



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Ana Paula Adriano Queiroz

**Características clínicas, laboratoriais e funcionais da sobreposição asma-DPOC em  
pacientes previamente diagnosticados com DPOC**

Florianópolis  
2020

Ana Paula Adriano Queiroz

**Características clínicas, laboratoriais e funcionais da sobreposição asma-DPOC em  
pacientes previamente diagnosticados com DPOC**

Dissertação submetida ao Programa de Ciências  
Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do título de Mestre em Ciências  
Médicas.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Rosemeri Maurici da Silva, Dr<sup>a</sup>

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Queiroz, Ana Paula Adriano  
Características clínicas, laboratoriais e funcionais da  
sobreposição asma-DPOC em pacientes previamente  
diagnosticados com DPOC / Ana Paula Adriano Queiroz ;  
orientadora, Rosemeri Maurici, 2020.  
48 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Asma. 3. Doença Pulmonar  
Obstrutiva Crônica. 4. Sobreposição asma-DPOC. 5.  
Diagnóstico. I. Maurici, Rosemeri. II. Universidade Federal  
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Médicas-Novo. III. Título.

Ana Paula Adriano Queiroz

**Características clínicas, laboratoriais e funcionais da sobreposição asma-DPOC  
em pacientes previamente diagnosticados com DPOC**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca  
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, Dr.(a)  
Instituição UFSC

Prof.(a) Nayala Lírio Gomes Gazola, Dr.(a)  
Instituição UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi  
julgado adequado para obtenção do título de mestre em ciências médicas.

---

Prof.(a) Katia Lin, Dr.(a)  
Coordenador(a) do Programa

---

Prof.(a) Rosemeri Maurici da Silva, Dr.(a)  
Orientador(a)

Florianópolis, 2020.

Este trabalho é dedicado aos meus pais e meu marido, por todo carinho, paciência e segurança que me dão para perseguir meus sonhos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família. Minha mãe, Sandra, que apesar de todas as dificuldades, me ofereceu todo o suporte para alcançar meus objetivos, sendo meu maior exemplo de superação e resiliência. Meu pai, Pedro, por ser um porto seguro e por me ensinar a importância da organização, disciplina e dedicação. Meu padraсто, Paulo, quem me ofereceu muito conhecimento, tornando-se um grande professor para mim. E ao meu marido, Lucas, por permanecer ao meu lado durante toda a trajetória, me mantendo calma e focada em um objetivo que é não só meu, mas nosso.

À Prof<sup>a</sup> Rosemeri, orientadora e incentivadora desta dissertação, pela oportunidade, paciência, dedicação e companheirismo durante estes dois anos. Agradeço pelas orientações e, principalmente, por tornar este processo algo tão agradável.

Aos membros da banca, Alexandre e Nayala, por aceitar participar e por compartilhar seu conhecimento, aperfeiçoando esta dissertação.

Às minhas colegas do *Follow COPD Cohort Study*, Alexânia e Fernanda, pela parceria e compartilhamento de conhecimento. Mostraram-me que o mestrado não precisa ser traumático, desde que você esteja do lado de pessoas tão dedicadas e comprometidas com a pesquisa, como elas são.

Por fim, agradeço demasiadamente à minha amiga de infância, Fernanda C. X. S. de Figueiredo, quem sempre compartilhou comigo suas conquistas e crescimento profissional. Sem os seus conselhos e sua confiança em mim todo este processo não aconteceria.

*“A mente que se abre a uma nova idéia jamais  
voltará ao seu tamanho original.”*

*Ralph Waldo Emerson*

## RESUMO

**Introdução:** A DPOC e a asma são doenças muito bem fundamentadas no meio científico, entretanto, há um grupo de pacientes com características compatíveis com ambas, o que pode dificultar seu diagnóstico e tratamento. Diante disto, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) e a *Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), em 2015, definiram a sobreposição asma-DPOC como a limitação persistente ao fluxo aéreo, com características normalmente associadas com a asma e DPOC simultaneamente. Apesar desta definição, ainda há divergências nos valores de prevalência da sobreposição asma-DPOC.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de sobreposição asma-DPOC em pacientes com DPOC e comparar do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional os indivíduos com sobreposição e DPOC. **Métodos:** Os participantes foram submetidos à avaliação com pneumologista, espirometria, exame sanguíneo e orientados a manter o registro do pico de fluxo expiratório duas vezes ao dia. O diagnóstico da sobreposição asma-DPOC deu-se através dos critérios do Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), que inclui valores espirométricos, resposta ao broncodilatador com sibilo nos últimos 12 meses, e histórico de asma. Também aplicou-se os critérios *ATS roundtable* e Espanhol. Foi investigado o histórico de exacerbações e aplicados os instrumentos *COPD Assessment Test* (CAT) e escala *Medical Research Council* modificada (mMRC), utilizadas para as classificações de risco e sintomas da GOLD. **Resultados:** Entre os 51 pacientes com DPOC, 27,5% (n=14), 12,2% (n=8) e 40% (n=18) foram diagnosticados com sobreposição asma-DPOC, conforme os critérios PLATINO, *ATS roundtable* e Espanhol, respectivamente. Pacientes com sobreposição apresentaram pior CVF pré (1,9±0,4 vs 2,4±0,7, p<0,05) e pós-BD (2,1±0,5 vs 2,5±0,8, p<0,05) e VEF<sub>1</sub> pré-BD (1±0,3 vs 1,3±0,5, p<0,05), quando comparados com pacientes com DPOC. Os níveis de IgE foram mais elevados em pacientes com sobreposição diagnosticados pelo critério Espanhol (363,7±525,9 vs 58,2±81,6, p<0,05). O histórico de asma prévio foi mais frequente em pacientes com a sobreposição (p<0,001 em todos os critérios). **Conclusão:** Pacientes com sobreposição asma-DPOC relatam asma prévia com maior frequência e possuem pior função pulmonar quando comparados com pacientes com DPOC. O critério *ATS roundtable* aparenta ser o mais criterioso, enquanto o PLATINO e Espanhol possuem maior concordância entre si.

**Palavras-chave:** Asma. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Sobreposição asma-DPOC. Diagnóstico.

## ABSTRACT

**Background:** COPD and asthma are very well-founded diseases in the scientific background. However, there is a group of patients with characteristics compatible with both, which can make their diagnosis and treatment difficult. That said, the Global Initiative for Asthma (GINA) and the Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), in 2015, defined asthma-COPD overlap as persistent airflow limitation with characteristics commonly associated with asthma and COPD, simultaneously. Despite this definition, there are divergences in the prevalence values of asthma-COPD overlap. **Aims:** To evaluate the prevalence of asthma-COPD overlap in COPD patients and to compare clinically, laboratory and functionally individuals with overlap and COPD. **Methods:** Participants were evaluated by a pulmonologist, underwent spirometry and blood tests, and were instructed to keep a record of peak expiratory flow rate twice a day. The diagnosis of asthma-COPD overlap was made through the criteria of the *Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO)*, which includes spirometric values, bronchodilator response with wheezing over the past 12 months, and history of asthma. The ATS roundtable and Spanish criteria were also applied. Was investigated the history of exacerbations and applied the COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) instruments used for GOLD risk and symptom ratings. **Results:** Among the 51 patients with COPD, 27,5% (n=14), 12,2% (n=8) e 40% (n=18) were diagnosed with asthma-COPD overlap according to the *PLATINO*, ATS roundtable and Spanish criteria, respectively. Patients with overlap had worse FVC before ( $1,9\pm 0,4$  vs  $2,4\pm 0,7$ ,  $p<0,05$ ) and after bronchodilator ( $2,1\pm 0,5$  vs  $2,5\pm 0,8$ ,  $p<0,05$ ) e FEV<sub>1</sub> before bronchodilator ( $1\pm 0,3$  vs  $1,3\pm 0,5$ ,  $p<0,05$ ) when compared with COPD patients. The IgE levels were higher in overlap patients diagnosed by the Spanish criterion ( $363,7\pm 525,9$  vs  $58,2\pm 81,6$ ,  $p<0,05$ ). History of previous asthma was more frequent in overlap patients ( $p<0,001$  in all the three criteria). **Conclusion:** Patients with asthma-COPD overlap report previous asthma more frequently and have worse lung function when compared with COPD patients. The ATS roundtable criterion appears to be the most careful, while *PLATINO* and Spanish have greater agreements with each other.

**Keywords:** Asthma. Chronic obstructive pulmonary disease. Asthma-COPD overlap. Diagnosis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma da operacionalização da coleta.....	24
Figura 2	Medidor portátil de pico de fluxo expiratório medicate® .....	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critério diagnóstico para a sobreposição asma-DPOC conforme <i>ATS Roundtable</i> . 26	26
Tabela 2. Critério diagnóstico Espanhol para a sobreposição asma-DPOC. .... 26	26
Tabela 3. Características da amostra..... 29	29
Tabela 4. Comparação entre pacientes com e sem ACO de acordo com o critério PLATINO.30	30
Tabela 5. Comparação entre médias de pacientes com e sem ACO de acordo com o critério PLATINO..... 31	31
Tabela 6. Comparação entre pacientes com e sem ACO de acordo com o critério <i>ATS Roundtable</i> ..... 32	32
Tabela 7. Comparação entre médias de pacientes com e sem ACO de acordo com o critério <i>ATS Roundtable</i> . .... 33	33
Tabela 8. Comparação entre pacientes com e sem ACO de acordo com o critério Espanhol. 34	34
Tabela 9. Comparação entre médias de pacientes com e sem ACO de acordo com o critério Espanhol. .... 35	35
Tabela 10. Avaliação da concordância entre os critérios de diagnóstico PLATINO, <i>ATS Roundtable</i> e Espanhol..... 36	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
CVF	Capacidade vital forçada
BD	Broncodilatador
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
ACO	<i>Asthma-COPD overlap</i>
IgE	Imunoglobulina E
HU	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
PLATINO	Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
mMRC	<i>Modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>
PFE	Pico de fluxo expiratório
V-PFE	Variação diária do pico de fluxo expiratório
P-PFE	Percentual da variação diária do pico de fluxo expiratório
n	Número de pacientes
IMC	Índice de massa corporal

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1	JUSTIFICATIVA .....	18
1.2	OBJETIVOS.....	20
<b>1.2.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>20</b>
1.3	HIPÓTESE .....	21
<b>1.3.1</b>	<b>Hipótese alternativa (H1).....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Hipótese nula (H0) .....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>233</b>
2.1	CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA .....	23
2.2	PARTICIPANTES DA PESQUISA.....	23
2.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	23
2.4	INSTRUMENTOS E OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA .....	23
<b>2.4.1</b>	<b>Consulta médica e exame sanguíneo .....</b>	<b>24</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Critério diagnóstico para DPOC e ACO.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Diário de sintomas e pico de fluxo expiratório .....</b>	<b>26</b>
2.5	ANÁLISE DOS DADOS .....	28
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>42</b>
	<b>APÊNDICE A – Caderneta de saúde pulmonar .....</b>	<b>45</b>
	<b>ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa .....</b>	<b>47</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada uma das maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo, responsável por 3,2 milhões de mortes em 2017 (GBD, 2018) e com prevalência estimada no mundo de 11,4% em pessoas acima de 30 anos (ADELOYE *et al.*, 2015), o que a torna um grande problema de saúde pública. Pode ser caracterizada pela limitação persistente ao fluxo aéreo, geralmente progressiva, e resultante de múltiplas etiologias (GOLD, 2019).

