927.
18. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. **Am Rev Respir Dis** 1983; 128: 833-838.
19. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. **N Engl J Med** 1974; 291: 755-758.
20. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV₁. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 155: 852-857.
21. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferraresso A, *et al.* Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. **Am Rev Respir Dis** 1993; 147:301-306.
22. Saetta M, Di Stefano A, Turato, Facchini FM, *et al.* CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157: 822- 826.

23. Leopold JG, Goeff J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. **Thorax**. 1957; 12: 219- 35.
24. McLean KA. Pathogenesis of pulmonary emphysema. **Am J Med** 1958; 25: 62-74.
25. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 156: 341-357.
26. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, *et al*. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen and exercise. **Am Rev Respir Dis** 1983; 128: 702-707.
27. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, *et al*. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1999; 159: 1605-1611.
28. Riley DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ, Tozzi CA. Vascular remodeling. In: RG Crystal, JB West, PJ Barnes, ER Weibel, editors. *The lung: scientific foundations*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1589-1597.
29. Jones P.W., Agusti A.G.N. Outcomes and Markers in the Assessment of Chronic Obstructive Lung Disease. **Eur Respir J** 2006; 27: 822-832.
30. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-years follow-up study. **Am Rev Respir Dis** 1979; 119: 895-902.
31. Anthonisen NR, Wright EC, Hodking JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Resp Dis** 1986; 133: 14-20.
32. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, *et al*. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. **Eur Respir J** 1995; 8: 1398-1420.
33. Celli B.R. The Importance of Spirometry in COPD and Asthma. **CHEST** 2000; 117: 15S-19S.
34. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York, American Thoracic Society; 2004.

35. Tiffeneau R., Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. **Paris Med** 1947; 133: 624-8.
36. Gaensler E.A. Analysis of ventilatory defect by time capacity measurements. **Am Rev Tuberc** 1951; 64 (3): 256-78.
37. Fletcher CM, Tinker CM, Peto R, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford, UK: Oxford University Press; 1976.
38. Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M., Ikeda A., *et al.* Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med** 2000; 94: 841-846.
39. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1998;157:1791–1797b.
40. Celli BR. ERS/ATS COPD guidelines: novel aspects. Diagnosis and staging. 13th Annual Congress of the European Respiratory Society. Vienna, Austria, September 27–October 1, 2003; Abstract 2423.
41. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. **Ann Intern Med** 1980;93:391-398.
42. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. **Ann Intern Med** 1983;99:612-620.
43. Tessa A. C. Nizet, Frank J. J. van den Elshout, *et al.* Survival of Chronic Hypercapnic COPD Patients Is Predicted by Smoking Habits, Comorbidity, and Hypoxemia. **Chest** 2005 127: 1904-1910.
44. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H., Taylor J., Celli B.R. The 6-min walk distance: change over time and values as a predictor of survival in severe COPD. **Eur Respir J** 2004; 23: 28-33.
45. 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: 1434-1440.
46. Landbo C., Prescott E., Lange P., *at al.* Prognostic value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1999; 160: 1856-1861.

47. Marti S., Muñoz X., Rios J., Morell F., *et al.* Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. **Eur Respir J** 2006;27: 689-696.
48. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., *et al.* The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **N Engl J Med** 2004; 350:1005-1012.
49. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, *et al.* Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. **Lancet** 2000; 356(9238): 1313-1317.
50. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, *et al.* C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2007; 175: 250-255.
51. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, *et al.* Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. **Ann Intern Med** 2000; 132:369-372.
52. Berry MJ, Adair NE, Rejeski WJ. Use of Peak Oxygen Consumption in predicting Physical Function and Quality of Life in COPD patients. **Chest** 2006; 129:1516-1522.
53. Rodrigues Jr. R., Pereira A.C. Resposta ao Broncodilatador na Espirometria: Que Parâmetros e valores são clinicamente relevantes em Doenças Obstrutivas? **J Pneumol** 2001; 27: 35-47.
54. O'Donnell O. D., Bertley J.C., Chau L.K., Webb K.A. Qualitative Aspects of Exertional Breathlessness in Chronic Air-flow Limitation: Pathophysiologic Mechanisms. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 155:109-115.
55. Belman M., Botnick WC, Shin JW. Inhaled Broncodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1996; 153:967-975.
56. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of Improvement in Exercise Performance After Anticholinergic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1999; 160:542-549.
57. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2001; 164:770-777.

