

FREDERICO LEON ARRABAL FERNANDES

Distúrbios ventilatórios em pacientes encaminhados para tomografia de coronária: associação entre alterações espirométricas e aterosclerose

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Cukier

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Frederico Leon Arrabal

Distúrbios ventilatórios em pacientes encaminhados para tomografia de coronária:
associação entre alterações espirométricas e aterosclerose / Frederico Leon Arrabal
Fernandes. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Alberto Cukier.

Descritores: 1.Doença pulmonar obstrutiva crônica 2.Espirometria 3.Doença das
coronárias 4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Pneumologia 6.Estudos de
coortes

USP/FM/DBD-296/15

*A minha esposa Carla Luana, companheira de
todas as horas, que sempre me incentiva
e me desafia para novas conquistas pessoais e
profissionais.*

*A minha filha Aurora, princesinha
que ilumina minha vida e deu
um novo significado à palavra “amor”.*

UM POUCO DE HISTÓRIA

Foram muitos anos de preparação e trabalho. Estando em um ambiente acadêmico, a sensação é que demorei a apresentar a tese de doutorado. No entanto, finalizando essa etapa, posso dizer que a hora não podia ser melhor.

Assim que terminei a preceptoria da Pneumologia em 2004, fui trabalhar na Clínica Médica do Hospital Universitário, cumprindo grande parte da jornada em pronto-socorro. Aprendi e ensinei muito lá, com colegas e alunos. Pude ter a experiência humana, prática e acadêmica crescendo como médico e pessoa. As 90 horas de trabalho semanais que cumpria na ocasião eram incompatíveis com a rotina de um aluno de pós-graduação.

Após cinco anos trilhando esse caminho, concentrei minhas atividades no Hospital das Clínicas, dividindo meu tempo entre o ICESP e o InCor. Passei a ter mais contato com a atividade de pesquisa e pude me aprimorar em Epidemiologia e Estatística, conhecimento que me levou de aluno a professor do MECOR. Tanto dentro do HC quanto fora, eu sentia uma pressão para me titular. Via ex-colegas e alunos obtendo o seu doutorado, mas, ao mesmo tempo, não considerava correto embarcar numa tese sem ter clara a minha linha de pesquisa.

Na ATS, em 2009, após uma brilhante palestra do Dr. Don Sin, tive a certeza de que meu caminho era doença respiratória e comorbidade. Especialmente comorbidade cardiovascular. Com uma linha definida e com tempo para me dedicar, me senti apto a prosseguir. Começaram, então, as discussões que culminaram com esse documento.

Foram anos de trabalho e aprendizado. Aprendi a escrever um projeto, a elaborar um pedido de verba, a coordenar uma equipe de pesquisa, preencher justificativas e relatórios, e a organizar meu tempo para acomodar atividade de pesquisa, assistência e ensino. Sinto-me muito mais preparado para atuar como pesquisador.

Prestes a cumprir essa etapa, vejo que foi realizada com um compromisso e responsabilidade que não dispunha em outro período de minha vida profissional.

Espero poder devolver à universidade e à instituição todo o aprendizado e toda a vivência que me proporcionaram.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Alberto Cukier, por todas as ponderações. Pelo exemplo e pela inspiração de ética, determinação e vontade de melhorar sempre. Tenho orgulho de ter trilhado meu caminho pela Pneumologia ao seu lado e sob sua tutela desde quando aluno. Minha admiração só cresce a cada ano.

Ao Prof. Dr. Rafael Stelmach. Um grande doutor, um excelente professor e, mais do que isso, um colega e amigo que acreditou em mim desde os primeiros tempos. Ensinando a técnica, a arte e como fazer o nó da gravata.

À Dra. Regina Maria Carvalho-Pinto, pela amizade em todos esses anos como dupla no ambulatório. Uma mistura perfeita de bom senso, competência e empenho. Tenho muita alegria em todos os projetos e todas as ações que fazemos juntos.

Ao Dr. Rodrigo Athanzio e à Dra. Samia Rached, que ficam juntos até nos agradecimentos! Por tornarem o grupo de obstrução ainda mais divertido e pelas discussões sempre acaloradas.

À Dra. Maria Cecília Nieves Teixeira Maiorano, sempre me ajudando com meus pacientes em uma grande parceria.

Ao Dr. João Marcos Salge, uma referência e inspiração que tenho desde aluno, por todas as considerações e ajuda em todas as fases do projeto.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pelo apoio desde a elaboração do projeto e pela grande colaboração no delineamento do documento da tese.

Ao Dr. Oliver Nascimento, por todas as críticas construtivas durante a qualificação, e por ser um exemplo de ser humano e médico com que tenho a honra de conviver.

Ao Dr. Marcio Sommer Bittencourt, pela colaboração e pelo esclarecimento de dúvidas durante a elaboração do projeto.

Para Fabiane Polisel, Sibila Zanatta, Leila Marise e Paula Chaves Sampaio: um time do coração que tenho a honra de participar.

À Eliane Cardoso dos Santos Souza, agora doutora, a melhor aluna de iniciação científica que um doutorando poderia pedir.

À Janaina Danieli Pessi, por ter realizado com toda paciência e dedicação o recrutamento e grande parte dos exames da primeira fase do projeto.

À Karla Sabrina, pela ajuda no recrutamento da primeira fase do projeto.

À Francielle Moreira, fundamental para toda a segunda fase do projeto. Fazendo sozinha aquilo que muitas equipes completas têm dificuldade de fazer.

À enfermeira Cristina, do setor de tomografia, por todo suporte oferecido.

À Solange e à Lucia, por todo o cuidado e carinho no suporte inestimável que recebo nas minhas atividades

À Rejane Figueiredo, pela ajuda na elaboração da estatística do projeto.

Ao Marcio Cruz, que colaborou de forma inestimável durante todas as fases da solicitação de verba FAPESP, e nos incontáveis relatórios e justificativas.

À Elaine Lagonegro, por todo apoio na submissão do protocolo à comissão de ética.

Ao Dr. João Paulo Becker Lotufo, que sempre me inspira a fazer o bem e é mais um exemplo a ser seguido no caminho da Pneumologia.

Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho e aos demais professores que tive na Pneumologia que tanto contribuíram com minha formação.

Ao Prof. Dr. Francisco Vargas, que acreditou em mim e me abriu as oportunidades que hoje são minhas atribuições. Espero ter correspondido à altura. Sempre terei a mais alta consideração por aquele que é um mestre e um pai para mim na minha vida médica.

Ao meu Pai, José Arrabal Fernandes Filho, que, desde quando eu era pequeno, me ensinou o valor da produção intelectual e do conhecimento.

A minha mãe, Ethel Leon, cujo sucesso acadêmico e a capacidade de conciliar uma linda carreira com um cuidado irretocável comigo e toda a família, com certeza, fizeram de mim a pessoa que sou hoje.

A minha irmã, Natália Leon Nunes, pelo companheirismo, pela amizade e pela cumplicidade.

Aos pacientes, que foram o motivo desta tese e que me ajudaram a construí-la.

“O aspecto mais triste da vida de hoje é que a ciência ganha em conhecimento mais rapidamente que a sociedade em sabedoria”.

Isaac Asimov

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 Subdiagnóstico e rastreamento da doença pulmonar obstrutiva crônica	3
1.2 Padrão restritivo: significado clínico e prognóstico	5
1.3 Função pulmonar e risco cardiovascular	7
1.4 Avaliação de doença arterial coronariana e aterosclerose subclínica: particularidades na DPOC	10
1.5 Justificativa	13
2 OBJETIVOS E HIPÓTESES	17
3 MÉTODOS	21
3.1 Desenho do estudo:	21
3.2 Casuística:	21
3.3 Critérios de Inclusão:	21
3.4 Critérios de exclusão	21
3.5 Protocolo	22
3.5.1 Fase 1	22
3.5.2 Fase 2	25
3.6 Mensurações:	26
3.6.1 Fase 1	26
3.6.1.1 Dados clínicos e antropométricos	26
3.6.1.2 Tomografia Coronária - ECC	26
3.6.1.3 Angiotomografia coronariana	27
3.6.1.4 Espirometria sem e com broncodilatador (absoluto e % do predito)	27
3.6.2 Fase 2	27

3.7 Análise estatística	28
3.7.1 Fase 1	28
3.7.1.1 Testes realizados	28
3.7.1.2 Cálculo amostral.....	29
3.7.2 Fase 2	30
4 ASPECTOS ÉTICOS	33
5 RESULTADOS.....	37
5.1 Recrutamento e população do estudo	37
5.2 Prevalência de alteração espirométrica na população do estudo e em subgrupos de interesse.....	38
5.2.1 Geral.....	38
5.2.2 Tabagismo.....	39
5.2.3 Síndrome metabólica	40
5.2.4 Idade	40
5.2.5 Lesão obstrutiva coronária	41
5.2.6 Sobrepeso e obesidade.....	42
5.2.7 Obesidade grave/mórbida (grau 2 e 3).....	42
5.3 Caracterização e diferenças entre os grupos	43
5.4 Preditores para função pulmonar alterada	46
5.4.1 <i>Odds ratio</i> para função pulmonar alterada	46
5.4.2 Análise ajustada para função pulmonar alterada	47
5.5 Correlação entre os resultados de ECC e escore de Duke com as variáveis da espirometria	48
5.6 Antecedentes e sintomatologia pulmonar	49
5.6.1 Presença de diagnóstico de doença pulmonar prévia ou uso de medicação respiratória	49
5.6.2 Sintomas – dispneia, tosse e dor torácica	49
5.7 Fase 2 - Coorte	50
5.7.1 População	50
5.7.2 Diferença entre uso de recursos de saúde entre os grupos FPN e FPA	50
5.7.3 Tempo até o primeiro evento.....	51
5.7.4 Análise de sobrevida durante o seguimento de 1 ano.....	52
6 DISCUSSÃO	57
6.1 Considerações sobre a população estudada	57
6.2 Prevalência geral e de acordo com características clínicas	58

6.3 Alterações espirométricas e antecedentes pulmonares.....	58
6.4 Diferenças entre os grupos com função pulmonar normal e alterada	59
6.5 Preditores para função pulmonar alterada	60
6.6 Sintomas não são preditores de alterações espirométricas.	60
6.7 Alta prevalência do padrão restritivo	61
6.8 Correlação entre variáveis da função pulmonar e da tomografia	62
6.9 Seguimento de um ano após a tomografia	62
6.10 Limitações.....	63
7 CONCLUSÕES	67
8 ANEXOS	71
8.1 ANEXO A – Questionário de inclusão.	71
8.2 ANEXO B – Orientação para recrutamento:.....	72
8.3 ANEXO C - Critérios para síndrome metabólica ⁷¹	73
8.4 ANEXO D - Escore de Duke Modificado	74
8.5 ANEXO E - Questionário utilizado no seguimento – fase 2 do protocolo.....	75
9 REFERÊNCIAS.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
AVC	Acidente vascular cerebral
bd	Broncodilatador
CVF	Capacidade vital forçada
DAC	Doença Arterial coronariana
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECC	Escore de cálcio coronariano
FEF 25-75%	Fluxo expiratório forçado 25-75%
FPA	Grupo função pulmonar alterada
FPN	Grupo função pulmonar normal
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
LIN	Limite inferior da normalidade
mMRC	<i>Modified Medical Research Council scale</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PO	Grupo padrão obstrutivo
PR	Grupo padrão restritivo
PS	Pronto-socorro
TCC	Tomografia computadorizada coronariana
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

LISTA DE SÍMBOLOS

< –	Menor que
> –	Maior que
= –	Igual
± –	Mais ou menos
Kg -	quilogramas
Kg/m ² –	quilogramas por metro quadrado
L –	Litros –
L/s –	Litros por segundo
mg/dL –	Miligrama por decilitro
mmHg –	milímetros de mercúrio
n –	número de indivíduos na amostra
p –	nível descritivo de probabilidade do teste
r –	coeficiente de correlação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos grupos.....	45
Tabela 2	<i>Odds ratio</i> para espirometria alterada	47
Tabela 3	Regressão logística para espirometria alterada	47
Tabela 4	Resultados dos coeficientes de Pearson	48
Tabela 5	Número de pacientes e proporção em uso de recursos de saúde - Seguimento de um ano	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma com o recrutamento e classificação dos indivíduos nos grupos de acordo com as características da função pulmonar	38
Figura 2	Prevalência dos padrões de alteração espirométrica na população do estudo.....	39
Figura 3	Prevalência dos padrões de alterações espirométricas entre tabagistas/ex-tabagistas e não tabagistas	39
Figura 4	Prevalência dos padrões de alteração espirométrica entre pacientes com e sem síndrome metabólica	40
Figura 5	Prevalência dos padrões de alteração espirométrica entre pacientes idosos e não idosos	41
Figura 6	Prevalência dos padrões de alteração espirométrica entre pacientes com e sem lesão obstrutiva coronária	42
Figura 7	Distribuição do escore de cálcio por Agatston de acordo com o resultado da função pulmonar	44
Figura 8	Distribuição do escore de Duke dividido em Zero, Baixo e Alto entre os grupos com função pulmonar normal e alterada. A distribuição entre os grupos foi diferente com significância estatística.....	46
Figura 9	Tempo até o primeiro evento (internação ou procura a pronto-socorro) entre os pacientes do grupo FPA e FPN. P = 0,261 Log-Rank test.....	52
Figura 10	Curva de sobrevida entre os pacientes do grupo FPA e FPN. P <0,001 Log-Rank test	53

RESUMO

Fernandes FLA. *Distúrbios ventilatórios em pacientes encaminhados para tomografia de coronária: associação entre alterações espirométricas e aterosclerose* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Diversos estudos mostram a associação entre doenças respiratórias e doença arterial coronariana (DAC). Além de fatores de risco semelhantes, como tabagismo e sedentarismo, ambos estão associadas à idade avançada e inflamação sistêmica. O uso de tomografia computadorizada coronariana (TCC) com múltiplos detectores é método diagnóstico de doença coronariana, descrevendo a anatomia e a gravidade da obstrução. Uma das formas de se estimar o risco de eventos cardiovasculares é o escore de cálcio coronariano (ECC) obtido neste exame. Muitos pacientes são encaminhados para realizar a TCC para investigar DAC ou classificar o risco de eventos cardíacos futuros. Devido à associação entre os fatores de risco da doença respiratória e DAC, é provável que muitos desses pacientes tenham redução da função pulmonar associada. O objetivo deste estudo foi estabelecer a prevalência de alterações espirométricas na população em investigação cardiopatia por TCC e o impacto da alteração funcional no uso de recursos de saúde. Pacientes encaminhados para a realização de TCC realizaram espirometria. Esses foram, então, divididos de acordo com o padrão espirométrico em grupo função pulmonar normal e alterada (FPN e FPA). O FPA foi subdividido em padrão obstrutivo e restritivo (PO e PR). Os indivíduos foram seguidos por 1 ano quanto a internações hospitalares, procura a pronto-socorro e óbitos. Completaram o protocolo 205 pacientes. A prevalência de alteração espirométrica foi de 28,3% (11,2% no grupo PO e 17,2% no grupo PR). Apenas 8% da população do estudo tinha diagnóstico prévio de doença respiratória. Os preditores de alteração espirométrica foram tabagismo, idade e presença de lesão obstrutiva detectada na TCC. O grupo FPA apresentou aumento significativo no ECC (36 vs 1) e maior proporção de lesões obstrutivas coronarianas (57,2% VS 25,4%), principalmente à custa do grupo PR. Pacientes do grupo FPA tiveram maior procura à PS (20,7% vs 9,5%) e mortalidade (6,9% vs 0%) que o grupo FPN. Concluímos que existe alta prevalência de alterações espirométricas em pacientes encaminhados para a realização de TCC. Tanto a DPOC quanto doenças restritivas pulmonares são subdiagnosticadas nessa população. E a

presença de alteração espirométrica está associada à maior morbidade cardiovascular e têm implicações prognósticas. Estes achados sugerem que durante a investigação de DAC a avaliação concomitante da função pulmonar é de grande relevância.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Espirometria; doença das coronárias; Tomografia computadorizada por raios X; Pneumologia; Estudos de coortes.