Conforme os critérios estabelecidos pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) o diagnóstico da DPOC se dá por meio do exame de espirometria. A presença de limitação persistente ao fluxo aéreo é confirmada quando a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada ( $VEF_1/CVF$ ) pós-broncodilatador (BD) for menor que 0,70 (GOLD, 2019).

Assim como a DPOC, a asma é uma das doenças crônicas mais comuns, com prevalência estimada variando entre 1% e 16% no mundo, enquanto no Brasil este valor é de 9,4% (GINA, 2019), e também é um problema de saúde pública, não somente pelo seu impacto físico, mas também pelo impacto psicológico e social (CARDOSO *et al.*, 2017). Esta doença é caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, com a presença de sinais e sintomas respiratórios, tais como chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam em intensidade e ao longo do tempo, além de limitação variável ao fluxo expiratório (GINA, 2019).

Os critérios estabelecidos pela *Global Initiative for Asthma* (GINA) para o diagnóstico da asma abrangem as manifestações supracitadas e também o exame de espirometria, sendo confirmado quando há um aumento de 12% e 200mL no  $VEF_1$  após o uso do BD (GINA, 2019).

Comparativamente, o paciente com DPOC apresenta limitação crônica ao fluxo aéreo, não totalmente reversível com BD, enquanto o asmático apresenta hiperresponsividade brônquica, limitação ao fluxo aéreo variável, total ou parcialmente reversível com BD. Entretanto, em adultos fumantes, diferenciar a DPOC da asma pode ser difícil, principalmente devido à heterogeneidade de ambas no que diz respeito à apresentação clínica, resposta terapêutica e prognóstico (GINA, 2019; GOLD, 2019).

Diante deste impasse, inicialmente criou-se o conceito da síndrome de sobreposição asma e DPOC (GINA, 2017), caracterizada por apresentar diversos aspectos associados a

estas duas doenças simultaneamente. Recentemente, especialistas debateram sobre a concepção da síndrome de sobreposição asma-DPOC e concluíram que esta condição não representa uma única doença, modificando o termo para sobreposição asma-DPOC (*asthma-COPD overlap* - ACO) (WOODRUFF *et al.*, 2017).

Resumidamente, a ACO pode ser descrita como pacientes com asma, com características de DPOC, especialmente, com obstrução ao fluxo aéreo parcialmente reversível. Ou ainda, pacientes com DPOC com características de asmáticos, como resposta ao BD e hiperresponsividade brônquica (WOODRUFF *et al.*, 2017).

Alguns estudos buscaram comparar pacientes com asma, DPOC e ACO. Estes demonstraram que o grupo de pacientes com ACO apresentou maior risco de exacerbação e hospitalização quando comparado com o grupo asma e DPOC (MENEZES *et al.*, 2014), além disto, o grupo com sobreposição apresentou maior número de visitas à serviços de saúde, maior gasto financeiro com saúde, e até mesmo, pior função pulmonar (KIM *et al.*, 2017), podendo inclusive, refletir em maior mortalidade (KUMBHARE; STRANGE, 2018).

Quanto à prevalência, estima-se que aproximadamente 0,9% a 11,1% da população podem ser classificados como ACO (UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018). Entretanto, o diagnóstico primário desta doença ainda é inexistente, e estes pacientes normalmente são encontrados inclusos em grupos de pacientes com asma ou DPOC (JO *et al.*, 2017). Partindo deste princípio, é estimado que a prevalência de ACO em um grupo primariamente diagnosticado com DPOC varia de 4,2% a 68,7%, e na população de asmáticos de 11,1% a 61,0%. Esta variação na porcentagem de prevalência justifica-se pelos diversos modelos de critérios utilizados para classificar este grupo de pacientes (JO *et al.*, 2017; UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018).

De modo geral, os critérios diagnósticos para ACO podem ser divididos em três grandes grupos: critérios clínicos, função pulmonar e laboratorial.

Os critérios clínicos correspondem à presença de achados característicos comuns da asma e da DPOC, simultaneamente. Sendo assim, o histórico de asma na infância, alergias e a rinite, normalmente presentes na população asmática, pode ser considerado um aspecto relevante para o diagnóstico diferencial de ACO. Por outro lado, histórico de tabagismo ou carga tabagística e até mesmo a idade superior a 40 anos são achados típicos de pacientes com DPOC, mas também podem ser utilizados (COSIO *et al.*, 2016; GINA, 2019; MENEZES *et al.*, 2014; SIN *et al.*, 2016). Apesar de serem citados com frequência nos estudos que abordam

a ACO, estes fatores geralmente aparecem como secundários a outros considerados de maior importância (JO *et al.*, 2017; PADRÃO *et al.*, 2018; UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018).

Dentre os critérios de função pulmonar, a relação  $VEF_1/CVF < 0,7$  pós-BD, que corresponde à limitação ao fluxo aéreo, é unânime entre os estudos, tendo em vista que este achado é imprescindível para o diagnóstico de DPOC (COSIO *et al.*, 2016; GINA, 2017; JO *et al.*, 2017; MENEZES *et al.*, 2014; UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018). Por outro lado, a resposta ao BD, característica comum aos asmáticos, varia entre os autores, sendo descrita como o aumento significativo do  $VEF_1$  na espirometria após a broncodilatação. Há autores que aceitam o aumento maior que 400mL e 15%, outros o aumento maior que 200mL e 12% (MENEZES *et al.*, 2014; SIN *et al.*, 2016), e ainda aqueles que classificam estes valores como fatores primários e secundários para o diagnóstico de ACO, respectivamente (COSIO *et al.*, 2016).

Do aspecto laboratorial, alguns marcadores imunológicos e inflamatórios são amplamente citados, mas apenas como fatores secundários (COSIO *et al.*, 2016; SIN *et al.*, 2016). A eosinofilia, a princípio, associada ao perfil inflamatório da asma, tem se mostrado um importante biomarcador inflamatório para estimar eficácia de tratamentos e prever exacerbações de pacientes com DPOC (BAFADHEL *et al.*, 2018; CASANOVA *et al.*, 2017). É aceita como critério para ACO quando a contagem de eosinófilos periféricos for maior que 2% (PASCOE *et al.*, 2015) ou 5%, e maior ou igual a 300 células/mm<sup>3</sup> (COSIO *et al.*, 2016), dependendo do autor. Assim como a eosinofilia, níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) são marcadores comumente utilizados na asma, e alguns estudos utilizam valores superiores a 100 kU/L como fator secundário para o diagnóstico de ACO (COSIO *et al.*, 2016).

Além destes critérios, questiona-se se outros aspectos não poderiam ser utilizados para diferenciar pacientes com ACO, asma e DPOC. Um exemplo é a variabilidade diária do pico de fluxo expiratório, geralmente presente na asma, e utilizada como forma de controle da doença (GINA, 2019), mas que também já demonstrou ser um indicativo de pior nível de atividade física e maior número de hospitalizações em pacientes com DPOC grave (SO *et al.*, 2015).

Como visto, ainda há divergências quanto aos critérios que devem ser utilizados para distinguir os pacientes com asma, DPOC ou ACO, refletindo diretamente na dificuldade de determinar como estes se comportam clinicamente (NUÑEZ *et al.*, 2019; PADRÃO *et al.*, 2018). Isto demonstra a importância de avaliar pontualmente cada critério, para então sugerir uma metodologia baseada em evidência para o diagnóstico de ACO.

Apesar da grande relevância clínica deste perfil de pacientes, muitos *guidelines* ainda não abordam o assunto de forma adequada, principalmente devido à discordância dos estudos que incorporam este perfil à sua amostra. Tal fato demonstra a importância de estabelecer medidas úteis e confiáveis para identificar estes indivíduos, compreender a fisiopatologia, e desenvolver tratamentos precisos para este grupo. Desta forma, questiona-se quais marcadores biológicos, clínicos e funcionais podem diferenciar pacientes apenas com DPOC de pacientes com ACO.

### 1.1 JUSTIFICATIVA

A asma e a DPOC são doenças muito bem fundamentadas no meio científico. Ao analisá-las separadamente, pode-se destacar que a asma é reconhecida como uma doença com perfil inflamatório predominantemente eosinofílico, de início comum na infância, além de ser caracterizada pela hiperresponsividade brônquica e obstrução ao fluxo aéreo reversível (GINA, 2019). Por outro lado, a DPOC é comumente causada pela exposição ao tabaco, com perfil inflamatório de predomínio neutrofílico, com início após os 40 anos e é caracterizada por sintomas respiratórios crônicos, anormalidades pulmonares estruturais, comprometimento na função pulmonar, ou qualquer combinação destes fatores (AGUSTÍ; HOGG, 2019; CELLI; WEDZICHA, 2019; GOLD, 2019).