58. Tantucci C, Duguet A, Similowsky T, Zelter M, *et al.* Effect of salbutamol in dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J** 1998; 12:799–804.
59. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, *et al.* Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2001; 163:1395–1399.
60. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, *et al.* Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitation at rest. **Eur Respir J** 2000; 16:269–275.
61. O'Donnell DE, Web KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. **Am Rev Respir Dis** 1993; 148:1351–1357.
62. Hitzl AP, Windisch W, Pfeifer W, Budweiser S, *et al.* Predictors of Survival in COPD Patients With Chronic Hypercapnic Respiratory Failure Receiving Noninvasive Home Ventilation. **Chest** 2007; 131:1650-1658.
63. Casanova C, Cote C, deTorres JP, Aguirre-Jaime A, *et al.* Inspiratory to Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2005; 171:591-597.
64. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, *et al.* Valores de referência para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. **J Pneumol** 1992; 18:10-22.
65. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE Reference values for lung function tests. I. Static Volumes. **Braz J Med Biol Res** 1999; 32:703-717.
66. Crappo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. **Am Rev Respir Dis** 1981; 123:185-189.
67. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia- SBPT. Diretrizes Para Testes de Função Pulmonar-2002. **J Pneumol** 2002; 28: S 3.
68. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, De Camp MM, *et al.* Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. **Am J Respir Crit Care Méd** 2006;173:1326–1334.

69. Piccioni P, Caria E, Bignamini E, Forconi G, *et al.* Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. **J Clin Epidemiol** 1998; 51:547-555.
70. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, *et al.* Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1999; 159:1267-1271.
71. de Torres, JP, Cote CG, Lopez MV, Casanova C, *et al.* Sex Differences in mortality in patients with COPD. **Eur Respir J** 2009; 33:528-535.
72. Sunyer J, Antó JM, McFarlane D, Domingo A, *et al.* Sex Differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Resp Crit Care** 1998; 158:851-856.
73. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, *et al.* Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. **Am J Respir Crit Care Med** 2006; 173:79–83.
74. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, *et al.* Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation: a 10-year analysis of ANTADIR Observatory. **Chest** 1996; 109:741–749.
75. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. **Chest** 2003; 123:1460–1466.
76. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklen PT, *et al.* Nutritional Status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Resp Crit care** 1996; 153:961-968.
77. Budweiser S, Jorres RA, Riedl T, Heinemann F, *et al.* Base excess, a marker of chronic hypercapnic respiratory failure and predictor of survival in COPD. **Eur Respir Rev** 2006; 15:194–196.
78. Budweiser S, Jörres RA, Riedl T, Heinemann F, *et al.* Predictors of Survival in COPD Patients With Chronic Hypercapnic Respiratory Failure Receiving Noninvasive Home Ventilation. **Chest** 2007; 131:1650-1658.

79. Van Noord JA, Aunmann JL, Janssens E, Verhaert J, *et al.* Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. **Chest** 2006; 129:509-517.
80. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, *et al.* Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. **Am Rev Respir Dis** 1989; 139:1179-1187.
81. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, *et al.* Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and diffusing capacity. **Eur Respir J** 1991; 4:141-146.
82. Mohsenifar Z, Lee SM, Diaz P, Criner G, *et al.* Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a predictor of PaO₂, maximum work rate, and walking distance in patients with emphysema. **Chest** 2003; 123:1394-1400.
83. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni S, Lepratti S, *et al.* Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax** 2006; 61:1037-1042.
84. Bates DV, Knott JMS, Christie RV. Respiratory function in emphysema in relation to prognosis. **Q J Med** 1956; 25:137-157.
85. Boushy SF, Thompson H K Jr, North LB, Beale AR, *et al.* Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am Rev Respir Dis** 1973; 108: 1373-1383.
86. Kanner RE, Renzetti AD Jr, Stanish WM, Barkmen HW Jr, *et al.* predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. **Am J Med** 1983; 74:249-255.
87. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis** 1979; 119: 895-902.