ABSTRACT

Fernandes FLA. *Respiratory disorders in patients referred for coronary tomography: association between atherosclerosis and spirometric changes* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Several studies have shown the association between respiratory disease and coronary artery disease (CAD). In addition to similar risk factors such as smoking and physical inactivity, both are associated with systemic inflammation and advanced age. Coronary computed tomography (CCT) with multiple detectors is diagnostic method for coronary heart disease, describing anatomy and vessel obstruction severity. One way to estimate risk of cardiovascular events is the coronary calcium score (CCS) from this examination. Many patients are referred to CCT in order to investigate CAD or classify the risk for future cardiac events. Because of the association between risk factors for respiratory disease and CAD, it is likely that many of these patients may have reduced lung function. The study objective was to establish the prevalence of spirometric changes in population investigating heart disease by CCT and the impact of functional changes in use of health care resources. Patients referred for CCT performed spirometry. They were then divided according to spirometry results in normal and abnormal lung function group (NLF and ALF). The ALF was subdivided into obstructive and restrictive pattern (OP and RP). Subjects were followed for 1 year regarding hospital admissions, emergency room visits and deaths. 205 patients completed the protocol. Spirometric change prevalence was 28.3% (11.2% in OP group and 17.2% in the RP group). Only 8% of the study population had a previous diagnosis of respiratory disease. Spirometric changes predictors were smoking, age and obstructive lesion detected in CCT. The ALF group showed significant increase in ECC (36 VS 1) and higher proportion of coronary obstructive lesions (57.2% vs 25.4%), mainly at the expense of the RP group. Patients in ALF group had greater demand for emergency visits (20.7% vs 9.5%) and mortality (6.9% vs 0%) that the NLF group. We conclude that there is a high prevalence of spirometric changes in patients referred for CCT. Both COPD and restrictive lung diseases are underdiagnosed in this population. And the presence of spirometric change is associated with increased cardiovascular morbidity and has prognostic

implications. These findings suggest that during DAC assessment, concomitant evaluation of lung function is of great importance.

Descriptors: Pulmonary disease; Chronic obstructive; Spirometry; coronary disease; Tomography; X-ray computed; Pulmonary medicine; Cohort studies.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Subdiagnóstico e rastreamento da doença pulmonar obstrutiva crônica

Testes de função pulmonar são ferramentas importantes na avaliação da dispneia, na caracterização de distúrbios ventilatórios, na estratificação de risco cirúrgico e no prognóstico em doença pulmonar.¹

A técnica para realização da espirometria é recente. Em 1947, foi descrita por Robert Tiffeneau (1910-1961) como uma forma simples e reprodutível de se avaliar a capacidade pulmonar utilizável ao esforço, posteriormente denominada de volume expiratório forçado no primeiro segundo. Apenas em 1957, o exame ganhou popularidade após a publicação do primeiro consenso pela *British Thoracic Society*. Desde então, se popularizou como o principal exame de função pulmonar, imprescindível para a prática do pneumologista.²

Os resultados obtidos a partir da realização de espirometria em indivíduos saudáveis permitem estabelecer uma equação de predito normal para cada população. Valores abaixo da dispersão de 95% da população, conhecido como limite inferior da normalidade (LIN), são considerados alterados. As equações de normalidade usam características antropométricas, como altura, idade e sexo, para determinar o previsto para cada indivíduo.³ No Brasil, a equação de predito normal mais aceita foi desenvolvida por Pereira e colaboradores em 2007.⁴

Um dos principais marcadores funcionais obtidos na espirometria é o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). O VEF1 se correlaciona com a capacidade funcional dos portadores de doença respiratória e é utilizado como índice prognóstico. Outro parâmetro avaliado é a capacidade vital forçada (CVF) que, quando reduzida, sugere a presença de distúrbio ventilatório restritivo. A relação entre VEF1 e CVF (VEF1/CVF) indica a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo quando abaixo do LIN ou menor que um valor postulado de 0,7.

Tanto a CVF quanto o VEF1 são considerados normais quando acima do LIN. Outra forma, mais tradicional, de expressar a normalidade é usando 80% do valor absoluto obtido na equação de predito normal.⁵

O diagnóstico da DPOC depende de alterações na espirometria. O consenso da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) postula que, para ser diagnosticado com DPOC, o paciente deve apresentar redução do parâmetro VEF1/CVF abaixo de 0,7, irreversível após o uso de broncodilatador (bd) e exposição a fatores de risco, principalmente tabagismo ou exposição à queima de biomassa.⁵

Em nosso meio, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ainda é subdiagnosticada. O estudo Platino avaliou 963 indivíduos em São Paulo e estimou a prevalência de DPOC em adultos com mais de 40 anos em 15,8% segundo critério espirométrico. Ao indagar sobre o diagnóstico prévio de DPOC, apenas 0,8% da amostra responderam positivamente.⁶

Subdiagnóstico da DPOC não é um problema apenas brasileiro. Em um estudo canadense que realizou espirometria em unidades de atenção primária, apenas 32% de pacientes diagnosticados com DPOC tinham diagnóstico prévio.⁷ Outro levantamento europeu mostrou que apenas 18,6% dos pacientes com critérios clínicos e espirométricos para DPOC foram previamente diagnosticados com espirometria.⁸

Um grande estudo epidemiológico norte-americano, o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), mostrou que 15% dos adultos com mais de 45 anos têm obstrução ao fluxo aéreo não diagnosticada. Apenas 3% tinham diagnóstico prévio de doença pulmonar. Apesar de 90% dos pacientes com obstrução apresentarem alterações leves, foi possível demonstrar pior estado de saúde geral e maior limitação para a realização de atividade física nesse grupo.⁹

Rastreamento da DPOC com espirometria ainda é controverso, mesmo sendo uma condição subdiagnosticada. A presença de sintomas respiratórios é um indicador mais tardio de doença e, geralmente, está associada a alterações espirométricas mais contundentes. Já foi demonstrado que o uso da espirometria dobra o rendimento de diagnóstico de doenças respiratórias na atenção primária.¹⁰ A espirometria é segura, simples e permite maior acurácia

no diagnóstico precoce.¹¹ É possível, inclusive, modificar o procedimento da espirometria, utilizando aparelhos mais simples e avaliando parâmetros com maior reprodutibilidade. Isso permite reduzir custo e facilita a execução do exame para atendimento na atenção primária.¹²

Apesar de sua fácil aplicação, baixo custo e alta acurácia para detectar a DPOC e outros distúrbios ventilatórios, a espirometria como rastreamento de indivíduos assintomáticos não é recomendada. A falta de evidência de que o tratamento da doença precoce tem impacto no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes, os efeitos colaterais e custos de medicação, e a possibilidade de falsos positivos, especialmente na população mais idosa, levaram a força tarefa norte-americana a se posicionar contra o uso de espirometria no rastreamento da DPOC.¹³

Evidências recentes, entretanto, mostram que a aplicação da espirometria em pacientes de alto risco para DPOC mitiga o achado de falsos positivos.¹⁴ A espirometria pode, também, ajudar no controle das fases iniciais da doença reforçando a necessidade de controle dos fatores de risco, especialmente o tabagismo.¹⁵ Novos tratamentos para DPOC também são promissores para mudar a história natural da doença, podendo, em um futuro próximo, alterar o paradigma do tratamento precoce, reforçando a necessidade de rastreamento.¹⁶

Um grande estudo prospectivo e randomizado está em curso no Reino Unido e pretende definir quais os subgrupos em que o rastreamento com espirometria pode trazer maior benefício.¹⁷

1.2 Padrão restritivo: significado clínico e prognóstico

Apesar dos estudos de rastreamento com espirometria objetivarem o diagnóstico da DPOC, uma proporção significativa de indivíduos submetidos apresenta redução dos parâmetros funcionais sem que se caracterize distúrbio obstrutivo. O diagnóstico da DPOC, portanto, fica afastado, mas o exame não pode ser considerado normal. Nesses casos, a espirometria mostra redução do VEF1 e da CVF com relação VEF1/CVF normal.¹⁸

A nomenclatura desse tipo de padrão é controversa. Muitas vezes, é chamado de restritivo ou inespecífico de forma imprecisa, visto que esses termos se referem a padrões de prova de função pulmonar completa, ou seja, dependem da medida da capacidade pulmonar total.¹ Já foi chamado de GOLD-U (*Unclassified* ou não classificado).¹⁹ O estudo COPDGene se refere a esse tipo de alteração, como “*preserved ratio impaired spirometry*” ou “PRISm”, mas esse termo ainda não foi adotado por toda a literatura.²⁰

Para simplificar o entendimento ao longo desse texto, optou-se por seguir a nomenclatura do estudo PLATINO. A redução de VEF1 e CVF com relação VEF1/CVF normal será denominada “Padrão Restritivo”. É importante ressaltar que indivíduos que possuem padrão restritivo na espirometria podem, em diversos casos, não apresentar distúrbio ventilatório restritivo. O distúrbio restritivo é diagnosticado preferencialmente com a prova de função pulmonar completa.²¹

A importância clínica do padrão restritivo foi pouco estudada. Pacientes com esse padrão são inexoravelmente excluídos dos ensaios clínicos de tratamentos para a DPOC.

O estudo PLATINO detectou 5,1% dos pacientes rastreados com padrão restritivo. Essa população não diferia da população com padrão obstrutivo em termos de dispneia e impacto da doença na qualidade de vida.¹⁸

O estudo COPDGene, uma coorte de fumantes, encontrou prevalência de 12,3% de padrão restritivo. Concluiu que se trata de um grupo heterogêneo e que obesidade, alterações intersticiais, doenças neuromusculares e de caixa torácica podem ser causa desse tipo de alteração. No entanto, alguns dos pacientes têm comportamento clínico e radiológico semelhante ao dos portadores de DPOC.¹⁹

Nessa mesma coorte, foi observado que dispneia, redução de desempenho ao teste de caminhada de 6 minutos, aumento do enfisema, da espessura brônquica, e a redução da capacidade pulmonar total eram preditores de padrão restritivo.²⁰

A análise de *clusters* agrupou os pacientes em três grandes grupos: 1. Cluster Restritivo com relação VEF1/CVF e fluxos intermediários aumentados; 2. Cluster DPOC com aprisionamento aéreo e maior porcentagem de enfisema

e 3. Cluster Metabólico com mais dispneia, e presença de obesidade e diabetes mellitus. Essa caracterização mostrou que, embora o grupo seja heterogêneo, alguns pacientes com padrão restritivo podem ter um comportamento semelhante aos portadores de DPOC. Além disso, são bastante sintomáticos e têm a qualidade de vida prejudicada. O achado de pacientes no *cluster* metabólico chamou a atenção para um potencial aumento de morbimortalidade cardiovascular nesse grupo.²⁰

Pacientes com padrão restritivo têm maior morbidade e mortalidade que controles com espirometria normal.²² Também demonstram desempenho inferior ao exercício, atividade de vida diária e mais dispneia.²³ Apesar de ainda pouco estudado, o padrão restritivo é um achado que confere morbidade e pior prognóstico. Sua relação com doenças respiratórias e metabólicas pode fazer dele um marcador de risco importante no futuro.

1.3 Função pulmonar e risco cardiovascular

Apesar da frequente coexistência de cardiopatia com doenças respiratórias e da vulnerabilidade dos dois sistemas a fatores de risco semelhantes, a aplicação de provas de função pulmonar no portador de doença cardíaca ainda é incipiente. Menos de 30% dos pacientes em investigação de dispneia com o cardiologista realizam espirometria, a maioria dos portadores de doença coronariana nunca foi encaminhada para avaliação de função pulmonar.²⁴

Diversos estudos mostram a associação de parâmetros funcionais obtidos pela espirometria com desfechos cardiovasculares. Em um seguimento de cinco anos no Lung Health Study, dos 5.887 pacientes, 2,5% faleceram. Um quarto das mortes foi atribuído à doença cardiovascular. Para cada queda de 10% no VEF1, a mortalidade cardiovascular aumentou 28%. A relação entre redução do VEF1 e risco cardiovascular se manteve o mesmo após o ajuste para idade, sexo, tabagismo e uso de medicação.²⁵

Em outros estudos populacionais, o elo entre a redução da função pulmonar e DAC pode ser avaliado quando se estima o impacto da queda do

VEF1 e do VEF1/CVF na morbimortalidade cardiovascular. Grandes estudos populacionais e uma revisão sistemática com mais de 80.000 pacientes demonstraram que a redução do VEF1 é um forte preditor de mortalidade, especialmente por doença cardiovascular. Esses estudos concluem que a redução da função pulmonar existente nas doenças respiratórias é um importante fator de risco independente dos tradicionais, como hipertensão, dislipidemia e tabagismo, para mortalidade cardiovascular.²⁶⁻²⁹

Doença cardiovascular é a principal causa de internação e importante causa de mortalidade entre portadores de DPOC. Obstrução das vias aéreas aumenta duas a três vezes a chance de internação por doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) ou morte súbita.³⁰ Portadores de DPOC morrem mais de DAC do que da doença respiratória.³¹ Em um estudo com mais de 14.000 indivíduos, a presença de DPOC foi o quarto maior preditor de mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio (IAM). Além de contribuir para a mortalidade geral, a presença de DPOC foi um fator independente para aumento de mortalidade cardiovascular.³²

Diversos estudos mostram a associação entre DPOC e DAC.^{33,34} Historicamente, onexo causal entre elas foi sempre o tabagismo, já que ambas o têm como fator de risco.³⁵ DPOC é, assim como a DAC, uma condição relacionada com o envelhecimento, sendo ambas mais frequentes em idosos. A atividade física está reduzida mesmo em estágios precoces da DPOC. E sedentarismo é causa e fator de pior prognóstico na DAC.³⁶ Não é surpresa, portanto, que as duas condições sejam frequentemente associadas.

Sua associação, no entanto, não é meramente uma coincidência. Não decorre apenas de fatores de risco e condições associadas semelhantes. DPOC é um fator de risco independente para aterosclerose, mesmo quando se controla para o efeito da exposição ao tabagismo.³⁷

Em um estudo que avaliou aterosclerose carotídea por ultrassonografia, foi demonstrado que fumantes com redução da relação VEF1/CVF tinham mais doença aterosclerótica que fumantes com função pulmonar normal.³⁸ Outro estudo demonstrou uma relação inversa da função pulmonar com a espessura de camada média e íntima de carótida em indivíduos fumantes sem doença cardiovascular.³⁹

Um estudo transversal que avaliou aterosclerose pela medida de escore de cálcio coronário em fumantes com e sem DPOC mostrou que a presença da doença pulmonar era um preditor independente de aumento de cálcio coronário. A gravidade da DPOC, entretanto, não se correlacionou com aumento do escore. Mesmo pequenas reduções de parâmetros funcionais foram associadas à maior aterosclerose.⁴⁰

Aterosclerose é um fenômeno inflamatório.⁴¹ Inflamação é, também, um componente fundamental na etiologia da DPOC. Marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, fator de necrose tumoral alfa e o fibrinogênio, estão elevados tanto na doença estável quanto durante uma exacerbação da DPOC.⁴²

Além da inflamação sistêmica presente nos portadores de DPOC, a hipoxemia intermitente é apontada em estudo experimental como possível causa de aterosclerose.⁴³ Aumento da atividade da coagulação e fenômenos tromboembólicos, hiperestimulação adrenérgica e estresse oxidativo também são vias possíveis para explicar a associação independente entre DPOC e DAC.⁴⁴⁻⁴⁷

Uma das principais consequências da DPOC é a queda progressiva do VEF1. A perda de função pulmonar acaba por aumentar a sintomatologia, intolerância ao esforço e a redução na qualidade de vida. Não apenas a redução da função pulmonar absoluta, mas também o seu ritmo de queda é associado à piora da mortalidade cardiovascular.