Na prática clínica essas características auxiliam a distinguir a asma da DPOC, entretanto, pode ser difícil alcançar um diagnóstico preciso em pacientes com achados clínicos compatíveis com ambas. Diante disto, a GINA e a GOLD utilizaram o termo “sobreposição asma-DPOC” (ACO) para descrever indivíduos com limitação persistente ao fluxo aéreo e com características comuns às duas doenças (GINA, 2019; GOLD, 2019; WOODRUFF *et al.*, 2017).

Estudo recente constatou que dependendo do critério diagnóstico utilizado, a prevalência de ACO pode variar de 11% a 61% entre pacientes com asma, e de 4% a 66% entre pacientes com DPOC (UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018). A discrepância entre estes valores de prevalência se justifica pela ACO ser um conceito relativamente novo, onde apenas na última década houve o aumento de publicações abordando sua fisiopatologia, como diagnosticá-la e tratá-la.

Na revisão de Uchida *et al* (2018) (UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018), foram incluídos 35 estudos que abordavam a ACO, dos quais a maioria a definiu como a

combinação de asma e DPOC, utilizando fatores como histórico de asma, sintoma de tosse e sibilância, limitação ao fluxo aéreo, hiperresponsividade brônquica e resposta ao uso de BD. Entretanto, raros são os estudos que coincidem em relação às características utilizadas no diagnóstico e a forma como são empregadas, sendo que alguns estudos optam por usar definições únicas.

De forma ampla, pode-se dividir estas características empregadas no diagnóstico de ACO em três grandes grupos:

- Características clínicas – Histórico de asma na infância, tabagismo pregresso ou atual, relato de alergias ou rinite e idade superior a 40 anos podem estar presentes em pacientes com asma ou DPOC e são citados em alguns estudos como critérios para o diagnóstico de ACO (COSIO *et al.*, 2016; GINA, 2019; MENEZES *et al.*, 2014; SIN *et al.*, 2016).

- Características de função pulmonar – A espirometria pode apresentar valores referentes à limitação ao fluxo aéreo e à resposta ao uso de BD. Portanto, a relação  $VEF_1/CVF < 0,7$  pós-BD e o aumento significativo do  $VEF_1$  após o uso de BD são características importantes para distinguir pacientes com ACO (COSIO *et al.*, 2016; GINA, 2019; JO *et al.*, 2017; MENEZES *et al.*, 2014; SIN *et al.*, 2016; UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018).

- Características laboratoriais – Marcadores imunológicos e inflamatórios podem se apresentar de formas diferentes em pacientes com asma e DPOC. Desta forma, a eosinofilia, avaliada por meio da contagem de eosinófilos em sangue periférico, e os níveis de imunoglobulina E (IgE) são citados como fatores secundários para o diagnóstico de ACO (COSIO *et al.*, 2016; PASCOE *et al.*, 2015; SIN *et al.*, 2016).

Além de questionar o peso da importância dada para cada critério supracitado, também questiona-se a existência de critérios ainda não abordados pela literatura, como a variabilidade diária do pico de fluxo expiratório, comumente utilizado para monitorização de pacientes asmáticos (GINA, 2019), mas que já foi utilizado para avaliação de pacientes com DPOC (SO *et al.*, 2015).

Apesar destas incertezas em definir diagnóstico para a ACO, muitos estudos buscaram avaliar como se comportam pacientes com esta condição, e constataram que estes indivíduos têm sintomas mais graves, maior número de exacerbações e hospitalizações, pior qualidade de vida e pior prognóstico (BRZOSTEK; KOKOT, 2014; KAUPPI *et al.*, 2011;

MENEZES *et al.*, 2014). Estes fatos refletem diretamente em altos custos com saúde para pacientes, como demonstrado pelo estudo de Kim *et al* (2017) (KIM *et al.*, 2017).

Estes achados podem ser um reflexo da falta de informações concretas que norteiem a escolha terapêutica adequada para cada perfil de paciente, tendo em vista que uma vez identificado como se comportam clinicamente, poderão receber tratamento personalizado, otimizando os desfechos tanto em relação à performance funcional, como em relação à qualidade de vida. Diante disto, torna-se importante distinguir este grupo de pacientes de forma padronizada, identificando os fatores que melhor os classifiquem.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de indivíduos com ACO em uma amostra primariamente diagnosticada com DPOC, e comparar do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional os indivíduos com ACO e com DPOC.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a prevalência de pacientes com sobreposição asma-DPOC em um grupo previamente diagnosticado como DPOC.
- Comparar características clínicas de pacientes com DPOC e com sobreposição asma-DPOC.
- Comparar os valores da contagem de eosinófilos no sangue periférico e imunoglobulina E entre pacientes com DPOC e com sobreposição asma-DPOC
- Comparar os achados do exame de espirometria, pré e pós-broncodilatador entre pacientes com DPOC e com sobreposição asma-DPOC.
- Comparar a variabilidade diária do pico de fluxo expiratório entre pacientes com DPOC e com sobreposição asma-DPOC.
- Avaliar a concordância dos critérios PLATINO, *ATS roundtable* Espanhol para o diagnóstico da sobreposição asma-DPOC.

## 1.3 HIPÓTESE

### 1.3.1 Hipótese alternativa (H1)

Há diferença no ponto de vista clínico, laboratorial e funcional entre os pacientes com diagnóstico de DPOC e sobreposição asma-DPOC, portanto estas variáveis podem servir como critério de distinção entre os grupos.

### 1.3.2 Hipótese nula (H0)

Não há diferença no ponto de vista clínico, laboratorial e funcional entre os pacientes com diagnóstico de DPOC e sobreposição asma-DPOC, portanto estas variáveis não podem servir como critério de distinção entre os grupos.



## 2 MÉTODOS

### 2.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Este estudo é caracterizado como observacional, transversal, aninhado em um estudo de coorte (*Follow COPD Cohort Study – FOCOS*). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) sob o CAAE: 85662718.5.0000.0121 (anexo A).

### 2.2 PARTICIPANTES DA PESQUISA

A população do estudo foi compreendida por pacientes atendidos no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamações das Vias Aéreas (NUPAIVA), localizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), Campus Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. A amostra foi selecionada de maneira intencional, não-probabilística, no decorrer de dois anos.

### 2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados elegíveis ao estudo pacientes com diagnóstico de DPOC de acordo com os critérios da GOLD (GOLD, 2019), atendidos pelo FOCOS, no período de janeiro de 2018 à julho de 2019.

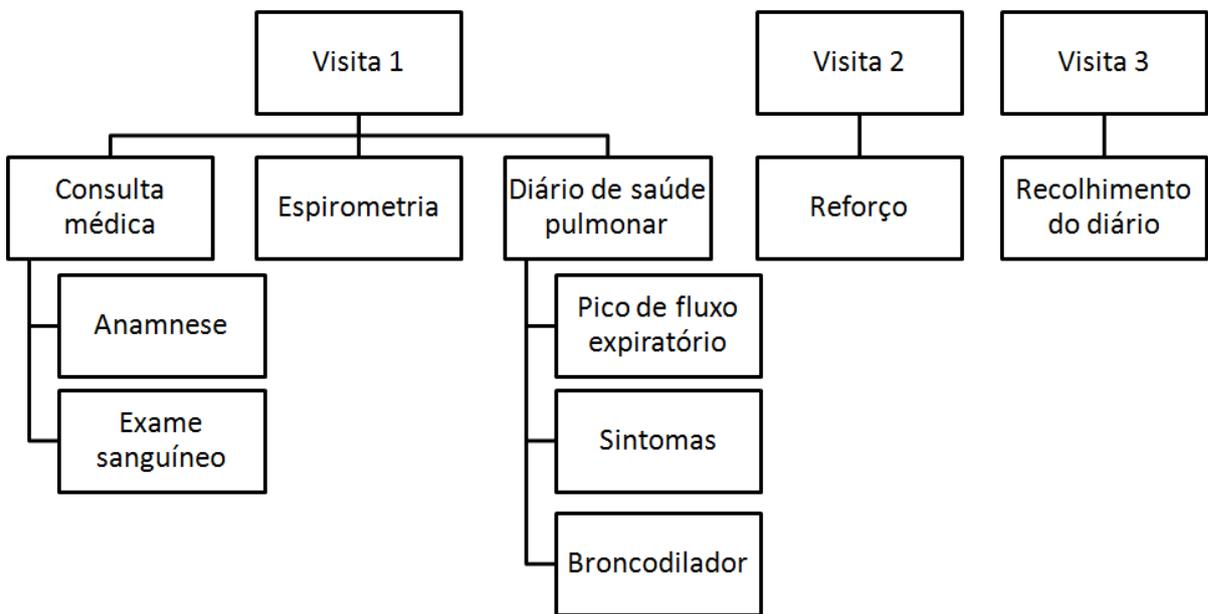
Como critério de inclusão foi adotado a concordância do paciente em participar da pesquisa, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão adotados foram a presença de comorbidades oncológicas, cardiovasculares, neurológicas, musculoesqueléticas, reumatológicas e cognitivas clinicamente significativas e que limitassem a compreensão e a adesão do paciente aos métodos de avaliação propostos.

### 2.4 INSTRUMENTOS E OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA

A coleta de dados foi realizada por meio de três consultas quinzenais no ambulatório do HU/UFSC (figura 1). Na primeira visita foi realizada consulta por um médico pneumologista do HU/UFSC, efetuada a espirometria e a entrega do diário de saúde pulmonar. A segunda visita foi reservada para sanar dúvidas quanto ao preenchimento do diário de saúde pulmonar e corrigir possíveis erros de preenchimento. Na terceira visita o paciente devolveu o diário.

•Figura 1– Fluxograma da operacionalização da coleta.



#### 2.4.1 Consulta médica e exame sanguíneo

Durante a consulta médica foi preenchida a ficha de inclusão, contendo dados sócio-demográficos, história de doenças prévias, comorbidades e dados específicos para doenças pulmonares. Além disto, foi solicitado exame sanguíneo, de onde foram coletados os valores de eosinófilos periféricos e níveis de imunoglobulina E (IgE). A solicitação de exame sanguíneo foi encaminhada aos postos de saúde, onde foram executados por laboratórios terceirizados, credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

#### 2.4.2 Critério diagnóstico para DPOC e ACO

O diagnóstico de DPOC foi estabelecido de acordo com os critérios da GOLD (GOLD, 2019), que corresponde à presença de sintomas (dispnéia, tosse crônica ou produção de secreção), exposição a fatores de risco para a doença e presença da relação  $VEF_1/CVF < 0,70$  pós-BD na espirometria. Utilizou-se o espirômetro KoKo<sup>®</sup>Sx 1000. Também foram aplicados os instrumentos *COPD assessment test* (CAT) e escala *Medical Research Council Dyspnea Scale* modificada (mMRC), que juntamente com o histórico de exacerbações e hospitalizações, foram utilizados para classificação de risco e sintomas da doença (GOLD, 2019).

Para diagnóstico inicial de ACO, optou-se pela definição utilizada pelo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO) (MENEZES *et al.*, 2014), tendo em vista sua aplicação na população brasileira. Este estudo classificou DPOC, asma e ACO da seguinte forma:

- DPOC: Baseado na razão  $VEF_1/CVF < 0,70$  pós-BD;
- Asma: Pacientes que relataram sibilância nos últimos 12 meses e apresentaram aumento pós-BD do  $VEF_1$  ou da CVF de 200mL e 12%. O relato de diagnóstico prévio de asma também foi aceito;
- ACO: A combinação dos critérios de DPOC e asma.

Para análise comparativa, também foram aplicados os critérios diagnóstico de ACO estabelecidos na conferência da *American Thoracic Society (ATS)* (SIN *et al.*, 2016), nomeado neste estudo de critério *ATS Roundtable* e o estabelecido por Cosio *et al* (2016) (COSIO *et al.*, 2016), nomeado de critério Espanhol.

De acordo com o *ATS Roundtable* há seis características, três principais e três secundárias (tabela 1), das quais são exigidas todas as principais e ao menos uma secundária para diagnosticar a sobreposição asma-DPOC (SIN *et al.*, 2016).

Tabela 1. Critério diagnóstico para a sobreposição asma-DPOC conforme *ATS Roundtable*.

<b>Características principais</b>	<b>Características secundárias</b>
Limitação permanente ao fluxo aéreo (Relação $VEF_1/CVF < 0,70$ pós-BD) em indivíduos com idade acima de 40 anos	Histórico documentado de atopias ou rinite alérgica
Carga tabagística maior ou igual a 10 maços-ano ou exposição equivalente a poluentes em ambiente interno ou externo	Resposta ao BD no $VEF_1 \geq 200mL$ e 12% dos valores basais em duas ou mais visitas

Histórico documentado de asma antes dos 40 anos ou resposta ao BD > 400mL no VEF<sub>1</sub>      Contagem de eosinófilos em sangue periférico  $\geq 300$  células/mm<sup>3</sup>

Adaptado de Sin *et al* (2016).

Partindo do diagnóstico prévio de DPOC (idade acima de 40 anos, VEF<sub>1</sub>/CVF < 0,7 pós-BD e exposição ao cigarro), no critério Espanhol há cinco características, duas primárias e três secundárias (tabela 2), dos quais são exigidas pelo menos uma primária ou duas secundárias para diagnosticar a sobreposição (COSIO *et al.*, 2016).

Tabela 2. Critério diagnóstico Espanhol para a sobreposição asma-DPOC.

<b>Características principais</b>	<b>Características secundárias</b>
Histórico de asma	IgE > 100kU/L ou histórico de atopias
Resposta ao BD salbutamol > 400mL e 15% no VEF <sub>1</sub>	Eosinófilos sanguíneos > 5%
	Resposta a BD salbutamol > 200mL e 12% no VEF <sub>1</sub> , em duas espirometrias separadas

Adaptado de Cosio *et al* (2016).

### 2.4.3 Diário de sintomas e pico de fluxo expiratório

Os pacientes foram orientados pelos pesquisadores a manter o registro diário de seus sinais e sintomas respiratórios, das medicações administradas, e dos valores de pico de fluxo expiratório, por meio de uma caderneta (apêndice A), elaborada especificamente para este fim. Este registro deveria ser mantido por 30 dias, dos quais foram utilizados sete dias consecutivos de preenchimento adequado do diário.

Para registro dos sintomas pulmonares, foi utilizado o *COPD Assessment Test* (CAT) (SILVA *et al.*, 2013), o qual quantifica o impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica rotineira e auxilia na avaliação do estado de saúde. A escala deveria ser respondida apenas uma vez ao dia, no período noturno, mensurando tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitação nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia em uma escala de zero a cinco para cada item.

Em relação às medicações administradas, os indivíduos foram orientados a registrar diariamente a utilização dos broncodilatadores de resgate, especificando dose.

O pico de fluxo expiratório (PFE) foi mensurado diariamente no período matutino e no período noturno, por intermédio do medidor portátil de pico de fluxo expiratório (medicate®) (figura 2). Os pacientes foram instruídos a como utilizar o instrumento e como registrar no diário os valores e demais informações pertinentes à avaliação.

- Figura 2– Medidor portátil de pico de fluxo expiratório medicate®.



As instruções para o uso do medidor de pico de fluxo expiratório foram as seguintes:

- Sentado, com o tronco ereto.
- Verificar se o indicador está na marca zero.
- Inspirar profundamente.
- Colocar a boca no bocal do aparelho.
- Soprar o mais forte e rápido possível.
- Repetir a manobra 3 vezes e registrar no diário todos os valores obtidos.

Os valores utilizados para análise foram o maior valor matutino e o maior valor noturno de sete dias consecutivos. A variação diária do PFE (V-PFE) e o percentual de variação (P-PFE) foram calculados da seguinte forma:

$$\text{V-PFE} = \text{Maior valor matutino} - \text{Maior valor noturno}$$

$$\text{P-PFE} = \text{Variação diária do PFE} \times 100 \div \text{Maior valor diário}$$

## 2.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram inseridos em uma planilha do Microsoft Excel<sup>®</sup>, sendo posteriormente exportadas para o *software* SPSS 22.0<sup>®</sup>.

Os dados foram sumarizados como números absolutos ou percentuais para variáveis nominais ou categóricas e medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas.

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk.

A associação entre as variáveis nominais foi avaliada por intermédio do teste do qui quadrado e a comparação de médias ou medianas entre os grupos de interesse pelo teste t de *student* ou seu equivalente não-paramétrico.

O índice de concordância *Kappa* foi utilizado para avaliar a concordância entre os diferentes critérios de diagnóstico de ACO.

Foi adotado um nível de significância de 5% e um intervalo de confiança de 95%.

### 3 RESULTADOS

No total, 51 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 27 (52,9%) eram homens, 27 (52,9%) apresentaram ao menos uma exacerbação da doença no último ano e 6 (11,8%) pacientes foram hospitalizados neste período. Demais características da amostra são descritas na tabela 3.

Tabela 3. Características da amostra.

<b>Características</b>	<b>Total (n = 51)</b>
Idade (anos)	64,1 ± 8,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 ± 5,5
Carga tabagística (anos-maço)	47,3 ± 30,4
Eosinófilos (células/mm <sup>3</sup> )	286,2 ± 431,7
Eosinófilos (%)	3,2 ± 2,1
CAT*	18 [9 – 29]
mMRC*	2 [1 – 4]
Função pulmonar	
CVF pré-BD (L)	2,2 ± 0,7
CVF pré-BD (%)	64,3 ± 18,2
VEF <sub>1</sub> pré-BD (L)	1,2 ± 0,5
VEF <sub>1</sub> pré-BD (%)	44,5 ± 17,6
VEF <sub>1</sub> /CVF pré-BD	0,5 ± 0,1
CVF pós-BD (L)	2,4 ± 0,7
CVF pós-BD (%)	67,7 ± 19,2
VEF <sub>1</sub> pós-BD (L)	1,3 ± 0,5
VEF <sub>1</sub> pós-BD (%)	47,5 ± 18,3
VEF <sub>1</sub> /CVF pós-BD	0,5 ± 0,1
Resposta ao BD - CVF (mL)	118,6 ± 148,6
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> (mL)	83,7 ± 94

n: número de pacientes; IMC: índice de massa corporal; \* mediana e intervalo interquartil [25%-75%]; CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: *Medical Research Council Dyspnea Scale* modificada; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Conforme classificação espirométrica, três (5,9%) indivíduos apresentavam obstrução leve, 18 (35,3%) moderada, 19 (37,3%) grave e 11 (21,6%) muito grave. Quanto à classificação de risco e sintomas 13 (25,%) eram do grupo A, 17 (33,3%) do grupo B e 21 (41,2%) do grupo D, não havendo nenhum paciente classificado como grupo C.

Todos os 51 participantes foram classificados de acordo com o critério PLATINO, apenas 49 foram avaliados pelo *ATS roundtable* e 45 avaliados pelo Espanhol, pois dois pacientes não apresentaram os resultados de eosinófilos e quatro não apresentaram o de nível de IgE. Desta forma, dentre os pacientes com DPOC a prevalência de ACO foi de 27,5% (n=14), 12,2% (n=6) e 40% (n=18) conforme os critérios PLATINO, *ATS roundtable* e Espanhol, respectivamente.

Ao aplicar os critérios para diagnóstico de ACO conforme o PLATINO observou-se que 33,3% (n=8) das mulheres foram diagnosticadas com a sobreposição, enquanto nos homens esta prevalência foi de 22,2% (n=6). No que diz respeito a características clínicas comuns da asma, houve diferença entre os grupos em relação ao histórico de asma. Já em relação à classificação espirométrica e de risco e sintomas da GOLD, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem ACO (tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre pacientes com e sem ACO de acordo com o critério PLATINO.