Um estudo que seguiu 242 pacientes fumantes ou ex-fumantes por quatorze anos, dividindo em três grupos de acordo com o ritmo de queda do VEF1, mostrou que o grupo cujo ritmo de queda do VEF1 era maior tinha, aproximadamente, duas vezes maior mortalidade que o grupo com menor ritmo de queda.⁴⁸

Apesar de evidência epidemiológica da associação de mortalidade cardiovascular com redução de função pulmonar, a DPOC ainda é subdiagnosticada, especialmente em cardiopatas. Um estudo evidenciou que existem barreiras à solicitação de função pulmonar na atenção primária. Desconhecimento da equipe de saúde em relação à DPOC e aos recursos terapêuticos medicamentosos e reabilitação para seu tratamento, preconceitos

por considerar DPOC uma doença autoinflingida e dificuldade em interpretar a espirometria são as barreiras mais comuns.⁴⁹

A presença de sintomas respiratórios pode ser erroneamente atribuída à doença cardíaca. Por outro lado, pacientes com DPOC e que tem dispneia desde moderados a mínimos esforços têm aumento da mortalidade cardiovascular.

Uma revisão sistemática de diversas coortes mostrou que pacientes com mais dispneia têm cinco vezes maior mortalidade cardiovascular que os menos sintomáticos. Esse achado foi independente da função pulmonar e quantidade de exacerbações. Provavelmente, a dispneia tem componente cardiogênico que foi subdiagnosticado ou ignorado devido à presença da doença respiratória.⁵⁰

O rastreamento populacional em fumantes e ex-fumantes com espirometria é considerado ineficiente. No entanto, ampliar o uso desse método diagnóstico a populações de maior risco pode vir a ser uma solução para melhorar o rendimento e impacto do uso da função pulmonar. Pacientes com alto risco cardiovascular e portadores de síndrome metabólica, especialmente com história de tabagismo, podem vir a configurar uma população que se beneficia da avaliação espirométrica.

1.4 Avaliação de doença arterial coronariana e aterosclerose subclínica: particularidades na DPOC

A avaliação de DAC em portadores de DPOC também é mais complicada que na população geral. Esses pacientes têm limitação física decorrente da doença pulmonar que os leva a interromper o exercício precocemente antes de atingir a frequência cardíaca submáxima, dificultando ou inviabilizando a interpretação de um teste ergométrico realizado em esteira.⁵¹

O teste de estresse farmacológico usando adenosina ou dipiridamol pode ocasionar dispneia e broncoespasmo. Um estudo com 122 pacientes encaminhados para realização de cintilografia de perfusão miocárdica com adenosina mostrou que mais da metade dos pacientes apresentam dispneia. Os sintomas são mais intensos em pacientes com alteração espirométrica.

Apesar de não ter sido reportado qualquer evento grave, o estudo conclui que esse teste não deve ser recomendado para portadores de DPOC grave. Outro estudo utilizando dipiridamol avaliou vinte pacientes com DPOC. Desses, nove apresentaram dispneia importante com necessidade de medicação de resgate. O estudo conclui que o teste farmacológico com dipiridamol deve ser evitado nesses pacientes.^{52,53}

O cateterismo cardíaco com angioplastia é associado à maior mortalidade em pacientes com DPOC em curto e longo prazo. Um estudo que seguiu mais de quatro mil pacientes com e sem DPOC após cateterismo cardíaco com angioplastia coronária mostrou mortalidade de 21% em três anos contra 9% dos controles. Em outro estudo desenhado para estudar a morbimortalidade aguda do cateterismo cardíaco em pacientes com DPOC, avaliaram-se mais de dez mil indivíduos submetidos a cateterismo. Foi demonstrada 2,9% de mortalidade hospitalar após procedimento nos pacientes com DPOC frente a 1,2% nos controles. Foi pouco estudada a presença de riscos e complicações da angiografia coronária por cateterismo para diagnóstico de DAC no contexto da DPOC. No entanto, por se tratar de um exame com riscos, deve ser reservado para casos selecionados em que não exista opção menos invasiva.^{54,55}

A angiografia não invasiva das artérias coronárias pode ser realizada por meio da tomografia computadorizada com múltiplos detectores. A detecção simultânea de múltiplos cortes permite a cobertura de todo volume cardíaco em uma única inspiração. Esta técnica permite a reconstrução em duas ou três dimensões de todos os segmentos coronários a partir de uma única aquisição de imagens.

O uso de angiotomografia coronariana com múltiplos detectores tem se mostrado acurado no diagnóstico de doença coronariana mesmo quando comparado a métodos invasivos como a angiografia, descrevendo não apenas a anatomia, mas também a gravidade da obstrução coronária. A sensibilidade e especificidade do método são altas, especialmente em pacientes sem calcificação coronária intensa.^{56,57}

A angiografia coronariana não invasiva por tomografia computadorizada é um método que detecta ou exclui doença arterial coronariana, substituindo a

cineangiocoronariografia em diversas situações. Além da avaliação anatômica, esse método tem implicação prognóstica mesmo em indivíduos assintomáticos, ajudando a prever eventos futuros.^{58,59}

Uma das formas de se estimar o risco de eventos cardiovasculares futuros é o escore de cálcio coronariano (ECC).⁶⁰ O ECC é uma quantificação objetiva do cálcio presente nas artérias coronárias, realizado por tomografia computadorizada *multislice*, sem contraste. Pode ser obtido em conjunto com a angiotomografia coronariana ou isoladamente utilizando um protocolo de aquisição mais simples. Seu objetivo principal é estimar a aterosclerose subclínica. É indicado para pacientes classificados como risco intermediário de eventos coronarianos pelo escore de Framingham (10 a 20% de chance de evento coronariano em 10 anos) e pode reclassificar esse grupo como alto ou baixo risco alterando o tratamento preventivo, e reforçando aderência à medicação e mudança de estilo de vida.⁶¹ O ECC é útil para prever eventos coronários tanto em pacientes assintomáticos como naqueles que têm sintomas.⁶²

É conhecida a associação de ECC com fatores de risco para doença coronariana, como idade, sexo masculino, diabetes, colesterol e tabagismo.⁶³ Mas a sua capacidade de prever eventos coronarianos é maior que qualquer um dos fatores de risco isolado.⁶⁴

Permite, também, acrescentar informação aos pacientes já avaliados com escores clínicos, reclassificando uma proporção significativa de pacientes como alto risco. A reclassificação tem importância prognóstica e muda a abordagem terapêutica no que concerne, por exemplo, a terapia antilipêmica.⁶⁵ Já foi demonstrado que o ECC pode ser utilizado de forma eficaz mesmo na população geriátrica.⁶⁶

Uma avaliação de calcificação coronariana em indivíduos fumantes com alto risco para câncer de pulmão, mas sem doença cardiovascular prévia, mostrou grande positividade e correlação com o aumento da idade e carga tabágica.⁶⁷ A DPOC é uma doença cuja prevalência aumenta conforme aumentam idade e tabagismo.

Quando avaliados 1.535 fumantes e ex-fumantes de 50 a 70 anos sem história de coronariopatia com espirometria e ECC, a presença de distúrbio

ventilatório obstrutivo, tanto leve quanto moderado e acentuado, foi um preditor de aumento no escore de cálcio coronariano. A mediana de escore de cálcio foi maior em indivíduos com VEF1 reduzido.⁴⁰

A angiotomografia coronariana e o ECC são avaliações importantes para diagnóstico e prognóstico da DAC. São seguras e podem ser aplicadas em pacientes com doença respiratória.

1.5 Justificativa

Considerando a frequente associação entre doença pulmonar e doença cardiovascular, o aumento de mortalidade cardiovascular, conforme a redução da função pulmonar e o fato de que doenças pulmonares são subdiagnosticadas, especialmente em portadores de cardiopatia, é provável que muitos dos pacientes em investigação de DAC tenham redução da função pulmonar sem diagnóstico prévio. A doença pulmonar e cardiovascular, muitas vezes, tem sintomas semelhantes.

Durante a investigação da DAC, alguns pacientes podem se beneficiar de avaliação funcional respiratória, diagnosticando um comprometimento pulmonar, até então, desconhecido.

É também importante entender se, entre os pacientes investigando DAC, aqueles com função pulmonar alterada têm um comportamento clínico particular ou características que possam definir um subgrupo em que o uso de espirometria como rastreamento pode ser indicado por trazer informações relevantes ao seu tratamento.

A associação entre escore de cálcio coronário com a presença de alterações na função pulmonar foi pouco estudada. A avaliação concomitante de função pulmonar e ECC pode agregar conhecimento epidemiológico sobre a associação de DPOC e outras doenças pulmonares com DAC. Também pode adicionar evidência para o uso da espirometria como marcador de risco cardiovascular e como método diagnóstico complementar em pacientes investigando doença coronariana.

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

A hipótese principal do estudo é que existe alta prevalência de alterações funcionais respiratórias no grupo de pacientes em investigação de DAC. Se for observado que essa população tem uma prevalência aumentada de alterações espirométricas, pode ser uma base para se estudar, no futuro, a aplicação de rastreamento de doenças respiratórias com espirometria nesse grupo específico de pacientes.

O objetivo foi estabelecer a prevalência de alterações de função pulmonar, especialmente o padrão obstrutivo não totalmente reversível característico da DPOC, em pacientes investigando doença coronariana por meio de angiotomografia coronariana ou aferindo a aterosclerose subclínica pelo ECC.

Outra hipótese é que a presença de alteração funcional respiratória está associada à aterosclerose coronária marcada pelo aumento do escore de cálcio coronariano e a presença de lesões obstrutivas detectadas por tomografia computadorizada.

Foi também proposto medir a associação entre aterosclerose medida pelo ECC com os padrões funcionais respiratórios obstrutivos e restritivos, e a correlação entre o escore de cálcio coronariano e as variáveis da função pulmonar em pacientes encaminhados para realização de tomografia computadorizada de coronária.

O objetivo secundário é estabelecer o impacto da alteração de função pulmonar no prognóstico dos pacientes em investigação para DAC. Observar, de forma prospectiva, por um ano, se os pacientes que apresentam alteração na espirometria têm pior mortalidade e maior utilização de recursos de saúde, como internações ou procura à unidade de emergência.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Fase 1. Estudo Transversal.

Fase 2. Coorte seguida por um ano a partir da realização da tomografia coronária.

3.2 Casuística

Pacientes encaminhados para tomografia de coronária no serviço de radiologia do InCor HCFMUSP em investigação de DAC ou classificação de risco sem diagnóstico prévio de doença coronária.

3.3 Critérios de inclusão

Pacientes encaminhados ao setor de tomografia do InCor para realização de angiotomografia de coronária ou determinação do escore de cálcio coronário.

Idade maior que 40 anos

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio ou em tratamento para doença coronariana:

Infarto agudo do miocárdio ou angina instável prévia;

Antecedente de revascularização do miocárdio (cirúrgica ou percutânea);

Angina pectoris classe III ou IV pela *Canadian Cardiovascular Society*⁶⁸.

Outros critérios de exclusão:

Incapacidade cognitivo-funcional para realizar a espirometria;

Contraindicação para administração de 400 mcg de salbutamol inalatório;

Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV descompensada pela *New York Heart Association*⁶⁹.

3.5 Protocolo

3.5.1 Fase 1

Foram avaliados todos os pacientes maiores de 40 anos encaminhados para realização de tomografia de coronárias no Instituto do Coração. Os pacientes que preencheram critérios de inclusão responderam a um questionário (Anexo A) avaliando dados antropométricos, sintomas, histórico de tabagismo, comorbidades e medicações de uso contínuo. A dispneia foi quantificada pela escala do *Modified Medical Research Council scale* (mMRC)⁷⁰. A gravidade da angina pectoris e da insuficiência cardíaca foi medida pela equipe de recrutamento do estudo de acordo com critérios estabelecidos pelas sociedades internacionais (Anexo B).^{68,69}

Os pacientes foram avaliados quanto à presença de critérios de exclusão. Foram excluídos todos os pacientes que já tinham diagnóstico de doença coronária por antecedente de infarto agudo do miocárdio ou angina pectoris autorreferido ou pelo antecedente de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévia.

Nos pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, não apresentavam critérios de exclusão e aceitaram participar do protocolo, foi medida a circunferência abdominal, do quadril e a relação cintura quadril. A presença de síndrome metabólica foi determinada de acordo com critérios estabelecidos internacionalmente (Anexo C).⁷¹ Os indivíduos foram categorizados como ativos ou sedentários se realizavam ou não mais de trinta minutos de atividade física programada três ou mais vezes por semana.

O escore de cálcio e a angiotomografia de coronária foram realizados em tomógrafo com 64 colunas de detectores Aquilion 64R (*Toshiba Medical System*, Otawara, Japão). As imagens foram analisadas em *workstation* da Toshiba (Vitrea2, Vital Images, Plymouth, EUA) por radiologistas da instituição cegos quanto aos resultados da espirometria. Para a determinação do escore de cálcio pelo radiologista, foi utilizado trigger prospectivo e cortes com espessura de 3 milímetros.

Foi calculado pelo radiologista o escore de Agatston que atribui uma nota baseado na área e na densidade das placas calcificadas. A nota é dividida em quatro categorias: menor que 10, 11 a 99, 100 a 400 e maior que 400, caracterizando, respectivamente, indivíduos com mínima, moderada, aumentada ou extensa calcificação.^{72,73} Devido à distribuição assimétrica dos escores de cálcio, uma transformação logarítmica do escore de Agatston foi utilizada ao testar tendências. Uma parcela considerável de placas dos escores de ECC foi zero. Assim, a pontuação (ECC + 1) foi utilizada para a transformação logarítmica. Esse tipo de transformação para ECC é usual na literatura.⁷⁴

O escore de Agatston foi classificado em um percentil populacional de ECC que leva em conta etnia, idade e sexo utilizando o *Coronary Artery Calcium (CAC) Score Reference Values web tool* do estudo MESA. Essa ferramenta permite classificar o ECC obtido em relação à porcentagem de indivíduos com características semelhantes e sem doença cardiovascular que têm valor igual ou menor de ECC do que o obtido no exame.⁷⁵

A angiografia coronariana não invasiva foi realizada após injeção de 80 a 100 ml de contraste (de acordo com peso). Betabloqueador ou diltiazem endovenoso foi utilizado caso a frequência cardíaca fosse maior do que 65 batimentos por minuto. Para a avaliação anatômica, a árvore coronária é dividida em 19 segmentos.⁷⁶ As placas encontradas foram classificadas quanto a sua localização e ao grau de estenose (maior ou menor que 50%). Foi, então, calculado o escore de Duke modificado pontuando de acordo com o grau de estenose e a sua localização (Anexo D).⁷⁷ O escore de Duke foi desenvolvido para cineangiocoronariografia, mas a sua aplicação em tomografia de coronária mostrou boa correlação.⁵⁶

Após a realização do exame tomográfico, era agendada espirometria. Os pacientes foram encaminhados para o Laboratório de Função Pulmonar no qual foi realizado exame de espirometria pré e pós-broncodilatador com manobra capacidade vital forçada.