<b>Características</b>	<b>Com ACO (n=14)</b>	<b>Sem ACO (n=37)</b>	<b>p valor</b>
Histórico de asma	12 (100%)	0 (0%)	<0,001*
Histórico de atopias	8 (32%)	17 (68%)	0,475
Eosinófilos $\geq$ 300células/mm <sup>3</sup>	2 (20%)	8 (80%)	0,746
IgE > 100kU/L	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,211
CAT $\geq$ 10	10 (27%)	27 (73%)	0,912
mMRC $\geq$ 2	8 (28,6%)	20 (71,4%)	0,843
Resposta ao BD - CVF > 350mL	1 (50%)	1 (50%)	0,466
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> > 200mL e 12%	2 (50%)	2 (50%)	0,292
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> > 200mL e 12% em dois momentos	2 (50%)	2 (50%)	0,224
Classificação espirométrica			0,247
Leve	0 (0%)	3 (100%)	
Moderada	3 (16,7%)	15 (83,3%)	
Grave	6 (31,6%)	13 (68,4%)	
Muito grave	5 (45,5%)	6 (54,5%)	
Classificação de risco e sintomas			0,897
A	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
B	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
D	6 (28,6%)	15 (71,4%)	

ACO: *asthma-COPD overlap*; n: número de pacientes; IgE: imunoglobulina E; CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: *Medical Research Council Dyspnea Scale* modificada; BD: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo.\* p valor < 0,05.

Ao comparar achados de função pulmonar, foi encontrada diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à CVF (L) pré e pós-BD e ao VEF<sub>1</sub> (L) pré-BD, como mostra a tabela 5.

Tabela 5. Comparação entre médias de pacientes com e sem ACO de acordo com o critério PLATINO.

<b>Características</b>	<b>Com ACO (n=14)</b>	<b>Sem ACO (n=37)</b>	<b>p valor</b>
Idade (anos)	62,1 ± 9,2	64,9 ± 8	0,337
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 4,5	25,7 ± 5,8	0,688
Carga tabagística (anos-maço)	39,5 ± 27,2	50,2 ± 31,4	0,242
Exacerbação no último ano	1,5 ± 1,5	1,2 ± 1,5	0,519
Hospitalização no último ano	0,14 ± 0,4	0,14 ± 0,4	0,949
Eosinófilos (células/mm <sup>3</sup> )	200,1 ± 129,1	315,7 ± 493,5	0,233
Eosinófilos (%)	2,9 ± 2	3,3 ± 2,1	0,586
IgE (kU/L)	305,05 ± 601,6	122,3 ± 182,6	0,322
Variação diária do PFE (L/min)	21,7 ± 12,2	21,6 ± 13,8	0,976
Variação diária do PFE (%)	10,4 ± 7	9,5 ± 5	0,737
<b>Função pulmonar</b>			
CVF pré-BD (L)	1,9 ± 0,4	2,4 ± 0,7	0,012*
CVF pré-BD (%)	58,2 ± 13,5	66,6 ± 19,4	0,090
VEF <sub>1</sub> pré-BD (L)	1,0 ± 0,3	1,3 ± 0,5	0,023*
VEF <sub>1</sub> pré-BD (%)	38,3 ± 12,7	46,8 ± 18,8	0,071
VEF <sub>1</sub> /CVF pré-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,554
CVF pós-BD (L)	2,1 ± 0,5	2,5 ± 0,8	0,029*
CVF pós-BD (%)	62,1 ± 16,4	69,9 ± 20	0,165
VEF <sub>1</sub> pós-BD (L)	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,5	0,080
VEF <sub>1</sub> pós-BD (%)	42 ± 15,7	49,6 ± 18,9	0,156
VEF <sub>1</sub> /CVF pós-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,637
Resposta ao BD - CVF (mL)	132,9 ± 158,9	113,2 ± 146,4	0,692
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> (mL)	108,6 ± 108,3	74,3 ± 87,8	0,303

ACO: *asthma-COPD overlap*; n: número de pacientes; IMC: índice de massa corporal; IgE: imunoglobulina E; PFE: pico de fluxo expiratório; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. \* p valor < 0,05.

Utilizando o critério *ATS Roundtable*, das mulheres participantes do estudo, 20,8% (n=5) foram diagnosticadas com ACO, e apenas 4% (n=1) dos homens.

Ao realizar comparação entre os pacientes classificados pelo critério *ATS Roundtable* com ACO e apenas DPOC, observou-se diferença significativa entre os grupos no que se

refere ao histórico de asma e a resposta ao broncodilatador com aumento do VEF<sub>1</sub> em 200mL e 12% em dois momentos distintos, conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6. Comparação entre pacientes com e sem ACO de acordo com o critério *ATS Roundtable*.

<b>Características</b>	<b>Com ACO (n=6)</b>	<b>Sem ACO (n=43)</b>	<b>p valor</b>
Histórico de asma	6 (60%)	4 (40%)	<0,001*
Histórico de atopias	5 (20%)	20 (80%)	0,091
Eosinófilos $\geq 300$ células/mm <sup>3</sup>	1 (10%)	9 (90%)	0,831
IgE > 100kU/L	3 (25%)	9 (75%)	0,097
CAT $\geq 10$	6 (16,7%)	30 (83,3%)	0,116
mMRC $\geq 2$	5 (17,9%)	23 (82,1%)	0,166
Resposta ao BD - CVF > 350mL	0 (0%)	2 (100%)	0,590
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> > 200mL e 12%	0 (0%)	4 (100%)	0,436
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> > 200mL e 12% em dois momentos	2 (50%)	2 (50%)	0,007*
Classificação espirométrica			0,466
Leve	0 (0%)	3 (100%)	
Moderada	1 (5,6%)	17 (94,4%)	
Grave	4 (21,1%)	15 (78,9%)	
Muito grave	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
Classificação de risco e sintomas			0,275
A	0 (0%)	12 (100%)	
B	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
D	4 (19%)	17 (81%)	

ACO: *asthma-COPD overlap*; n: número de pacientes; IgE: imunoglobulina E; CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: *Medical Research Council Dyspnea Scale* modificada; BD: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. \* p valor < 0,05

Ao comparar a frequência de hospitalizações no período de um ano que antecedeu a avaliação do paciente, encontrou-se diferença significativa entre os grupos com e sem sobreposição classificados pelo critério *ATS Roundtable*. Além disto, também foi encontrada diferença significativa entre os grupos, tendo em consideração a função pulmonar, nos valores de CVF (L) e VEF<sub>1</sub> (L), como mostra a tabela 7.

Tabela 7. Comparação entre médias de pacientes com e sem ACO de acordo com o critério *ATS Roundtable*.

<b>Características</b>	<b>Com ACO (n=6)</b>	<b>Sem ACO (n=46)</b>	<b>p valor</b>
Idade (anos)	60 $\pm$ 10,8	64,2 $\pm$ 7,78	0,399
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 $\pm$ 5,9	25,8 $\pm$ 5,5	0,820

Carga tabagística (anos-maço)	46,9 ± 35,8	48 ± 30,5	0,945
Exacerbações no último ano	2,3 ± 1,6	1,2 ± 1,5	0,146
Hospitalizações no último ano	0 ± 0	0,2 ± 0,4	0,018*
Eosinófilos (células/mm <sup>3</sup> )	187,6 ± 101,3	299,1 ± 457,1	0,313
Eosinófilos (%)	2,6 ± 1,3	3,3 ± 2,2	0,209
IgE (kU/L)	482,3 ± 916,3	134,8 ± 195,2	0,445
Variação diária do PFE (L/min)	13,9 ± 8,6	22,7 ± 13,6	0,134
Variação diária do PFE (%)	8,9 ± 7,7	9,9 ± 5,4	0,820
Função pulmonar			
CVF pré-BD (L)	1,9 ± 0,4	2,3 ± 0,7	0,033*
CVF pré-BD (%)	59,9 ± 17,8	65,2 ± 18,7	0,522
VEF <sub>1</sub> pré-BD (L)	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,5	0,029*
VEF <sub>1</sub> pré-BD (%)	40,3 ± 13,8	45,6 ± 18,3	0,423
VEF <sub>1</sub> /CVF pré-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,929
CVF pós-BD (L)	2 ± 0,4	2,4 ± 0,7	0,056
CVF pós-BD (%)	63,8 ± 19,1	68,6 ± 19,7	0,586
VEF <sub>1</sub> pós-BD (L)	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,5	0,069
VEF <sub>1</sub> pós-BD (%)	43,9 ± 14,6	48,9 ± 18,8	0,478
VEF <sub>1</sub> /CVF pós-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,942
Resposta ao BD - CVF (mL)	136,7 ± 108,2	119,1 ± 153,8	0,734
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> (mL)	113,3 ± 49,3	85,6 ± 95,8	0,287

ACO: *asthma-COPD overlap*; n: número de pacientes; IMC: índice de massa corporal; IgE: imunoglobulina E; PFE: pico de fluxo expiratório; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. \* p valor < 0,05.

Já utilizando o critérios Espanhol, 38,1% (n=8) das mulheres e 41,7% (n=10) dos homens inclusos neste estudo foram classificados com a sobreposição.

Comparando os pacientes com e sem sobreposição, conforme o critério diagnóstico Espanhol, foi encontrado diferença significativa entre estes grupos nos quesitos histórico prévio de asma e nível de IgE superior a 100kU/L (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação entre pacientes com e sem ACO de acordo com o critério Espanhol.

<b>Características</b>	<b>Com ACO (n=18)</b>	<b>Sem ACO (n=27)</b>	<b>p valor</b>
Histórico de asma	12 (100%)	0 (0%)	<0,001*
Histórico de atopias	11 (50%)	11 (50%)	0,181
Eosinófilos ≥ 300células/mm <sup>3</sup>	5 (50%)	5 (50%)	0,224
IgE > 100kU/L	10 (83,3%)	2 (16,7%)	<0,001*
CAT ≥ 10	13 (40,6%)	19 (59,4%)	0,893
mMRC ≥ 2	9 (39,1%)	14 (60,9%)	0,903

Resposta ao BD - CVF > 350mL	1 (50%)	1 (50%)	0,768
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> > 200mL e 12%	1 (25%)	3 (75%)	0,521
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> > 200mL e 12% em dois momentos	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,303
Classificação espirométrica			0,615
Leve	0 (0%)	2 (100%)	
Moderada	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
Grave	7 (41,2%)	10 (58,89%)	
Muito grave	5 (50%)	5 (50%)	
Classificação de risco e sintomas			0,645
A	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
B	5 (31,35%)	11 (68,8%)	
D	8 (40%)	27 (60%)	

ACO: *asthma-COPD overlap*; n: número de pacientes; IgE: imunoglobulina E; CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: *Medical Research Council Dyspnea Scale* modificada; BD: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo.\* p valor < 0,05

Corroborando com o achado supracitado, ao comparar as médias dos dois grupos, também houve diferença nos valores e IgE, como mostra a tabela 9.

Tabela 9. Comparação entre médias de pacientes com e sem ACO de acordo com o critério Espanhol.

<b>Características</b>	<b>Com ACO (n=18)</b>	<b>Sem ACO (n=27)</b>	<b>p valor</b>
Idade (anos)	62,1 ± 9,6	65,9 ± 6,3	0,157
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 6,3	24,8 ± 5,2	0,314
Carga tabagística (anos-maço)	47,6 ± 33,3	44,1 ± 26,3	0,706
Exacerbações no último ano	1,4 ± 1,4	1 ± 1,4	0,368
Hospitalizações no último ano	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,5	0,884
Eosinófilos (células/mm <sup>3</sup> )	281,5 ± 174,5	293,6 ± 532,8	0,915
Eosinófilos (%)	3,8 ± 2,2	3 ± 2,1	0,255
IgE (kU/L)	363,7 ± 525,9	58,2 ± 81,6	0,035*
Variação diária do PFE (L/min)	25,1 ± 12,7	19,6 ± 13,7	0,235
Variação diária do PFE (%)	9,8 ± 4,9	9,4 ± 5,9	0,806
Função pulmonar			
CVF pré-BD (L)	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0,780
CVF pré-BD (%)	63,2 ± 15,8	63 ± 18,9	0,969
VEF <sub>1</sub> pré-BD (L)	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,743
VEF <sub>1</sub> pré-BD (%)	42,7 ± 14,5	43,9 ± 18	0,800
VEF <sub>1</sub> /CVF pré-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,959
CVF pós-BD (L)	2,4 ± 0,8	2,3 ± 0,6	0,825
CVF pós-BD (%)	66,3 ± 17,6	66,7 ± 19,6	0,943

VEF <sub>1</sub> pós-BD (L)	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,741
VEF <sub>1</sub> pós-BD (%)	45,6 ± 16,2	47,3 ± 18,5	0,750
VEF <sub>1</sub> /CVF pós-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,954
Resposta ao BD - CVF (mL)	113,3 ± 140,8	123,3 ± 159,4	0,826
Resposta ao BD - VEF <sub>1</sub> (mL)	90 ± 99,9	87 ± 91,5	0,920

ACO: *asthma-COPD overlap*; n: número de pacientes; IMC: índice de massa corporal; IgE: imunoglobulina E; PFE: pico de fluxo expiratório; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. \* p valor < 0,05.

Ao avaliar o índice de concordância *Kappa* entre três diferentes critérios de diagnóstico, encontrou-se que entre os critérios PLATINO e *ATS Roundtable* e Espanhol e *ATS Roundtable* há concordância moderada no que diz respeito ao diagnóstico dos pacientes com ACO, enquanto entre PLATINO e Espanhol concordância foi forte (tabela 10).

Tabela 10. Avaliação da concordância entre os critérios de diagnóstico PLATINO, *ATS Roundtable* e Espanhol.

	Classificação PLATINO			Classificação Espanhol		
	Com ACO	Sem ACO	Kappa	Com ACO	Sem ACO	Kappa
Classificação <i>ATS Roundtable</i>			0,6			0,43
Com ACO	6 (100%)	0 (0%)		6 (100%)	0 (0%)	
Sem ACO	37 (86%)	6 (14%)		10 (27%)	27 (73%)	
Classificação Espanhol			0,71			
Com ACO	13 (72,2)	5 (27,8%)				
Sem ACO	1 (3,7%)	26 (96,3%)				

ACO: Asthma-COPD overlap.



## 4 DISCUSSÃO

Neste estudo, ao aplicar o critério PLATINO em um grupo de coorte caracterizado por pacientes com DPOC, a prevalência de indivíduos com ACO foi de 27,5%. Pacientes com ACO apresentaram pior CVF pré e pós-BD e VEF<sub>1</sub> pré-BD, quando comparados com pacientes com DPOC. O diagnóstico prévio de asma foi mais frequente em pacientes com ACO.

Ao utilizar o critério PLATINO em pacientes inicialmente diagnosticados com DPOC, Jo *et al* (2017) (JO *et al.*, 2017) relataram a presença de ACO em 48,3% dos participantes, enquanto nos estudos de Mendy *et al* (2018) (MENDY *et al.*, 2018) e Menezes *et al* (2014) (MENEZES *et al.*, 2014) os percentuais foram de 12,6% e 12,4%, respectivamente. A discrepância de prevalência entre os estudos pode ser explicada por características metodológicas distintas entre os mesmos. Estudos de base populacional incluem uma maior parcela da população, sabidamente heterogênea e pautados em dados recordatórios de diagnóstico prévio de comorbidades como por exemplo as asma, o que pode levar a redução do percentual de DPOC e subsequente diluição de pacientes com ACO quando comparado com estudos que incluem exclusivamente indivíduos com DPOC. Estes estudos direcionados apenas a pacientes com DPOC, tendem a incluir pacientes com mais sintomas e maior limitação ao fluxo aéreo, dentre eles pacientes com ACO, levando a maior concentração ou prevalência deste grupo de pacientes (LAMPRECHT *et al.*, 2015; QUEIROZ; MOREIRA; RABAHI, 2012).

Do ponto de vista funcional, pacientes com ACO apresentam pior função pulmonar, sendo classificados pelo PLATINO ou pela *ATS roundtable*, e este perfil, por sua vez, já foi apresentado por diversos estudos e utilizando diferentes critérios de diagnóstico. Pacientes com ACO apresentaram maior redução do VEF<sub>1</sub> (absoluto e % predito), CVF (absoluto e % predito) e VEF<sub>1</sub>/CVF, quando comparados com DPOC (CHUNG *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2018; MENDY *et al.*, 2018; MENEZES *et al.*, 2014; MONTES DE OCA *et al.*, 2017), e também apresentam maior redução destes valores quando comparados a asmáticos (MENDY *et al.*, 2018; MILANESE *et al.*, 2014).

Entretanto, utilizando diferentes critérios de diagnóstico, Kauppi *et al* (2011) (KAUPPI *et al.*, 2011) e Cosentino *et al* (2016) (COSENTINO *et al.*, 2016) relataram melhor função pulmonar em pacientes com ACO. No primeiro estudo, a CVF (% predito) pré e pós-BD e a VEF<sub>1</sub> (% predito) pós-BD foi maior no grupo com ACO, quando comparado com o

grupo com DPOC, mas foi menor em todos os aspectos, quando comparado com o grupo de asmáticos. Já no segundo estudo, a  $VEF_1/CVF$  também foi significativamente maior no grupo com ACO.

A resposta ao BD, mesmo sendo um consenso entre os diferentes critérios diagnósticos (COSIO *et al.*, 2016; MENEZES *et al.*, 2014; SIN *et al.*, 2016), ainda é fator de debate e divergência entre pesquisadores (IZBICKI *et al.*, 2019; NUÑEZ *et al.*, 2019; YANAGISAWA; ICHINOSE, 2018). Esta divergência baseia-se no fato de que a resposta positiva ao BD, embora não significativa, é frequentemente encontrada em pacientes com DPOC (TASHKIN *et al.*, 2008), e que este é um achado inconstante, podendo variar entre duas ou mais espirometrias (CALVERLEY, 2003). Estas declarações corroboram com o apresentado neste estudo, onde, mesmo utilizando três critérios de diagnóstico para ACO, apenas utilizando o *ATS roundtable* encontrou-se diferença entre os grupos ACO e DPOC no quesito resposta a broncodilatador em duas ou mais espirometrias. Portanto, a resposta ao BD não deveria ser utilizada como um fator único para o diagnóstico de ACO, mas sim em associação a outras características (ALSHABANAT *et al.*, 2015).

Além da resposta ao BD, o relato de asma prévio, e os níveis de eosinófilos e imunoglobulina E são características comumente citadas pelos critérios de diagnóstico para ACO (COSIO *et al.*, 2016; MENEZES *et al.*, 2014; SIN *et al.*, 2016). Pacientes com ACO apresentam significativamente mais relato de asma prévio, do que pacientes com DPOC, independente do critério diagnóstico utilizado, e isto é facilmente explicado pelo fato de todos os critérios utilizarem esta característica como um fator primordial para o diagnóstico. O estudo de Barrecheguren *et al* (2015) (BARRECHEGUREN; MIRAVITLLES; ROMAN-RODRIGUEZ, 2015), demonstrou que pacientes DPOC diagnosticados como ACO utilizando apenas o histórico de asma prévio apresentaram características semelhantes aos diagnosticados por meio do critério Espanhol. O mesmo foi encontrado pelo estudo ECLIPSE, onde concluiu que a adição de outras características ao histórico de asma prévio não difere significativamente no diagnóstico de ACO (WURST *et al.*, 2016). Desta forma, além da presença do diagnóstico de DPOC ( $VEF_1/CVF < 0,7$ ), o relato de asma prévio é descrito como característica importante na identificação de pacientes com ACO.