O técnico responsável descreveu cuidadosamente as manobras do teste, com ênfase na necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal que deveria ser colocada sobre a língua e com os lábios bem fechados (se necessário, o procedimento era demonstrado com um bucal). O clipe nasal foi utilizado para que se evitasse vazamento de ar pelo nariz. Os pacientes foram mantidos sentados com a coluna ereta, e a cabeça em uma posição neutra e fixa.

A espirometria foi realizada seguindo os critérios da ATS/ERS 2005 com, no mínimo, três manobras aceitáveis e reprodutíveis em cada fase, utilizando incentivo e reforço positivo para obter valores máximos.⁷⁸ Os critérios para a aceitação da curva incluem:

- Início abrupto da expiração,
- Pico evidente na curva fluxo-volme,
- Platô maior que um segundo ou tempo de expiração maior que seis segundos na curva volume-tempo,
- Inspiração máxima,
- Volume retroextrapolado menor do que 5% da CVF ou 150 ml.

Foi checada a reprodutibilidade assegurando que os valores de VEF₁ e CVF diferissem menos de 150 ml entre as três manobras selecionadas. A melhor manobra foi selecionada pelo técnico a partir do maior valor da soma entre VEF₁ e CVF. Os dados da melhor manobra obtida foram usados para as análises.

Todas as espirometrias foram realizadas no período da manhã em equipamento KoKo PFT Spirometer® (*nSpire Health Inc.*, Louisville, CO). Valores espirométricos foram avaliados em absoluto e porcentagem do predito para a população brasileira.⁴

Os participantes foram classificados de acordo com o resultado da espirometria obtida após a administração de broncodilatador em dois grupos:

- Grupo com função pulmonar normal (Grupo FPN: CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF acima do limite inferior da normalidade),
- Grupo com função pulmonar alterada (Grupo FPA: CVF ou VEF1 ou relação VEF1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade).

Indivíduos do grupo FPA foram subdivididos de acordo com o padrão de alteração funcional:

- Grupo com padrão obstrutivo (Grupo PO: VEF1/CVF < limite inferior da normalidade),
- Grupo com redução da capacidade vital e relação VEF1/CVF normal caracterizando padrão restritivo (PR: CVF < limite inferior da normalidade, VEF1/CVF normal).

Apesar do consenso internacional de DPOC optar por definir a obstrução das vias aéreas de acordo com um critério absoluto (VEF1/CVF < 0,70), optou-se por utilizar o limite inferior da normalidade da relação VEF1/CVF para caracterizar obstrução com o intuito de evitar o excesso de diagnóstico de padrão obstrutivo que pode ocorrer na população geriátrica quando usado o critério fixo de relação menor que 0,7.⁷⁹

A gravidade do distúrbio foi classificada de acordo com o valor do VEF1 expresso em porcentagem do previsto. VEF1 igual ou acima de 60% do previsto caracteriza distúrbio leve, entre 40% e 59% distúrbio moderado e abaixo de 40% distúrbio acentuado.

3.5.2 Fase 2

Após a realização dos exames na fase transversal do estudo, os pacientes eram seguidos por contato telefônico trimestralmente durante o período de um ano por um único membro treinado da equipe de pesquisa. Era realizado um questionamento quanto à presença de sintomas (Dispneia medida

pelo escore mMRC, tosse e dor torácica), procura a pronto-socorro, internações e óbito. A ficha usada pela equipe do projeto está anexada ao final do documento (Anexo E).

Quando não se conseguia contato com algum paciente por telefone, era enviado um telegrama solicitando que este contatasse a equipe do projeto. Caso não houvesse resposta, os dados de procura ao pronto-socorro, internações e óbito eram obtidos do sistema de prontuário eletrônico institucional, e por meio de busca periódica no serviço de verificação de óbitos da capital. Nestes casos, eram excluídos os dados de sintomas.

3.6 Mensurações:

3.6.1 Fase 1

3.6.1.1 Dados clínicos e antropométricos

Idade, sexo, raça, tabagismo, carga tabágica, sintomas e comorbidades (respiratórias e cardiovasculares) – Autorreferidos.

Altura, peso, circunferência abdominal, Circunferência de quadril – Medidos com balança antropométrica e fita métrica pela equipe técnica do projeto.

IMC, relação cintura/quadril – Calculados pela equipe técnica do projeto.

3.6.1.2 Tomografia Coronária - ECC

Escore Agatston de Cálcio Coronariano – Calculado pela equipe da radiologia e transformado em logaritmo ($\log ECC+1$) para análise estatística.

Percentil populacional de escore de cálcio – Calculado pelo pesquisador principal utilizando o *Coronary Artery Calcium (CAC) Score Reference Values web tool* do estudo MESA.

3.6.1.3 Angiotomografia coronariana

Presença ou ausência de lesão coronariana detectada na tomografia.

Quantificação da obstrução e extensão da doença arterial coronária pelo escore de DUKE medido como variável ordinal e como categoria: Zero, Baixo e Alto de acordo com o corte arbitrário no valor 42.

3.6.1.4 Espirometria sem e com broncodilatador (absoluto e % do predito)

Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1);

Capacidade vital forçada (CVF);

Relação VEF1/CVF;

Presença ou ausência de obstrução das vias aéreas (VEF1/CVF < limite inferior da normalidade);

Presença de redução da capacidade vital (CVF < limite inferior da normalidade, VEF1/CVF normal).

3.6.2 Fase 2

Procura a pronto-socorro último ano: Data, tempo do início do seguimento até a primeira procura, número de atendimentos até o fim do seguimento de 1 ano.

Internação: Data, tempo do início do seguimento até a primeira procura, número de internações até o fim do seguimento de 1 ano.

Motivo do primeiro atendimento: Cardiovascular, pulmonar ou ignorado

Óbito Data, tempo do início do seguimento até o óbito.

Sintomas: Tosse, Dor torácica e Dispneia medida pelo mMRC

3.7 Análise estatística

3.7.1 Fase 1

3.7.1.1 Testes realizados

Todos os dados foram inseridos em banco de dados utilizando o programa EPIDATA com dupla checagem de entrada. A análise estatística foi feita utilizando programa SPSS (SPSS for Windows, versão 18.0, SPSS Inc.). A probabilidade do erro tipo I foi estabelecida em 0,05 para todos os testes.

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis. As variáveis contínuas foram testadas para normalidade utilizando o teste Kolmogorov-Smirnov.

O cálculo simples de prevalência de alterações espirométricas, geral, padrão obstrutivo e padrão restritivo, foi realizado dividindo o número de indivíduos com alteração pela população do estudo. A prevalência foi calculada também no subgrupo de tabagistas (atuais e prévios), nos portadores de síndrome metabólica, idosos, portadores de lesão coronária obstrutiva e obesidade.

O grupo FPN foi comparado ao grupo FPA em relação a suas características antropométricas, tabagismo, diagnóstico prévio de doença pulmonar, presença de sintomas pulmonares, circunferência abdominal e do quadril, relação cintura quadril, variáveis espirométricas (CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF), escore de Agatston normalizado pelo log ECC+1, percentil do MESA de ECC e escore de DUKE. Variáveis categóricas foram comparadas com o teste do Qui Quadrado, variáveis paramétricas utilizando o teste t de Student e as não paramétricas, o teste de Mann-Whitney.

Posteriormente, as mesmas comparações foram realizadas entre o grupo FPN, e os subgrupos PO e PR. O teste utilizado foi a Análise de Variância (ANOVA). Para a utilização deste teste, foi verificado se, para cada variável avaliada, as variâncias eram homogêneas entre os grupos. Quando não foi verificada homogeneidade das variâncias, foi feito o ajuste por meio do teste de Brown-Forsythe. Na situação em que houve diferença significativa entre os grupos, para a identificação de quais grupos apresentam diferenças entre si,

foram feitas comparações múltiplas de dois a dois grupos, utilizando o teste de Bonferroni, ou o teste de Dunnett, este último quando houve a necessidade do ajuste de Brown-Forsythe.

Para avaliar os preditores de função pulmonar alterada, o *odds ratio* e o intervalo de confiança de alterações espirométricas e seus padrões foi calculado entre fumantes e não fumantes, indivíduos com e sem síndrome metabólica, com e sem obesidade, idade acima e abaixo de 65 anos, com ou sem hipertensão, com ou sem diabetes, e com e sem lesão obstrutiva nas coronárias.

Para verificar a interferência conjunta dos fatores que influenciam a presença de função pulmonar alterada, foi realizada a análise de Regressão Logística (Método *Stepwise forward*). Para esta análise, como critério adotado, foram inseridas no modelo inicial todas as variáveis estudadas nas análises anteriores de comparação entre os grupos FPA x FPN que apresentaram valor de $p < 0,20$.

Para a correlação entre o escore de cálcio (log ECC+1), escore de DUKE e as variáveis de função pulmonar (VEF1, CVF e VEF1/CVF) em valores absolutos e porcentagem do predito, foi utilizado o teste de Spearman.

3.7.1.2 Cálculo amostral

Para detectar uma diferença significativa de escore de cálcio coronário medido pela técnica de Agatston de 50 pontos com um Poder de 80% e Alfa de 0,05, é necessário incluir, no mínimo, 50 pacientes em cada grupo (FPA e FPN).

O mesmo número de pacientes por grupo é capaz de detectar a diferença de 25% de prevalência de lesão obstrutiva coronariana entre os grupos FPN e FPA.

3.7.2 Fase 2

Os resultados da coorte de seguimento expressos em número de internações e procura ao pronto-socorro foram, inicialmente, comparados entre os grupos e subgrupos utilizando o teste do Qui Quadrado. A comparação entre os óbitos foi feita pelo teste exato de Fisher devido ao escasso número de eventos.

A análise de tempo para o primeiro evento definido como primeira internação ou procura ao pronto-socorro foi feita pelo método de Kaplan Meier e expressa em um gráfico de risco. Pacientes cujo seguimento foi perdido foram censurados e o tempo máximo de acompanhamento definido em 12 meses. Para avaliar a diferença entre as curvas de risco do grupo FPN e FPA, foi utilizado o teste Log-Rank.

A avaliação temporal dos óbitos também utilizou o método de Kaplan Meier montando uma curva de sobrevida. A diferença temporal de sobrevida foi calculada pelo teste de Log-Rank.

4 ASPECTOS ÉTICOS

4 ASPECTOS ÉTICOS

Aos participantes do estudo foi entregue e explicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto foi aprovado pela CAPEPESQ do InCor – HCFMUSP sob número de Protocolo 0503/11 e cadastrado no clinicaltrials.gov pelo indicador: NCT01734629.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Recrutamento e população do estudo

Foram rastreados para participar do estudo 381 pacientes. Destes, 176 foram excluídos por apresentarem um ou mais critérios de exclusão. Oitenta e seis pacientes apresentavam cirurgia de revascularização do miocárdio ou foram submetidos à angioplastia com Stent. Sessenta e seis pacientes recusaram participar do estudo. Onze foram incapazes de realizar espirometria. Treze pacientes foram excluídos por história de IAM, angina ou ICC recente ou descompensada.

Completaram o protocolo 205 pacientes. Foram, então, divididos em um grupo com função pulmonar normal (FPN) e grupo com função pulmonar alterada (FPA), com 149 e 58 indivíduos, respectivamente. O FPA foi subdividido em PO com 23 e PR com 35 pacientes. O fluxograma abaixo mostra as fases do recrutamento (Figura 1).

O ECC foi obtido por tomografia nos 205 pacientes incluídos no estudo. A angiotomografia coronariana em conjunto com ECC foi realizada em 188 pacientes, nos grupos FPN e PR 14, e 3 pacientes realizaram apenas o ECC, respectivamente. No grupo PO, todos os pacientes realizaram a angiotomografia e ECC.

A maior parte dos pacientes (168 dos 205) realizou o exame para investigação de quadro de dor torácica, palpitação e/ou dispneia. Trinta e sete pacientes realizaram o exame para classificação de risco de eventos futuros.

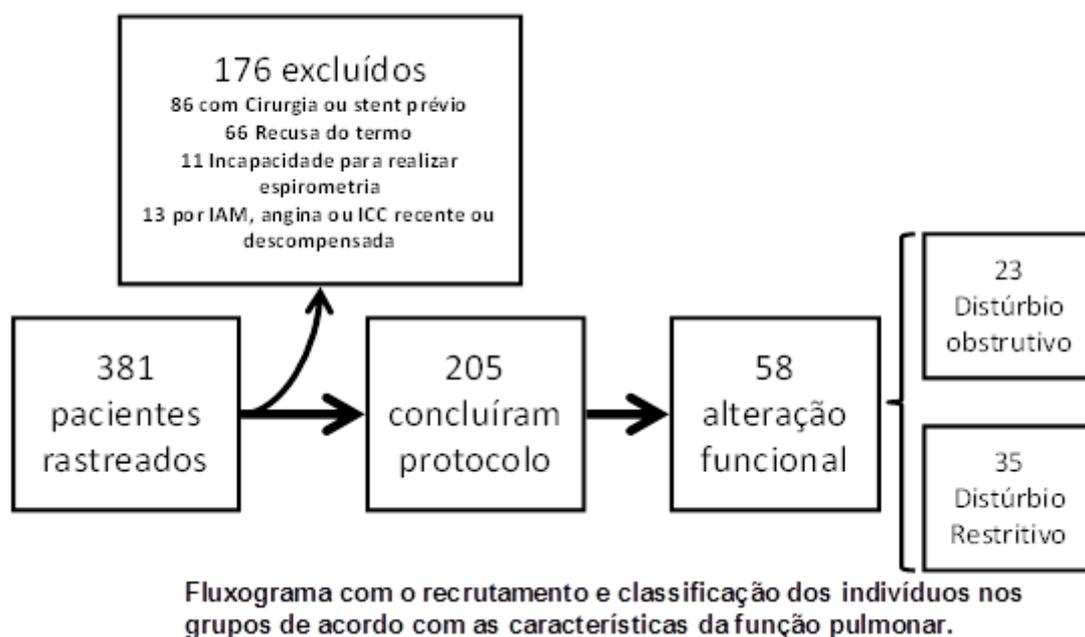


Figura 1 – Fluxograma com o recrutamento e classificação dos indivíduos nos grupos de acordo com as características da função pulmonar

5.2 Prevalência de alteração espirométrica na população do estudo e em subgrupos de interesse

5.2.1 Geral

Aproximadamente, 28% dos pacientes mostraram alguma alteração na espirometria. Dos 58 pacientes com alteração espirométrica, 35 (60,4%) apresentavam padrão restritivo e 23 (39,6%) padrão obstrutivo.

Nos pacientes do grupo PR, 30 tinham alteração espirométrica leve, 2 com distúrbio moderado e 3 com distúrbio acentuado. No grupo PO, 19 tinham alteração espirométrica leve, 2 com distúrbio moderado e 2 com distúrbio acentuado (Figura 2).