Outra característica comum da asma é a V-PFE, avaliada através do medidor de pico expiratório, instrumento importante para o manejo da doença (GINA, 2019). Este instrumento também tem se mostrado um aliado de pacientes com DPOC na monitorização e prevenção de exacerbações (SO *et al.*, 2015). Diante disto, alguns estudos utilizaram a V-PFE como uma

característica da asma na identificação da ACO (ALSHABANAT *et al.*, 2015; UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018), e inclusive, já foi demonstrado em um estudo americano de base populacional, que pacientes com ACO apresentam PFE inferior àqueles com asma e DPOC (MENDY *et al.*, 2018). Contudo, neste estudo não foi observada diferença entre os grupos.

Neste estudo também não foram encontradas diferenças nos valores de eosinófilos de sangue periférico entre pacientes com ACO e DPOC. Entretanto, estudos recentes destacam a relação entre elevados níveis elevados de eosinófilos sanguíneos e características relacionadas à asma, como aumento da resposta ao broncodilatador, e ao tratamento com corticóides inalatórios (NUÑEZ *et al.*, 2019). Por isto, o nível de eosinófilos sanguíneos em pacientes com DPOC vem sendo sugerido como um indicativo de ACO (YANAGISAWA; ICHINOSE, 2018), bem como um preditor da resposta ao tratamento (AGUSTÍ; HOGG, 2019).

A avaliação do nível de IgE sanguíneo, por sua vez, é utilizada como uma medida objetiva para mensuração de atopia (GINA, 2019), e por este motivo, incluída em alguns critérios para diagnóstico de asma (UCHIDA; SAKAUE; INOUE, 2018). Neste estudo, encontrou-se diferença entre pacientes com ACO e DPOC apenas utilizando o critério Espanhol, assim como no estudo de Jo *et al* (2017) (JO *et al.*, 2017). Entretanto, este é o único critério que utiliza IgE como característica para o diagnóstico de ACO, o que pode gerar debate sobre a veracidade deste achado e sobre o papel do nível de IgE no diagnóstico de ACO.

Como esperado, ao utilizar diferentes critérios, foram encontrados diferentes valores de prevalência. Este achado já foi abordado por outros estudos (JO *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2018), que ao aplicar o critério *ATS roundtable* em pacientes com DPOC diagnosticou 1,9-11,9% dos participantes com ACO, enquanto ao utilizar o critério Espanhol 31,3-47,7% receberam este diagnóstico. Isto ratifica os achados apresentados neste estudo, onde o *ATS roundtable* apresentou-se mais rigoroso que o Espanhol e o PLATINO ao diferenciar DPOC de ACO.

Dentre os três critérios apresentados neste estudo, o PLATINO aparenta ser o mais simples de aplicar, visto que necessita de apenas duas características para chegar ao diagnóstico. Já o Espanhol e o *ATS roundtable*, por constituírem um sistema de pontos, com múltiplas características, dependerem de exames laboratoriais e duas espirometrias em momentos diferentes, tornam a sua aplicação mais difícil na prática clínica. Ainda assim, o Espanhol parece uma alternativa intermediária, tendo em vista que exige menos itens que o *ATS roundtable*.

Apesar do critério Espanhol se assemelhar em formato ao *ATS roundtable*, mostrou-se mais concordante com o PLATINO, o que leva a questionar se o *ATS roundtable* impõe condições demasiadamente restritas para o diagnóstico de ACO. Por outro lado, ao analisar as condições impostas pelo PLATINO e pelo Espanhol nota-se que as características do primeiro estão inclusas no segundo, ou seja, pacientes com diagnóstico de DPOC conforme a GOLD e o histórico e asma, resultando em forte concordância entres esses dois critérios.

Este estudo apresenta algumas limitações. O tamanho da amostra reduzido e por serem pacientes inicialmente diagnosticados com DPOC pode interferir nos achados inferências e até mesmo nos valores de prevalência de ACO. O auto-relato de asma prévio está sujeito a subjetividade do paciente, mesmo sendo uma variável amplamente aceita e válida em estudos. Em relação aos achados laboratoriais houve falta de dados dos níveis de eosinófilos e imunoglobulina E de alguns pacientes, o que pode ter afetado não só na aplicação dos critérios diagnósticos, mas também nas comparações entre os grupos. A aplicação do diário de saúde pulmonar e medidor do pico de fluxo expiratório, apesar de ser ensinado ao paciente e reforçado as orientações após 15 dias, ainda sim ficou sujeito a erros de preenchimento e subjetividade dos participantes.

## 5 CONCLUSÃO

Conclui-se então, que a prevalência de ACO em um grupo de coorte caracterizado por pacientes com DPOC é de 27,5%. Pacientes com ACO relatam asma prévia com maior frequência, apresentam IgE mais elevada e possuem pior função pulmonar quando comparados com pacientes com DPOC. Não foram encontradas diferenças nos valores de pico de fluxo expiratório e eosinófilos periféricos entre os grupos. Dentre os critérios diagnósticos utilizados, o *ATS roundtable* parece ser o mais criterioso, enquanto o Espanhol e o PLATINO possuem maior concordância entre si.

Estudos futuros devem ser realizados com o intuito de avaliar a importância, valores de especificidade e sensibilidade das diferentes características que compõe os critérios de diagnóstico. Além disto, devem ser considerados estudos longitudinais que acompanhem a evolução de pacientes com ACO, do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional, além de outros desfechos importantes, como hospitalizações e mortalidade.

## REFERÊNCIAS

- ADELOYE, D. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 5, n. 2, p. 020415, dez. 2015.
- AGUSTÍ, A.; HOGG, J. C. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 13, p. 1248–1256, 26 set. 2019.
- ALSHABANAT, A. et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, 3 set. 2015.
- BAFADHEL, M. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 2, p. 117–126, fev. 2018.
- BARRECHEGUREN, M.; MIRAVITLLES, M.; ROMAN-RODRIGUEZ, M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma&ndash;COPD overlap syndrome in&nbsp;a patient with COPD? **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 1745, set. 2015.
- BRZOSTEK, D.; KOKOT, M. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. **Postepy Dermatologii I Alergologii**, v. 31, n. 6, p. 372–379, dez. 2014.
- CALVERLEY, P. M. A. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 58, n. 8, p. 659–664, 1 ago. 2003.
- CARDOSO, T. DE A. et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 163–168, jun. 2017.
- CASANOVA, C. et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. **The European Respiratory Journal**, v. 50, n. 5, 2017.
- CELLI, B. R.; WEDZICHA, J. A. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 13, p. 1257–1266, 26 2019.
- CHUNG, J. W. et al. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 795, jul. 2014.
- COSENTINO, J. et al. Analysis of Asthma&dash;Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome Defined on the Basis of Bronchodilator Response and Degree of Emphysema. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 13, n. 9, p. 1483–1489, set. 2016.
- COSIO, B. G. et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. **Chest**, v. 149, n. 1, p. 45–52, jan. 2016.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE COLLABORATIVE NETWORK. **Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Reference Life Table** Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), , 2018.

GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. **Global Initiative for Asthma (GINA)**, 2017. Disponível em: <<https://ginasthma.org/>>

GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. **Global Initiative for Asthma (GINA)**, 2019. Disponível em: <<https://ginasthma.org/>>

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)**, 2019. Disponível em: <<https://goldcopd.org.>>

IZBICKI, G. et al. Clinical Characteristics Of Patients With Asthma COPD Overlap (ACO) In Australian Primary Care. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 14, p. 2745–2752, dez. 2019.

JO, Y. S. et al. Different prevalence and clinical characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome according to accepted criteria. **Annals of Allergy, Asthma, & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 118, n. 6, p. 696- 703.e1, 2017.

KAUPPI, P. et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. **The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 48, n. 3, p. 279–285, abr. 2011.

KIM, J. et al. Socioeconomic impact of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and asthma-COPD overlap syndrome. **Journal of Thoracic Disease**, v. 9, n. 6, p. 1547–1556, jun. 2017.

KIM, M.-H. et al. Heterogeneity of asthma and COPD overlap. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 13, p. 1251–1260, abr. 2018.

KUMBHARE, S.; STRANGE, C. Mortality in Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. **Southern Medical Journal**, v. 111, n. 5, p. 293–298, 2018.

LAMPRECHT, B. et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. **Chest**, v. 148, n. 4, p. 971–985, out. 2015.

MENDY, A. et al. Prevalence and features of asthma-COPD overlap in the United States 2007-2012. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 12, n. 8, p. 2369–2377, ago. 2018.

MENEZES, A. M. B. et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype. **Chest**, v. 145, n. 2, p. 297–304, fev. 2014.

MILANESE, M. et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. **Respiratory Medicine**, v. 108, n. 8, p. 1091–1099, ago. 2014.

MONTES DE OCA, M. et al. Asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America countries: the PUMA study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, n. 1, p. 69, dez. 2017.

NUÑEZ, A. et al. Practical Guide to the Identification and Diagnosis of Asthma-COPD Overlap (ACO). **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2 jan. 2019.

PADRÃO, E. et al. Asthma-COPD overlap: A Portuguese survey. **Pulmonology**, 12 jan. 2018.

PASCOE, S. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 3, n. 6, p. 435–442, jun. 2015.

QUEIROZ, M. C. DE C. A. M. DE; MOREIRA, M. A. C.; RABAHI, M. F. Subdiagnóstico de DPOC na atenção primária em Aparecida de Goiânia, Goiás. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 6, p. 692–699, dez. 2012.

SILVA, G. P. F. DA et al. Validacao do teste de avaliacao da DPOC em portugues para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 4, p. 402–408, ago. 2013.

SIN, D. D. et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. **The European Respiratory Journal**, v. 48, n. 3, p. 664–673, 2016.

SO, J. Y. et al. Daily Peak Expiratory Flow Rate and Disease Instability in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (Miami, Fla.)**, v. 3, n. 1, p. 398–405, 11 nov. 2015.

SONG, J. H. et al. Differences in prevalence of asthma–COPD overlap according to different criteria. **Medicine**, v. 97, n. 36, p. e12049, set. 2018.

TASHKIN, D. P. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 4, p. 742–750, 1 abr. 2008.

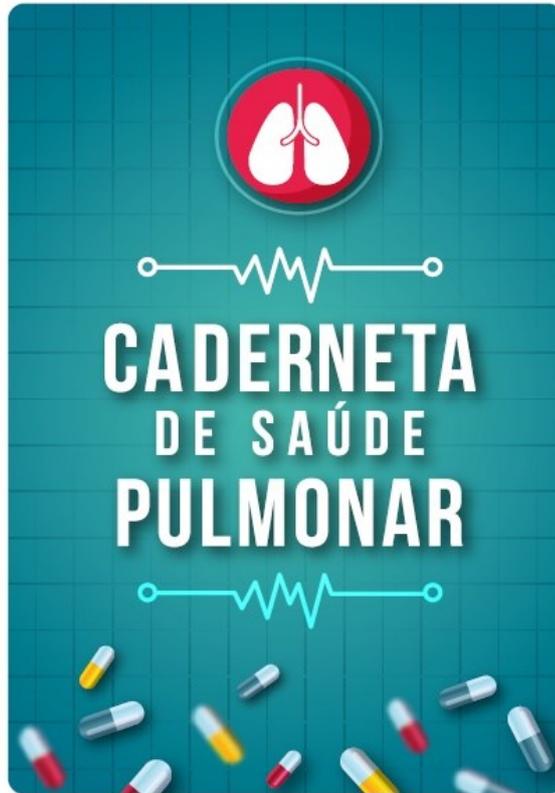
UCHIDA, A.; SAKAUE, K.; INOUE, H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). **Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 67, n. 2, p. 165–171, abr. 2018.

WOODRUFF, P. G. et al. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 196, n. 3, p. 375–381, 1 ago. 2017.

WURST, K. E. et al. A comparison of COPD patients with and without ACOS in the ECLIPSE study. **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 5, p. 1559–1562, maio 2016.

YANAGISAWA, S.; ICHINOSE, M. Definition and diagnosis of asthma–COPD overlap (ACO). **Allergology International**, v. 67, n. 2, p. 172–178, abr. 2018.

## APÊNDICE A – Caderneta de saúde pulmonar



### DIÁRIO DE SAÚDE PULMONAR

- O objetivo desta caderneta é auxiliar seu médico a detectar alterações no seu estado de saúde e assim poder prevenir complicações e internações hospitalares.
- Tenha a caderneta sempre próxima a cabeceira da sua cama, pois deverá ser preenchida sempre ao acordar e na hora de dormir.
- Caso sejam observadas mudanças importantes no seu estado de saúde, como aumento da falta de ar, mudança no aspecto e quantidade de catarro ou febre, um médico deverá ser procurado.



2

### MEDICAÇÕES

ANOTAR DE NOITE 

Em consulta médica será determinado quais medicações deverão ser anotadas na caderneta. Toda dose deve ser marcada com um traço, conforme o exemplo.



3

**SINTOMAS**

ANOTAR DE NOITE

Para cada item, escolha o número que descrever melhor como você está neste momento. Preencher todos os dias de noite.

Por exemplo:



NUNCA TENHO TOSSE	0 1 2 3 4 5	TENHO TOSSE O TEMPO TODO
NÃO TENHO NENHUM CATARRO (SECREÇÃO) NO PÊITO	0 1 2 3 4 5	O MEU PÊITO ESTÁ CHEIO DE CATARRO (SECREÇÃO)
NÃO SINTO NENHUMA PRESSÃO NO PÊITO	0 1 2 3 4 5	SINTO UMA GRANDE PRESSÃO NO PÊITO
NÃO SINTO FALTA DE AR QUANDO SUBO LADREIA OU UM ANDAR DE ESCADA	0 1 2 3 4 5	SINTO BASTANTE FALTA DE AR QUANDO SUBO LADREIA OU UM ANDAR DE ESCADA

4

NÃO SINTO NENHUMA LIMITAÇÃO NAS MINHAS ATIVIDADES DE CASA	0 1 2 3 4 5	SINTO ME MUITO LIMITADO NAS MINHAS ATIVIDADES DE CASA
SINTO ME CONSTANTE PARA SAIR DE CASA, APESAR DA MINHA DOENÇA PULMONAR	0 1 2 3 4 5	NÃO ME SINTO CONFIANTE PARA SAIR DE CASA POR CAUSA DA MINHA DOENÇA PULMONAR
DURMO PROFUNDAMENTE	0 1 2 3 4 5	NÃO DURMO PROFUNDAMENTE DEVIDO À MINHA DOENÇA PULMONAR
TENHO MUITA ENERGIA (DISPOSIÇÃO)	0 1 2 3 4 5	NÃO TENHO NENHUMA ENERGIA (DISPOSIÇÃO)

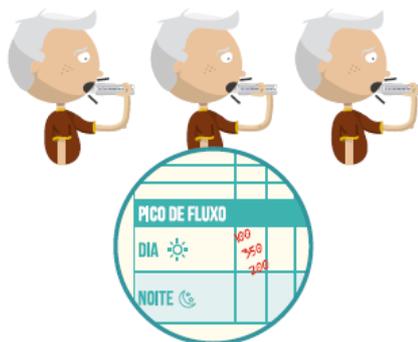


5

**PICO DE FLUXO**

FAZER DE DIA E DE NOITE

1. Sentar confortavelmente
2. Colocar o marcador do aparelho no zero
3. Posicionar o aparelho na boca, não permitindo que ocorra escape de ar ao redor do bocal.
4. Inspirar profundamente
5. Soprar o ar rápido e forte
6. Repita o sopro 3X
7. Anotar na caderneta o maior valor obtido



6

DATA	/	/	/	/	/	/	/
<b>SINTOMAS</b>							
TOSSE							
CATARRO							
PRESSÃO NO PÊITO							
FALTA DE AR							
LIMITAÇÃO							
CONFIANÇA							
SONO							
ENERGIA							
<b>MEDICAÇÕES</b>							
<b>PICO DE FLUXO</b>							
DIA ☀️							
NOITE 🌙							

7

**ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DE COORTE FOLLOW-COPD

**Pesquisador:** Rosemeri Maurici da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 85662718.5.0000.0121

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.657.440

**Apresentação do Projeto:**

"ESTUDO DE COORTE FOLLOW-COPD". Este estudo visa identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC. Pretende-se avaliar 100 participantes. A coleta presencial de dados ocorrerá semestralmente durante um ano nas dependências do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC.

Objetivo Secundário:

- Viabilizar estudos longitudinais e transversais por meio da avaliação de pacientes com DPOC em diferentes momentos;
- Descrever parâmetros sociodemográficos, de atenção à saúde, terapêuticos, sobre comorbidades, de função pulmonar e cardiovascular, de estruturas torácicas (parietais e viscerais), de estado ósseo/nutricional, laboratoriais, de estado de saúde e de performance e capacidade física de pacientes com DPOC em diferentes momentos de avaliação;
- Investigar a associação entre parâmetros de avaliação (sociodemográficos, de atenção à saúde, terapêuticos, sobre comorbidades, de função pulmonar e cardiovascular, de estruturas torácicas (parietais e viscerais), de estado ósseo/nutricional, laboratoriais, de estado de saúde e de

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.657.440

performance e capacidade física de pacientes com DPOC em diferentes momentos de avaliação) e a progressão da doença (deterioração do estado de saúde, de performance e capacidade física, do estado ósseo/ nutricional e da função pulmonar, frequência e gravidade de exacerbações da DPOC, desenvolvimento de comorbidades, mortalidade) em pacientes com DPOC;

- Investigar a associação entre subgrupos homogêneos de pacientes com DPOC e a progressão da doença (deterioração do estado de saúde, de performance e capacidade física, do estado ósseo/ nutricional e da função pulmonar, frequência e gravidade de exacerbações da DPOC, desenvolvimento de comorbidades, mortalidade).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos desta pesquisa são considerados baixos. É possível que o(a) participante sinta algum desconforto durante as avaliações, como dispneia, tosse, cansaço, tontura ou dor. Todas as avaliações, entretanto, serão realizadas nas dependências da UFSC (que apresenta suporte para atendimento de emergência, em caso de necessidade), acompanhadas por profissionais da saúde e supervisionadas por pneumologista. Os riscos dessas avaliações, portanto, não irão além daqueles relativos a uma consulta médica ou à realização de exames de rotina em Pneumologia.

**Benefícios:**

Os participantes serão beneficiados com o acesso aos resultados das avaliações e o agendamento de três consultas médicas com pneumologista. A partir dos dados coletados por meio das avaliações do estudo, os profissionais da saúde poderão analisar a gravidade da doença e sua evolução. Em caso de necessidade, conforme avaliação clínica, os participantes receberão suporte para agendamento de outras consultas médicas com pneumologista, encaminhamento para outras especialidades e solicitação de outros exames durante o período de um ano.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata o presente de um projeto de pesquisa do CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, coordenado pela Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva cujo principal objetivo é Identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC. Grandes estudos observacionais que abordam a heterogeneidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estão sendo conduzidos e/ ou analisados no hemisfério norte, mas não no hemisfério sul. Considerando a influência do ambiente sobre os fenótipos, este estudo visa identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC. Pretende-se avaliar 100 participantes. A coleta presencial

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400  
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.657.440

de dados ocorrerá semestralmente durante um ano nas dependências do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC). Estão previstas: visita inicial, visita após seis meses e, visita após um ano. Por mais quatro anos após o término da mesma, os participantes continuarão sendo acompanhados por telefone para monitoramento em entrevistas semestrais. Durante os cinco anos do estudo, os prontuários do HU/UFSC também serão consultados para coleta de dados. O estudo tem relevância científica, a documentação esta completa e o TCLE apresentado atende a todas as exigências da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

- 1) PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO;
- 2) Declaração do HU;
- 3) TCLE;
- 4) PROJETO;
- 5) Folha de Rosto.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1094040.pdf	27/04/2018 14:46:58		Aceito
Outros	RESPOSTA_PARECER.docx	27/04/2018 14:46:33	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPOSTA.docx	27/04/2018 14:45:47	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	16/03/2018 12:32:55	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400  
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.657.440

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	16/03/2018 12:29:49	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16/03/2018 12:26:23	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Maio de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maria Luiza Bazzo**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br