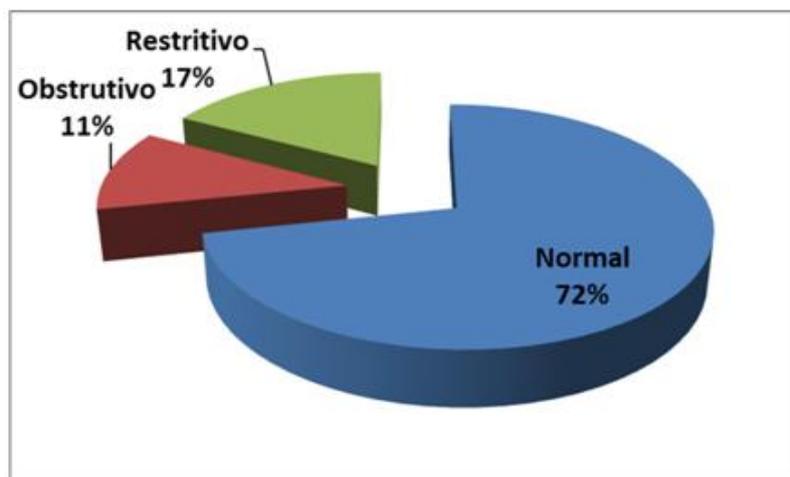


Figura 2 – Prevalência dos padrões de alteração espirométrica na população do estudo

5.2.2 Tabagismo

Considerando os 19 pacientes tabagistas atuais, 21,1% mostraram padrão obstrutivo e 5,3% tiveram padrão restritivo. Os 95 ex-tabagistas tiveram 13,7% de obstrução e 25,3% de padrão restritivo à espirometria. Agrupando tabagistas atuais e ex-tabagistas, temos 114 pacientes. Desses, 15% com padrão obstrutivo e 23% com padrão restritivo. Avaliando os 91 não fumantes, 6% tinham padrão obstrutivo e 10% restritivo (Figura 3). Essa diferença de proporções foi significativa ($p < 0.01$).

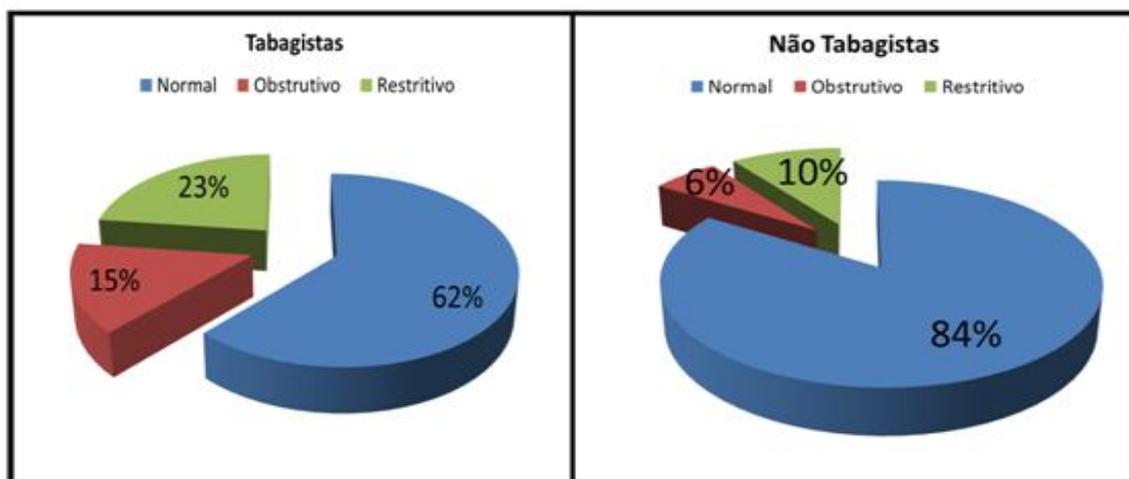


Figura 3 – Prevalência dos padrões de alterações espirométricas entre tabagistas/ex-tabagistas e não tabagistas

5.2.3 Síndrome metabólica

Nos 94 pacientes diagnosticados com síndrome metabólica, a presença de alteração espirométrica foi observada em 33%, sendo 22% com padrão restritivo e 11% com padrão obstrutivo.

Em contraste, nos 111 pacientes sem critérios para síndrome metabólica, 76% tinham espirometria normal. O padrão restritivo foi observado em 13% dos pacientes e padrão obstrutivo em 12%.

A diferença de proporções entre os grupos com e sem síndrome metabólica, no entanto, não atingiu significância estatística ($p=0,17$) (Figura 4).

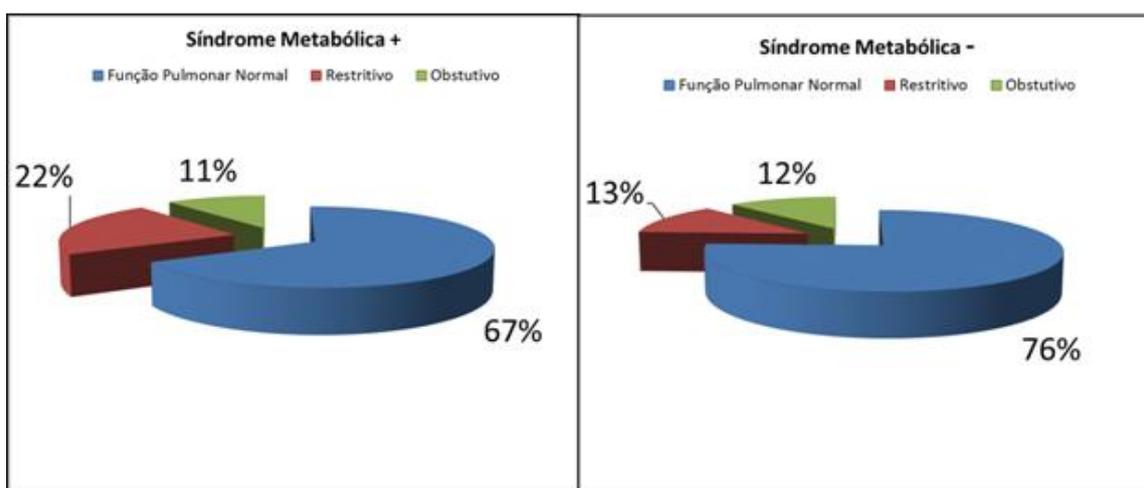


Figura 4 – Prevalência dos padrões de alteração espirométrica entre pacientes com e sem síndrome metabólica

5.2.4 Idade

Quando dividimos a amostra em idosos (65 anos ou mais) e não idosos (menos de 65 anos), temos 67 idosos e 138 não idosos.

Entre os idosos, 55% mostravam espirometria normal, 17% padrão obstrutivo e 28% padrão restritivo. Dos indivíduos com menos de 65 anos, 80% tinham espirometria normal. Do total, 20% tinham espirometrias alteradas, sendo 8% padrão obstrutivo e 12% padrão restritivo ($P<0,001$) (Figura 5).

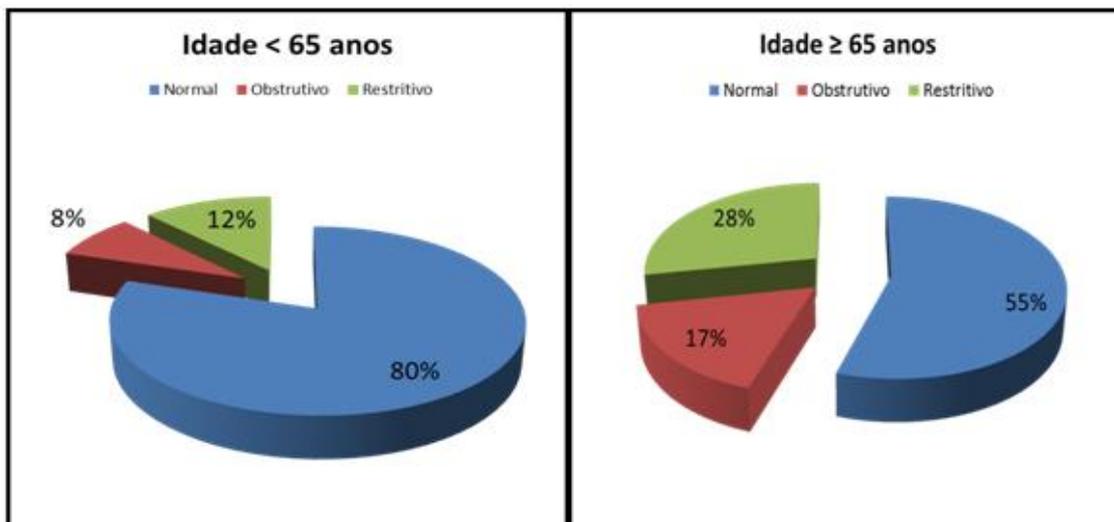


Figura 5 - Prevalência dos padrões de alteração espirométrica entre pacientes idosos e não idosos

5.2.5 Lesão obstrutiva coronária

Dos 205 pacientes incluídos no estudo, 188 realizaram a angiotomografia de coronária completa, podendo avaliar a presença ou ausência de lesão obstrutiva coronariana. Desses, 142 não apresentavam obstrução e 46 tinham algum grau de obstrução coronária.

Nos pacientes sem obstrução coronária, 75% tinham espirometria normal, 14% mostravam padrão restritivo e 11% padrão obstrutivo. Em pacientes cuja angiotomografia detectou obstrução nos vasos coronários, 26% tinham padrão restritivo, 15% obstrutivo e 59% tinham espirometria sem alteração (Figura 6).

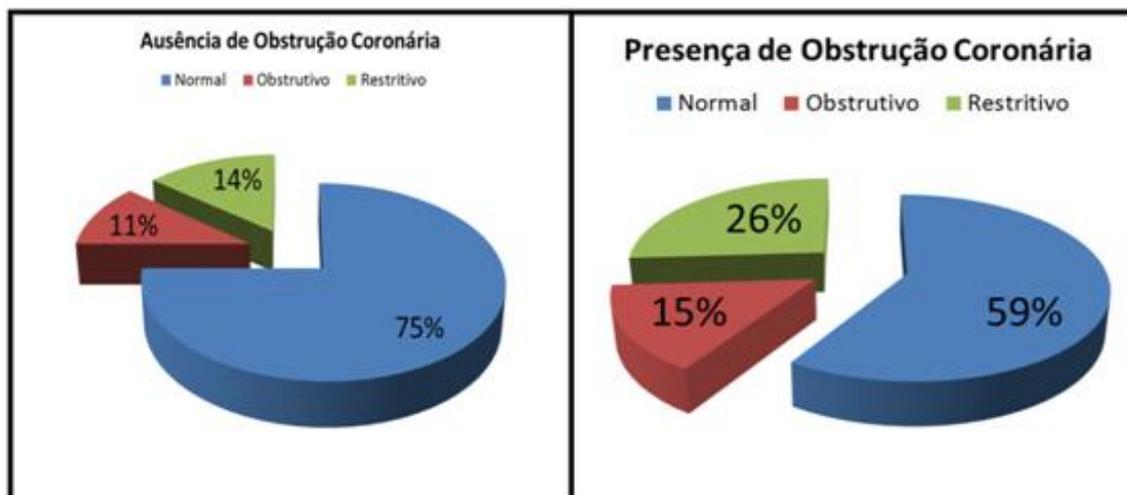


Figura 6 - Prevalência dos padrões de alteração espirométrica entre pacientes com e sem lesão obstrutiva coronária

A diferença entre os padrões espirométricos dos grupos com e sem obstrução coronária foi significativa ($p=0,039$).

5.2.6 Sobrepeso e obesidade

Cento e cinquenta e quatro indivíduos foram classificados com sobrepeso ou obesidade por apresentar IMC acima de 25. O restante, 54 indivíduos, tem IMC abaixo de 25.

Nos pacientes com IMC acima de 25, a função pulmonar foi normal em 72% dos casos. Padrão restritivo e obstrutivo somaram 18% e 10%, respectivamente. Comparando esse dado com os indivíduos de IMC normal, não houve diferença estatística significativa ($p=0,501$).

5.2.7 Obesidade grave/mórbida (grau 2 e 3)

Na população do estudo, 20 pacientes foram classificados como obesos graves ou mórbidos por terem IMC acima de 35. Em 55% dos obesos graves e mórbidos, a espirometria foi normal. Foi encontrado padrão restritivo em 30% e padrão obstrutivo em 15%. Se considerarmos os outros indivíduos com IMC

abaixo de 35, 73% tinham função pulmonar normal, 16% padrão restritivo e 11% padrão obstrutivo. Apesar da diferença nas proporções entre os grupos, o resultado não foi estatisticamente significativo ($p=0,19$).

5.3 Caracterização e diferenças entre os grupos

As características principais de cada grupo (FPN, FPA, PO e PR) foram comparadas e sumarizadas na Tabela 1.

A distribuição do sexo, peso, altura, IMC, síndrome metabólica e circunferência de quadril foram semelhantes entre os grupos.

O grupo FPA e seus subgrupos apresentaram idade maior que o grupo FPN ($p<0,001$). Apresentaram, também, maior proporção de tabagistas e ex-tabagistas ($p=0,002$), história de doença pulmonar ($p<0,001$) e maior relação cintura/quadril ($p=0,007$). As medidas da circunferência abdominal do grupo FPA e subgrupo PR também foram significativamente maiores que a do grupo FPN ($p=0,03$).

Em relação às medidas de ECC na população do estudo, 94 pacientes (45% da amostra) tiveram escore zero. Calcificação coronária mínima foi encontrada em mais 9,7% da população. Tinham calcificação moderada ou maior 44,4% dos pacientes.

A Figura 7a mostra a dispersão do ECC medido pelo escore de Agatston entre os grupos FPN e FPA. A diferença atingiu significância estatística ($p=0,012$). A Figura 7b divide o grupo FPA em grupo PO e PR. O teste de Kruskal Wallis entre os três grupos mostrou diferença significativa ($p=0,009$) (Figura 7). A análise de subgrupos mostrou que grupo PO não apresenta diferença estatística significativa em relação ao grupo FPN, enquanto o grupo PR tem o ECC significativamente maior. Essa diferença permaneceu significativa mesmo após o ajuste por idade, IMC, tabagismo e presença de síndrome metabólica ($p=0,042$).

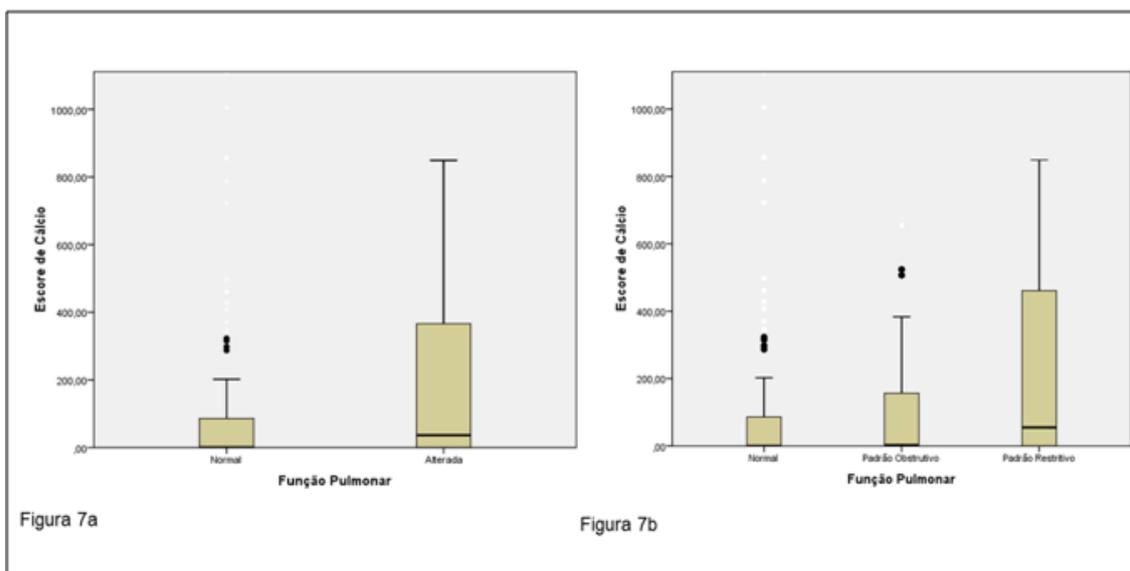


Figura 7 – Distribuição do escore de cálcio por Agatston de acordo com o resultado da função pulmonar

Quando o escore de Agatston foi classificado em um percentil populacional de ECC utilizando o *Coronary Artery Calcium (CAC) ScoreReference Values web tool* do estudo MESA,⁷⁵ a média do grupo PR foi significativamente maior que a maior que a média do grupo FPN ($p=0,028$).

Entre os pacientes nos quais foi realizada a angiotomografia de coronária, foi calculado o escore de Duke que reflete a gravidade da obstrução e número de vasos acometidos.⁷⁷ Na população do estudo, 118 pacientes tiveram pontuação zero no escore de DUKE. O restante teve pontuação baixa ou alta. Quando divididos nos grupos FPA e FPN e seus subgrupos, a média de escore de Duke no grupo FPN foi de 15, significativamente menor que o valor de 27 do grupo FPA. ($p=0,007$).

Tabela 1 - Características dos grupos

	Função Pulmonar Normal FPN	Função Pulmonar Alterada FPA	Padrão Restritivo PR	Padrão Obstrutivo PO
Sexo (M/F)	80/67	33/25	22/13	11/12
Idade (anos)	58,40± 9,05	64,50± 9,80 *	64,15± 10,16 *	64,96± 9,50 *
Peso (Kg)	76,64± 15,09	80,18± 16,80	83,84± 17,76	75,36± 14,37
Altura (m)	1,65± 0,10	1,66± 0,10	1,67± 0,10	1,65± 0,10
IMC (Kg/m²)	28,11± 4,66	28,83± 5,07	29,73± 5,03	27,64± 4,98
Tabagismo (Atual/Prévio/Não)	14/57/76	6/38/14 *	1/25/9 *	5/13/5 *
Síndrome Metabólica (S/N)	63/83	31/27	21/14	10/13
Doença pulmonar (S/N)	7/140	11/47 *	8/27 *	3/20 *
Circunferência abdominal (cm)	100,2± 12,4	107,4± 12,8 *	110,8±11,2 *	105,0±14,1
Circunferência do quadril (cm)	105,9± 10,7	105,3± 8,8	106,6± 9,0	104,3±9,2
Relação entre cintura e quadril	0,94 ± 0,08	1,02± 0,07 *	1,04 ±0,08 *	1,0±0,07 *
CVF absoluto (L)	3,59± 0,90	2,85± 0,81 *	2,72± 0,73*	3,01± 0,89 *
CVF % predito	97,50± 12,94	76,8± 14,74 *	69,66± 8,46 *	85,96± 16,10 *
VEF1 absoluto (L)	2,88± 0,67	2,12± 0,60 *	2,20± 0,56 *	2,03± 0,65 *
VEF1 % predito	99,20± 13,40	73,75± 14,94 *	72,53± 10,14 *	73,32± 19,58 *
Relação VEF1/CVF absoluto (%)	80,70± 0,05	75,20± 0,10 *	81,19± 0,06 *	67,72± 0,11 *
Escore de Agatston	1 (0-86)	36 (0-379) *	55 (0-461) *	3 (0-166)
Percentil MESA de ECC	35,00± 38,00	44,00± 40,00	50,71± 39,70 *	34,30± 39,91
Obstrução Coronária (S/N)	27/106	19/36 *	12/20 *	7/16

A tabela apresenta as características antropométricas, antecedentes de tabagismo, síndrome metabólica e de doença pulmonar autorreferida, valores de função pulmonar e de escore de cálcio em Agatston e percentil. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos, variáveis contínuas em média ± desvio padrão. O escore de Agatston tem distribuição não paramétrica tendo sido expresso em mediana e percentil 25-75%.

*Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo Função Pulmonar Normal.

O escore de Duke foi classificado em Zero, Baixo e Alto com corte no valor de 42. O grupo FPA teve uma proporção significativamente maior de escore alto e menor de resultados negativos (Figura 8). ($p=0,014$)

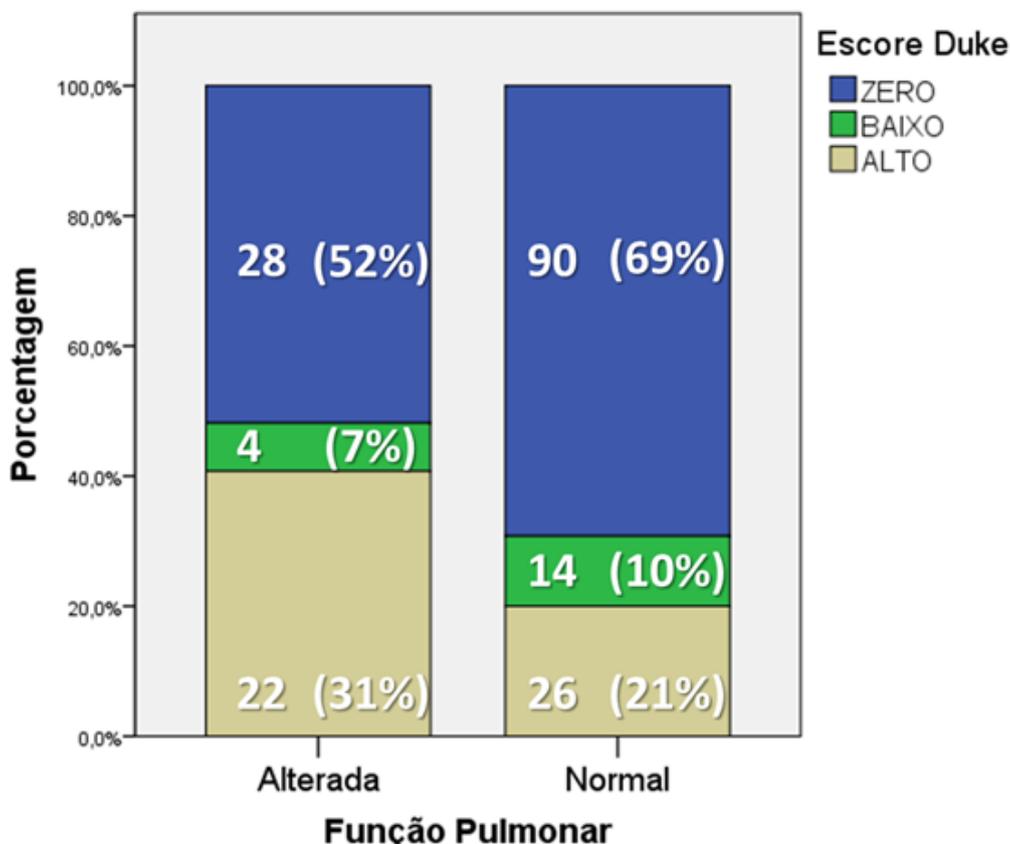


Figura 8 – Distribuição do escore de Duke dividido em Zero, Baixo e Alto entre os grupos com função pulmonar normal e alterada. A distribuição entre os grupos foi diferente com significância estatística.

5.4 Preditores para função pulmonar alterada

5.4.1 Odds ratio para função pulmonar alterada

Para entender quais as variáveis que se associam com o achado de função pulmonar alterada, foi avaliado o *odds ratio* de apresentar alterações na espirometria de acordo com a presença de tabagismo, idade acima de 65 anos, presença de lesão obstrutiva coronariana, síndrome metabólica, sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Os dados de *odds ratio* se encontram na Tabela 2.

A variável com maior *odds ratio* para presença de função pulmonar alterada foi tabagismo, seguido de idade acima de 65 anos. O outro fator com significância estatística foi a presença de lesão obstrutiva coronariana.

Tabela 2 - Odds ratio para espirometria alterada

	Odds ratio	IC	p
Tabagismo	3,21	1.62 a 6.36	0,0009
Idade > 65	3,18	1.69 a 6.01	0,0004
Lesão obstrutiva coronariana	2,07	1.03 a 4.16	0,04
Síndrome Metabólica	1,38	0.74 a 2.57	0,29
Sobrepeso e obesidade	0,79	0.40 a 1.59	0,51
HAS	0,91	0,57 a 1,43	0,75
Diabetes	0,97	0,53 a 1,77	0,92

A Tabela 2 mostra o *odds ratio* não ajustado para alteração na espirometria de acordo com as características clínicas. O grupo de tabagistas (atuais e prévios), idosos e portadores de lesão obstrutiva coronariana tiveram aumento no *odds ratio* com significância estatística.

5.4.2 Análise ajustada para função pulmonar alterada

A regressão logística controlando para sexo, idade, IMC, tabagismo, presença de lesão obstrutiva coronariana, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, e diabetes mellitus mostrou que tabagismo e idade são fatores independentemente associados à função pulmonar alterada.

A cada um ano de idade, aumenta 1,08 (8%) a probabilidade de ter função pulmonar alterada e pacientes com tabagismo atual ou prévio têm 3,56 vezes mais chances de ter função pulmonar alterada do que pacientes não tabagistas.

O resultado da regressão está sumarizado na Tabela 3.

Tabela 3 - Regressão logística para espirometria alterada

	Odds ratio	IC	p
Tabagismo	3,56	1.69 a 6.01	< 0,001
Idade	1,08	1.65 a 7,68	0,005

A Tabela 3 mostra o *odds ratio* ajustado para alteração na espirometria. O grupo de tabagistas (atuais e prévios) e idosos tiveram aumento no *odds ratio* com significância estatística.

5.5 Correlação entre os resultados de ECC e escore de Duke com as variáveis da espirometria

Foi feita uma correlação entre os valores da espirometria, VEF1, CVF e relação VEF1/CVF absolutos e em porcentagem do predito com os resultados do ECC medido pelo escore de Agatston e da angiotomografia medida pelo escore de Duke. Para a análise, foi utilizado o Log do escore de Agatston somado de um conforme descrito na metodologia.

Na avaliação pelo coeficiente de Pearson, quanto mais próximo de 1 ou -1, mais forte a correlação. A existência de correlação linear entre as variáveis pode indicar que, quanto maior um valor maior o outro, ou, ainda, quanto maior um valor, menor o outro (correlação negativa). Correlações abaixo de 0,5 são consideradas baixas.

Na Tabela 4, observamos que as correlações entre as variáveis de interesse foram todas baixas e não atingiram significância estatística.

Tabela 4 – Resultados dos coeficientes de Pearson

	Escore de DUKE	Escore de cálcio pelo Agatston
VEF1 % do predito Pós bd	0,02	0,01
CVF Pós-broncodilatador	0,01	-0,05
CVF % do predito Pós-broncodilatador	-0,03	-0,06
VEF1/CVF Pós-bd	0,02	0,002
VEF1/CVF % do predito Pós-bd	-0,03	-0,01

A Tabela 4 mostra as correlações entre as variáveis de interesse da função pulmonar e da tomografia.

5.6 Antecedentes e sintomatologia pulmonar

5.6.1 Presença de diagnóstico de doença pulmonar prévia ou uso de medicação respiratória

No grupo FPA, a prevalência de portadores de doenças respiratórias crônicas foi maior ($<0,001$). Onze pacientes do grupo FPA tinham diagnóstico prévio de doença pulmonar, sendo que seis fazem tratamento medicamentoso. No grupo FPN, sete pacientes tinham antecedente de pneumopatia crônica e apenas um fazia uso regular de medicação.

5.6.2 Sintomas – dispneia, tosse e dor torácica

Os pacientes incluídos no estudo foram questionados quanto à presença de tosse, dor torácica e dispneia nas quatro semanas anteriores à realização da tomografia. Pacientes que referiram dispneia foram classificados de acordo com a escala do mMRC.⁷⁰

Comparando a frequência de sintomas entre os grupos FPN e FPA, não houve diferença estatística em nenhum sintoma questionado. Dos pacientes do grupo FPA, 18,2% apresentavam tosse, contra 13,4% do grupo FPN ($p=0,45$). Dor torácica foi referida por 27,3% dos pacientes do grupo FPA, enquanto 17,1% do grupo FPN tinham esse sintoma ($p=0,14$). Quanto à dispneia, esta estava presente em 18,2% e 19,3% dos pacientes dos grupos FPA e FPN, respectivamente ($p=0,87$). Não houve diferença, também, na intensidade da dispneia medida pelo mMRC entre os 2 grupos ($p=0,81$).

A presença de sintomas não foi relevante como preditor de função pulmonar alterada.

5.7 Fase 2 - Coorte

5.7.1 População

Os 205 pacientes do estudo foram seguidos trimestralmente durante um ano por contato telefônico. Caso não fosse possível o contato telefônico, era enviado um telegrama ou levantado o prontuário eletrônico institucional. Durante o seguimento de um ano, não foi possível obter informação de 18 pacientes. Esses foram excluídos da análise ou censurados na curva de Kaplan-Meier de acordo com o tempo no qual se perdeu o seguimento.

5.7.2 Diferença entre uso de recursos de saúde entre os grupos FPN e FPA

Avaliando os pacientes divididos em grupo FPN e FPA, foi possível observar que, no grupo FPA, houve maior procura a pronto-socorro. Neste grupo, 20,7% dos pacientes procuraram atendimento no período de um ano após a realização da tomografia. No grupo FPN, 9,5% dos pacientes procuraram pronto-socorro nesse mesmo período. A diferença foi estatisticamente significativa. ($p=0,03$). Quando analisados os subgrupos PR e PO, não houve diferença significativa entre ambos quanto à procura a pronto-socorro.

Se analisarmos apenas os pacientes que procuraram o pronto-socorro nesse período, a média de vezes em que cada paciente precisou de avaliação na urgência foi diferente entre os grupos. Os pacientes do grupo FPA tiveram 2,9 visitas, enquanto no grupo FPN a média foi 1,2 vezes. ($p=0,024$)

Os grupos FPA e FPN não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação a internações, com taxa de 13,8% e 12,2%, respectivamente, em um ano.

Durante o seguimento de um ano da coorte, foram observados 4 óbitos nos 205 pacientes. Todos os óbitos se deram no grupo FPA, sendo 3 no grupo PR e 1 no grupo PO. Quando comparados as proporções de óbito pelo teste exato de Fisher, houve diferença estatística entre os grupos. ($p=0,006$)

O número de pacientes e porcentagem dentro do grupo que tiveram procura a PS, internações e/ou óbitos estão registrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Número de pacientes e proporção em uso de recursos de saúde - Seguimento de um ano

	FPN	FPA	PR	PO
Procura a PS N (%)	14 (9,5%)	12 (20,7%) *	7 (20%)	5 (21,7%)
Internação N (%)	18 (12,2%)	8 (13,8%)	4 (11,4%)	4 (17,4%)
Óbito N (%)	0 (0%)	4 (6,9%) *	3 (8,3)	1 (4,3%)

* $p < 0,05$ em relação ao grupo FPN

A Tabela 5 mostra número absoluto e porcentagem de pacientes com evento de interesse durante 1 ano de seguimento após realização da tomografia dividido em grupos e subgrupos.

O *Odds ratio* para internação ou procura a pronto-socorro do grupo FPA em relação ao grupo FPN foi 1,45 (IC: 0,77 – 2,64), ou seja, 45% maior chance de algum evento no seguimento de um ano. No entanto, esse achado não foi estatisticamente significativo ($p=0,26$).

5.7.3 Tempo até o primeiro evento

Com o objetivo de avaliar o tempo para primeiro evento (seja internação hospitalar ou procura a pronto-socorro), entre os grupos FPA e FPN, durante o período de seguimento de um ano, foi construído um gráfico de risco (*Hazard Plot*) (Figura 9).

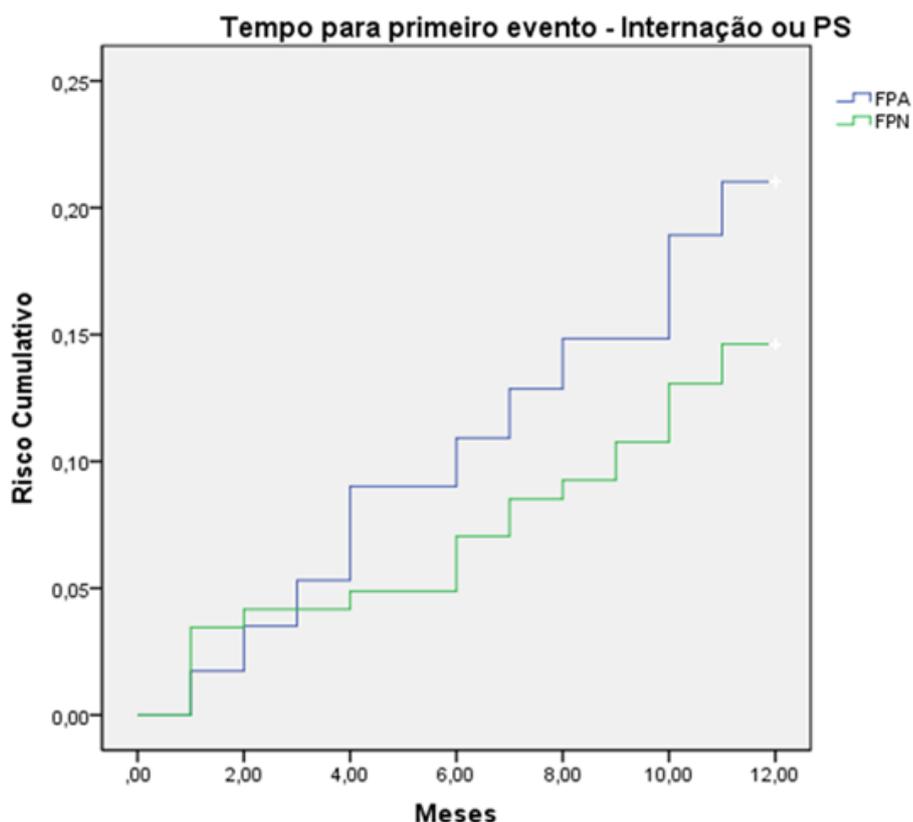


Figura 9 – Tempo até o primeiro evento (internação ou procura a pronto-socorro) entre os pacientes do grupo FPA e FPN. P = 0,261 Log-Rank test

O grupo FPA teve 12 eventos, totalizando 20,7% de pacientes que tiveram internações ou procura a PS. O grupo FPN teve 21 eventos, representando 14,3% do total de pacientes nesse grupo. A análise pelo método Log-Rank não demonstrou diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,261$)

5.7.4 Análise de sobrevida durante o seguimento de 1 ano

Durante o seguimento de um ano, foram registrados 4 óbitos. Todos os óbitos ocorreram no grupo FPA. Em relação ao grupo, representam 6,9% dos pacientes, e em relação a toda a coorte 2%. Em relação às causas de óbito, três foram por causa cardiovascular e uma por causa infecciosa.

A curva de sobrevida de foi construída pelo método de Kaplan-Meier. Pacientes cujo contato trimestral foi perdido foram censurados (Figura 10). A

análise pelo método Log-Rank demonstrou diferença estatística entre os dois grupos ($p < 0,001$).

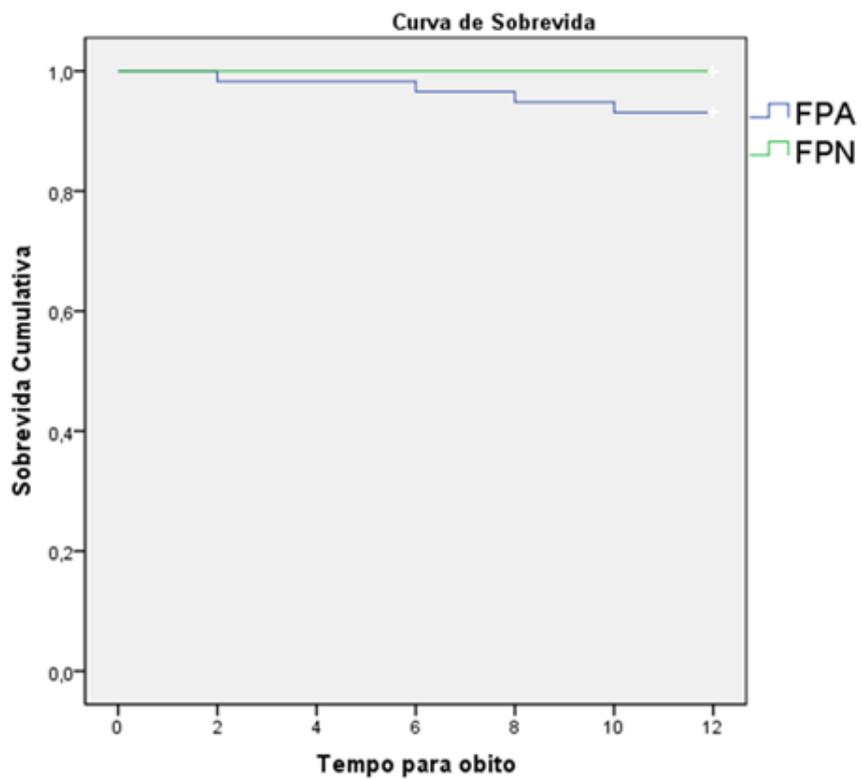


Figura 10 – Curva de sobrevida entre os pacientes do grupo FPA e FPN. $P < 0,001$ Log-Rank test

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Considerações sobre a população estudada

Esse projeto recrutou 205 pacientes encaminhados para realização de tomografia coronária. Da população estudada, 168 estava investigando dor torácica, palpitação e/ou dispneia, e 37 pacientes fez o exame para classificação de risco cardiovascular. A população estudada não tinha diagnóstico firmado ou antecedente de doença cardiovascular.

Apesar desse perfil de paciente ser extremamente comum na prática clínica, trata-se de uma população pouco estudada. A maioria dos estudos clínicos aborda pacientes com diagnóstico firmado. Mesmo estudos epidemiológicos costumam recrutar dentro de uma população geral e não em pacientes em investigação por sintomas ou fatores de risco.

Essa população foi escolhida justamente por se tratar de uma amostra da vida real de prática clínica ambulatorial do clínico, cardiologista e pneumologista. Os achados apresentados anteriormente reforçam a utilidade da espirometria nesse grupo de pacientes.

Uma iniciativa do *American Board of Internal Medicine Foundation*, conhecida como “*Choosing Wisely*” (escolhendo sabiamente, em tradução livre), alerta para o excesso de exames solicitados em diversas situações clínicas, sendo a investigação de DAC uma delas.⁸⁰ Na população estudada, a maioria dos pacientes teve resultado negativo na angiotomografia ou calcificação coronária mínima ou ausente, sugerindo um excesso de indicação do exame. Em contrapartida, espirometria é, geralmente, subutilizada, mesmo em pacientes com sintomas respiratórios.⁸¹

A avaliação dessa população específica permite definir se, nesse perfil de pacientes, a espirometria pode trazer informação adicional que altere a condução clínica ou o prognóstico. Mais do que isso, permite identificar quais as características individuais que tornam mais relevante a avaliação de função pulmonar.

6.2 Prevalência geral e de acordo com características clínicas

A análise de prevalência dos dados obtidos neste estudo mostrou que a presença de doença obstrutiva das vias aéreas é de 11,2%. O achado é semelhante à prevalência de 11,3% encontrada no estudo epidemiológico PLATINO na população adulta em São Paulo.⁶ O total de alterações espirométricas somou 28,3% da população.

Tabagistas atuais ou prévios, idosos e pacientes com DAC foram subgrupos com maior prevalência de alteração espirométrica, variando de 38 a 45% dos pacientes. Nesses grupos, a avaliação funcional respiratória é, geralmente, postergada. Os sintomas são subvalorizados, atribuídos à senescência, à exposição ao cigarro ou à doença cardiovascular.⁸²

É importante ressaltar que, nesse estudo, obesidade e presença de síndrome metabólica não foram fatores associados a aumento significativo da prevalência de alterações espirométricas. Ainda assim, a prevalência nesses subgrupos foi de 45 e 33%, respectivamente. É possível que, devido à menor quantidade de indivíduos com essas condições participando do estudo, isso tenha ocorrido por falta de poder para detectar a diferença, ou seja, erro do tipo β .

A alta prevalência de alterações espirométricas na população do estudo e, em especial, nos subgrupos citados, reforça a importância da avaliação da função pulmonar nesse contexto. Um exame simples e de baixo custo que pode adicionar elementos importantes para a condução clínica dos pacientes em investigação para DAC.

6.3 Alterações espirométricas e antecedentes pulmonares

A alta prevalência de achados anormais na espirometria associado à baixa taxa de diagnóstico autorreferido de doença pulmonar mostra o quanto as doenças respiratórias são subdiagnosticadas. Mesmo em uma população que está investigando doença cardiovascular com tomografia, portanto, com acesso à Medicina de ponta, apenas 8% dos pacientes tinha diagnóstico prévio

de doença pulmonar. De todos os 58 que tinham anormalidades na espirometria, apenas 11 pacientes (23%) sabiam ser portadores de doença respiratória. Entre os pacientes com distúrbio obstrutivo, 85% não estavam cientes desta condição.

Isso reforça o conceito de subutilização dos métodos de avaliação funcional respiratória e justifica iniciativas para capacitar a equipe médica a identificar pacientes em risco para doença pulmonar e investigar adequadamente.

6.4 Diferenças entre os grupos com função pulmonar normal e alterada

Quando separados em grupos de acordo com o resultado da função pulmonar, foi possível observar que, nos 58 pacientes com alteração espirométrica, a grande maioria tinha um distúrbio ventilatório de grau leve. Apenas 4,4% da população do estudo tinham alterações espirométricas moderadas ou acentuadas.

Idade, tabagismo, relação cintura/quadril e circunferência abdominal foram diferentes entre os pacientes do grupo FPN e FPA. Esse resultado era esperado, visto que todos esses fatores contribuem com o aparecimento de distúrbios ventilatórios. De fato, antecedente de doença pulmonar também foi maior, apesar de incipiente, no grupo FPA.

Quando avaliados os resultados da tomografia, foi possível observar que tanto a presença de lesão obstrutiva, sua gravidade medida pelo escore de DUKE e a aterosclerose medida pelo ECC foram maiores no grupo FPA. A presença de lesão coronária e de aterosclerose foi associada à alteração espirométrica.

Quando subdividimos o grupo FPA em PO e PR, vemos que esse aumento se deve, principalmente, aos pacientes do grupo PR. Esse grupo mostrou diferença em relação ao grupo FPN também na medida da circunferência abdominal. O grupo PR foi o que apresentou maior proporção de pacientes com síndrome metabólica. Essa diferença de proporções, no entanto, não foi significativa. ($p=0,074$)

6.5 Preditores para função pulmonar alterada

Os fatores de risco que contribuem com o aparecimento de aterosclerose e DAC, especialmente tabagismo e idade, também são associados à perda de função pulmonar.

Quando analisamos os preditores de alterações espirométricas nessa população, não é surpresa encontrar o tabagismo como o principal fator associado, aumentando em 3,21 vezes a chance de alteração espirométrica. Idade acima de 65 anos também foi um fator preditor significativo independente.

O que constatamos nesse estudo foi que o resultado positivo quando investigamos DAC também está, de fato, relacionado com achado de alteração espirométrica. A presença de lesão obstrutiva coronariana aumentou em 2,07 vezes a chance de encontrar função pulmonar alterada.

O *odds ratio* para lesão coronariana não se manteve significativo depois de ajustado para fatores como tabagismo e idade. Isso reforça que, ao menos nessa população de pacientes em investigação para DAC, os fatores de risco comuns às duas situações são os preditores mais importantes.

6.6 Sintomas não são preditores de alterações espirométricas.

Complementando esses resultados, foi observado que a presença de tosse, dispneia ou dor torácica não foi capaz de prever alteração espirométrica. Esse achado reforça o conceito que alterações de função pulmonar precedem os sintomas nas doenças respiratórias.⁸³

Em populações de risco, como tabagistas, idosos e portadores de DAC, pode ser temerário esperar o aparecimento de sintomas pulmonares para realizar o diagnóstico; especialmente com novas modalidades de tratamento e abordagens não farmacológicas que permitem melhor prognóstico quando as doenças respiratórias obstrutivas são tratadas precocemente.⁸⁴

6.7 Alta prevalência do padrão restritivo

Foi surpreendente encontrar 17,2% de espirometrias com padrão restritivo. Estudos epidemiológicos prévios mostraram, na população geral e em fumantes, uma prevalência desse padrão de 5,1 e 12,3%, respectivamente.^{18,19}

A média de capacidade vital deste grupo ficou abaixo de 70% do predito, alteração significativa do ponto de vista funcional. O padrão restritivo é, classicamente, associado a doenças intersticiais pulmonares, doenças neuromusculares e de caixa torácica. Obesidade extrema e síndrome metabólica também se associam a esse tipo de alteração funcional.^{85,86}

Na nossa população, não foi encontrado aumento do IMC ou maior presença de síndrome metabólica no grupo com padrão restritivo. Devemos ressaltar que achado de redução da capacidade vital na espirometria não é acurado para o diagnóstico de um distúrbio restritivo. Aproximadamente, 40% dos casos se confirmam como restrição e os outros, no acompanhamento evolutivo, acabam por se caracterizar como normais, distúrbios inespecíficos ou obstrutivos quando se complementa a investigação.⁸⁷

Além do prejuízo funcional, maior dispneia e limitação para realização de atividade física já citadas,²⁰ a capacidade vital reduzida detectada pela espirometria já foi relacionada a aumento de mortalidade geral e por causas cardiovasculares.⁸⁸ Padrão restritivo em hipertensão pulmonar e em insuficiência cardíaca é relativamente comum por mecanismo ainda não totalmente elucidado.⁸⁹ Esta alteração está associada a pior prognóstico em doença cardiovascular avançada.⁹⁰ Em nosso estudo, foi justamente o grupo com padrão restritivo que apresentou as maiores médias de ECC tanto absoluto quanto em percentil.

Estudos clínicos e epidemiológicos recentes vêm tentando caracterizar e entender a origem e as apresentações do padrão restritivo. Conforme já citado, parecem existir três apresentações distintas, a primeira associada à fibrose pulmonar incipiente, uma relacionada a doenças metabólicas e outra bastante semelhante ao DPOC em apresentação clínico radiológica.¹⁹

Ainda pouco estudado e bastante controverso desde a nomenclatura até a caracterização e fisiopatologia, o padrão restritivo se mostrou bastante prevalente em nosso estudo e foi fortemente associado à maior DAC e aterosclerose. Pacientes com esse tipo de alteração, especialmente quando associado à DAC devem ser mais bem estudados. Provavelmente, esse achado se correlaciona com morbidade e prognóstico. É possível que tratamentos adjuvantes voltados à condição pulmonar melhorem o impacto dessa alteração na qualidade de vida.

6.8 Correlação entre variáveis da função pulmonar e da tomografia

Não foi encontrada uma correlação significativa entre as variáveis espirométricas (CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF) e o escore de Agatston, apesar de demonstrada uma associação entre aterosclerose e função pulmonar.

Esse achado está em concordância com um estudo que avaliou a aterosclerose pelo ECC em pacientes com DPOC e em fumantes com função pulmonar normal. O ECC foi maior nos pacientes com DPOC, no entanto, não houve correlação direta com a gravidade da doença pulmonar ou com VEF1 e CVF.⁴⁰

Tanto a aterosclerose quanto a queda funcional nas doenças pulmonares são processos fisiopatológicos complexos e multifatoriais. A ausência de correlação direta entre esses marcadores não exclui a associação entre os dois achados.

6.9 Seguimento de um ano após a tomografia

Os pacientes seguidos por contato telefônico após a realização da fase 1 do estudo mostraram que a população estudada tem alto índice de uso de recursos de saúde. Vinte e seis pacientes tiveram procura a pronto-socorro e o mesmo número de pacientes precisou de internação hospitalar. Isso

corresponde a 12,6% de toda coorte. Em comparação, uma coorte de população geral, o *Lung Health Study*, seguiu pacientes por cinco anos e teve 12,8% de internações em todo esse período.²⁵

Quando avaliado o grupo FPA, a taxa de procura a PS é maior que o dobro do grupo FPN. Isso não é surpreendente levando em consideração que o grupo FPA, além da alteração na função respiratória, era mais idoso, tinha mais lesão obstrutiva coronária e maior ECC. Ainda assim, durante o seguimento, fica claro que o prognóstico é pior e a utilização de recurso de saúde mais intensa nesses indivíduos com alteração espirométrica.

Cabe lembrar que a maioria dos indivíduos do grupo FPA tinha acometimento leve da espirometria e, mesmo com alterações incipientes, foi possível demonstrar maior morbidade.

A avaliação de sobrevida mostrou óbitos apenas no grupo FPA. Os 4 pacientes que faleceram tinham média etária acima da população do estudo (67 anos vs 59 anos), maior escore de cálcio (612 vs 203) e função pulmonar reduzida (65% VEF1 predito vs 89% VEF1 predito). Vale ressaltar que a redução de função pulmonar nesses pacientes, apesar de significativa, ainda é leve.

A mortalidade foi significativamente maior no grupo FPA que no grupo FPN, tanto quando comparada em termos absolutos quanto na série temporal. Mais uma vez, isso corrobora o achado de que função pulmonar reduzida é um marcador de mortalidade. Diversas coortes já demonstraram o impacto da redução do VEF1 na mortalidade geral e cardiovascular. (91-93) Na nossa coorte, o achado de função pulmonar alterada associado a aumento de escore de cálcio conferiu grande aumento na mortalidade, mesmo em um seguimento relativamente curto.

6.10 Limitações

O caráter transversal da fase 1 desse estudo é uma limitação, pois não permite estabelecer causalidade. Nossa opinião é que doença pulmonar e cardiovascular não são causa uma da outra, mas estão associadas,

amplificando o efeito do envelhecimento, tabagismo e demais fatores de risco no dano a ambos os sistemas.

Outra limitação é quanto ao diagnóstico do padrão restritivo, que não é acurado utilizando apenas a espirometria. Seria necessária avaliação de função pulmonar completa com medida de volumes para refinar esse diagnóstico.

O trabalho avaliou apenas pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, apenas investigando coronariopatia. Consideramos importante seguir a avaliação em pacientes com histórico das cardiopatias para complementar a determinação de alteração funcional respiratória na nossa população de cardiopatas.

Em relação à fase 2, o seguimento foi feito por telefone sem que fossem averiguadas todas as informações em registros médico hospitalares. É possível que exista viés de recordação ou, também, inconsistências nas informações coletadas.

O seguimento também foi relativamente curto, especialmente levando em consideração a avaliação de mortalidade. O mais adequado seria seguimento de 5 anos. Esse tempo, no entanto, é impraticável no contexto de um projeto específico de pós-graduação.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A população em investigação para DAC é de alto risco para alterações funcionais respiratórias. Quando a investigação de DAC é positiva, existe uma chance maior de que exista alteração espirométrica. E esta alteração confere maior utilização de recursos de saúde e é um marcador de maior mortalidade.

A associação de doença cardiovascular e pulmonar torna mais complexo o manejo dos pacientes. A alta prevalência de alterações na função pulmonar em pacientes investigando coronariopatia pela angiotomografia de coronária e a associação do aumento da aterosclerose medida pelo ECC com distúrbios ventilatórios reforçam a importância da avaliação pulmonar concomitante ao diagnóstico de doença cardíaca. O estudo concomitante desses dois sistemas agrega conhecimento fisiopatológico, epidemiológico e clínico.

O uso da espirometria nessa população deve ser incentivado e estudos avaliando o custo-efetividade, e o impacto na condução clínica e no prognóstico se fazem necessários.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A – Questionário de inclusão.

Nome: _____

Telefone: _____

Idade: _____ Sexo: M F Altura: _____ m Peso: _____Kg IMC: _____ kg/m²

Tabagismo: Não Atual Ex-tabagista

Carga _____ Anos-Maço

Raça: Branca Negra Amarela

Critérios de exclusão:

- Antecedente de revascularização do miocárdio (cirúrgica ou percutânea)
- Incapacidade cognitivo-funcional para realizar a espirometria
- Contra indicação ao salbutamol inalatório
- Infarto agudo do miocárdio ou angina instável prévia
- Angina pectoris classe III ou IV *
- Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV
- Recusou TCLE

Comorbidades:

- Asma
- Bronquite / DPOC / Enfisema
- Dislipidemia
- Hipertensão
- Diabetes
- Outro: Qual _____
- ICC
- AVC
- Cirurgia de carótida
- Doença arterial periférica.

8.2 ANEXO B – Orientação para recrutamento:

CLASSE I	A atividade física normal não causa angina (caminhar, subir escadas). A angina só aparece com esforços violentos
CLASSE II	Ligeira limitação da atividade normal. Angina com a marcha após a refeição, contra o frio, vento, subir escadas rapidamente, emoções fortes.
CLASSE III	Limitação marcada da atividade física normal - caminhar 100 a 200m em plano ou subir um lance de escadas em condições normais e num ritmo normal
CLASSE IV	Impossibilidade de realizar qualquer atividade sem sentir desconforto - a angina pode estar presente em repouso.

CLASSE FUNCIONAL	SINTOMAS
I	Assintomático nas atividades usuais
II	Sintomas desencadeados por esforços habituais
III	Sintomas presentes em esforços menores
IV	Sintomas em repouso ou aos mínimos esforços

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

8.3 ANEXO C - Critérios para síndrome metabólica⁷¹

A circunferência abdominal acima do limite específico para sexo

Homem > 90 cm

Mulher > 80 cm

Além disso, quaisquer dois:

1. Triglicérides Elevados >150 Mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica
2. Redução de HDL-colesterol
< 40 Mg /dL em homens
< 50 Mg /dL em mulheres

Ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica

3. Pressão arterial elevada
Sistólica > 130 mm Hg
Diastólica > 85 mm Hg

Ou tratamento da hipertensão previamente diagnosticada

Glicemia de jejum elevada > 100 mg/dL ou diabetes tipo 2 previamente diagnosticado

8.4 ANEXO D - Escore de Duke Modificado

Escore de Duke Modificado	
Extensão da DAC	Escore
Sem DAC > 50%	0
1 vaso 50 - 74%	19
> 1 vaso 50 - 74%	23
1 vaso 75%	23
1 vaso ≥ 95%	32
2 vasos (1 ≥ 95%)	37
2 vasos ≥ 95%	42
1 vaso ≥ 95% (DA proximal)	48
2 vasos, ≥ 95% DA	48
2 vasos ≥ 95% DA proximal	56
3 vasos	56
3 vasos (1 ≥ 95%)	63
3 vasos (75% pDA proximal)	67
3 vasos, ≥ 95% DA proximal	74
CE (75%)	82
CE (> = 95%)	100

DAC; Doença arterial coronária

DA: Artéria descendente anterior

CE: Coronária esquerda

8.5 ANEXO E - Questionário utilizado no seguimento – fase 2 do protocolo.

IDE:

Nome:

RGHC:

Tel:

Data nasc: ___/___/___

Questionário

1. Procura pronto socorro último ano?

NÃO SIM data:___/___/___ número de atendimentos:_____

2. Internação no último ano?

NÃO SIM data:___/___/___ número internação:_____

3. Qual motivo da procura pronto socorro ou internação?

CARDIOVASCULAR PULMONAR OUTRA/IGNORADO

Óbito data :___/___/___

Sintomas:

Tosse

Dor torácica

Dispneia (mMRC): 0 1 2 3 4

0 - Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.

1 - Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.

2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.

3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.

4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
2. Yernault JC. The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961). *Eur Respir J*. 1997;10(12):2704-10.
3. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010;36(1):12-9.
4. Pereira CAdC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33:397-406.
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55.
6. Menezes AMB, Jardim JR, Perez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21:1565-73.
7. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182(7):673-8.
8. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008;63(5):402-7.
9. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):372-7.
10. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M, Study D. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest*. 2004;125(4):1394-9.
11. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1557-69.

12. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Carratala Munuera CV, Plaza-Sirvent C, Lorca-Amorrinch P, Lopez-Pineda A, et al. FUMEPOC: early detection of chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *BMC Public Health*. 2011;11:413.
13. Force USPST. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):529-34.
14. Zielinski J, Bednarek M, Know the Age of Your Lung Study G. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest*. 2001;119(3):731-6.
15. Toljamo T, Kaukonen M, Nieminen P, Kinnula VL. Early detection of COPD combined with individualized counselling for smoking cessation: a two-year prospective study. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(1):41-6.
16. Calverley PM. COPD: early detection and intervention. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 2):365S-71S.
17. Jordan RE, Adab P, Jowett S, Marsh JL, Riley RD, Enocson A, et al. TargetCOPD: a pragmatic randomised controlled trial of targeted case finding for COPD versus routine practice in primary care: protocol. *BMC Pulm Med*. 2014;14:157.
18. Nonato NL, Nascimento OA, Padilla RP, de Oca MM, Talamo C, Valdivia G, et al. Occurrence of respiratory symptoms in persons with restrictive ventilatory impairment compared with persons with chronic obstructive pulmonary disease: The PLATINO study. *Chron Respir Dis*. 2015 Jun 3.
19. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):57-63.
20. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res*. 2014;15:89.
21. D'Aquino LC, Rodrigues SC, Barros JA, Rubin AS, Rosario Filho NA, Pereira CA. Predicting reduced TLC in patients with low FVC and a normal or elevated FEV1/FVC ratio. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):460-7.
22. Mannino DM, Holguin F, Pavlin BI, Ferdinands JM. Risk factors for prevalence of and mortality related to restriction on spirometry: findings from the First National Health and Nutrition Examination Survey and follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):613-21.
23. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J Intern Med*. 2003;254(6):540-7.

24. Salge J, Izbicki M, Rodrigues Junior R, Rodrigues S. *Função pulmonar*. Arakaki JSO, Nascimento O, Pereira MC, editors: Atheneu; 2011
25. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333-9.
26. Beaty TH, Newill CA, Cohen BH, Tockman MS, Bryant SH, Spurgeon HA. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis*. 1985;38(8):703-10.
27. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG, Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):S49-55.
28. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W, Jr., Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118(3):656-64.
29. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952-9.
30. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(12):1171-81.
31. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-6.
32. Dankner R, Goldbourt U, Boyko V, Reicher-Reiss H. Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;91(2):121-7.
33. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388-93.
34. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63-70.
35. The 2004 United States Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking. *N S W Public Health Bull*. 2004;15(5-6):107.
36. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(2):262-72.

37. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005;83(1):8-13.
38. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(1):35-40.
39. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J.* 2012;39(4):846-54.
40. Rasmussen T, Kober L, Pedersen JH, Dirksen A, Thomsen LH, Stender S, et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and subclinical coronary artery disease in long-term smokers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(12):1159-66.
41. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
42. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-80.
43. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1290-7.
44. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med.* 2002;41(3):181-5.
45. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic Activation in the Pathogenesis of Hypertension and Progression of Organ Damage. *Hypertension.* 1999;34(4):724-8.
46. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation.* 2005;29(1):23-32.
47. Tkac J, Man SF, Sin DD. Systemic consequences of COPD. *Thorax.* 2007;1(1):47-59.
48. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers--an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7(4):267-72.
49. Joo MJ, Au DH, Lee TA. Use of spirometry in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and efforts to improve quality of care. *Transl Res.* 2009;154(3):103-10.

50. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1391-401.
51. Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest*. 2004;126(3):766-73.
52. Balan KK, Critchley M. Is the dyspnea during adenosine cardiac stress test caused by bronchospasm? *Am Heart J*. 2001;142(1):142-5.
53. Thurnheer R, Laube I, Kaufmann PA, Stumpe KD, Stammberger U, Bloch KE, et al. Practicability and safety of dipyridamole cardiac imaging in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(8):812-7.
54. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Predictor of Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):756-9.
55. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):649-51.
56. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
57. Nikolaou K, Knez A, Rist C, Wintersperger BJ, Leber A, Johnson T, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):111-7.
58. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):404-11.
59. Hadamitzky M, Meyer T, Hein F, Bischoff B, Martinoff S, Schomig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 105(12):1746-51.
60. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(1):17-23.
61. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.

62. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):315-24.
63. Folsom AR, Evans GW, Carr JJ, Stillman AE. Association of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors with coronary artery calcification. *Angiology.* 2004;55(6):613-23.
64. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification: Observations From a Registry of 25,253 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1860-70.
65. Johnson KM, Dowe DA. The detection of any coronary calcium outperforms Framingham risk score as a first step in screening for coronary atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1235-43.
66. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation.* 2001;104(22):2679-84.
67. Shemesh J, Henschke CI, Farooqi A, Yip R, Yankelevitz DF, Shaham D, et al. Frequency of coronary artery calcification on low-dose computed tomography screening for lung cancer. *Clin Imaging.* 2006;30(3):181-5.
68. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1-e157.
69. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112(12):e154-235.
70. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93(3):580-6.

71. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
72. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
73. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(8):e50-3.
74. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, Carr JJ, Detrano R, Bluemke DA, et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(10):1175-83.
75. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
76. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol*. 2009;19(4):816-28.
77. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE, Jr., Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89(5):2015-25.
78. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
79. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046-51.
80. Colla CH, Sequist TD, Rosenthal MB, Schpero WL, Gottlieb DJ, Morden NE. Use of non-indicated cardiac testing in low-risk patients: Choosing Wisely. *BMJ Qual Saf*. 2015;24(2):149-53.
81. Roberts NJ, Smith SF, Partridge MR. Why is spirometry underused in the diagnosis of the breathless patient: a qualitative study. *BMC Pulm Med*. 2011;11:37.
82. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(4):396-401.

83. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):381-90.
84. Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax.* 2010;65(9):837-41.
85. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):760-5.
86. Santana AN, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med.* 2006;100(6):1100-4.
87. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC, McCarthy K, Stoller JK. The utility of spirometry in diagnosing pulmonary restriction. *Lung.* 2008;186(1):19-25.
88. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax.* 2010;65(6):499-504.
89. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(1):163-5.
90. Lizak MK, Zakliczynski M, Jarosz A, Zembala M, Kalarus Z. Restrictive pattern in spirometry as a predictor of poor survival in chronic heart failure patients on betaceptor-antagonist, with possible indications for heart transplantation. *Ann Transplant.* 2011;16(4):16-24.
91. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornholt JV, Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J.* 2005;25(4):618-25.
92. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ.* 1996;313(7059):711-5; discussion 5-6.
93. Strachan DP. Ventilatory function, height, and mortality among lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health.* 1992;46(1):66-70.