



**Fatores influenciadores das exacerbações de
DPOC
Inverno de 2022/2023**

Inês Margarida Rodrigues Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Dr. José Manuel Silva

Covilhã, março de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Inês Margarida Rodrigues Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41340 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 /03 /2024

A handwritten signature in black ink, reading 'Inês Pereira', is written over a horizontal line.

Dedicatória

À memória do meu pai.

Agradecimentos

Ao Dr. José Manuel Silva, meu orientador, por me ter aceite como sua orientanda, pelo tempo de que abdicou para me ajudar, por todos os ensinamentos e ajuda na realização desta dissertação. Ao Serviço de Pneumologia da ULS Guarda, por me terem recebido enquanto estudante e por terem auxiliado na recolha de dados deste projeto.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, e a todos os seus profissionais pelo seu contributo na minha formação e a todos os colegas e amigos que de alguma forma contribuíram para estes seis anos.

À minha mãe, por todo o apoio incansável, por ter sempre acreditado em mim, não só durante estes seis anos, mas durante todo o meu percurso académico, e por ter inculcido em mim os valores que me formam enquanto profissional, mas principalmente pessoa, por não me deixar desistir e esforçar-me sempre por melhorar.

Ao Afonso, por todo o apoio, compreensão, aconselhamento estatístico deste trabalho, e por ter estado sempre ao meu lado em todas as licenciaturas.

Aos meus amigos, por todo o seu apoio, companhia, e por terem sido sempre porto de abrigo ao longo destes anos.

À minha família, por todo o entusiasmo e incentivo, em particular ao meu padrinho José, pelo seu inesgotável apoio, durante todo o meu percurso académico.

Ao meu pai, e aos meus avós paternos, eternos pilares da minha vida, que seguramente estariam muito orgulhosos deste percurso.

Resumo

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, que constitui a terceira causa de morte a nível global, estimando-se que em Portugal afete cerca de 14,2% dos portugueses com mais de 40 anos. As exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) fazem parte da história natural da doença, e são responsáveis por um agravamento significativo do estado de saúde do doente, podendo ter efeitos prolongados a nível do estado de saúde, da probabilidade de hospitalização e de readmissão, da qualidade de vida e declínio da função pulmonar. De acordo com o Relatório GOLD 2023, os principais fatores de risco associados a EADPOC são história de EADPOC prévias, tabaco, inalação de fumo, poluição ambiental, infeções respiratórias, nível de obstrução das vias aéreas ou severidade dos sintomas da DPOC subjacente, eosinofilia periférica, e ainda outras comorbilidades como diabetes, insuficiência cardíaca e Doença do Refluxo Gastroesofágico. A determinação dos fatores de risco para exacerbações parece ser um elemento crucial para a otimização da gestão dos doentes, uma vez que as intervenções preventivas e terapêuticas devem ser adequadas e personalizadas individualmente. Há também um grande interesse em identificar os fatores clínicos que aumentam o risco de recorrências e readmissões hospitalares em doentes com DPOC, nomeadamente fatores de risco modificáveis e modificadores de resposta ao tratamento com implicações no prognóstico.

Objetivos: Avaliar a relação entre FEV₁, eosinofilia periférica, IMC e uso de CI e a frequência de exacerbações, número de internamentos, probabilidade de internamento, tempo de internamento e duração de internamentos em contexto de EADPOC. Perceber se existe relação entre a eosinofilia periférica e a carga tabágica dos doentes com EADPOC.

Materiais e Métodos: Numa primeira fase, foi realizado um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de doentes que recorreram ao SU da ULSG entre 1 de novembro de 2022 e 31 de março de 2023 com EADPOC, previamente diagnosticados com DPOC ou com episódio inaugural da doença. Os registos clínicos destes doentes foram consultados, nomeadamente os registos de SU, internamento e consulta externa, através do S. Clínico®. Foram colhidas as seguintes variáveis: género, idade, terapêutica inalatória no domicílio, OLD/VNI no domicílio, IMC, eosinofilia do sangue periférico, PCR, PFR, hábitos tabágicos, exposição ocupacional de risco respiratório, vacinas, comorbilidades, número de exacerbações, número de internamentos, e dias de internamento. Os doentes foram também alocados a

diferentes grupos quanto ao seu valor de FEV₁ de acordo com a classificação GOLD, eosinofilia periférica (<0,1x10⁹/L, entre 0,1 e 0,3x10⁹/L, e ≥0,31x10⁹/L), IMC, como tendo exacerbações infrequentes (1 exacerbação) ou exacerbações frequentes (≥2 exacerbações), e ainda, tendo tido ou não internamentos no período considerado. De seguida, considerando os valores de FEV₁, eosinofilia do sangue periférico e IMC como potenciais fatores influenciadores de EADPOC, procurámos perceber se há relação entre estas variáveis e a frequência de exacerbações e internamentos, bem como a duração dos últimos, utilizando para este efeito regressões lineares, logísticas, correlação de Pearson, correlação de Spearman e o teste do Qui quadrado. Por último, procurámos perceber se há relação entre o valor de UMAs e a contagem de eosinófilos do sangue periférico dos doentes da amostra, através de correlações de Pearson e Spearman.

Resultados: No presente estudo 65,0% dos doentes tiveram uma exacerbação, e 47,5% não tiveram nenhum internamento, sendo a duração média dos internamentos de 12,9 dias (desvio-padrão 7,5). Foi encontrada uma relação negativa estatisticamente significativa entre o número de eosinófilos dos doentes e o número de hospitalizações, probabilidade de hospitalização, e duração de hospitalização, quando considerando todos os doentes. Não foram encontradas relações estatisticamente significativa entre o FEV₁, IMC e uso de CI no domicílio e os outcomes analisados. Neste estudo, a obesidade não demonstrou ser um fator protetor para EADPOC e a sua severidade. Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a carga tabágica (em UMAs) e a eosinofilia Periférica (x10⁹/L) dos doentes.

Conclusões: O nosso estudo parece concordar com a bibliografia no que toca à influência da eosinofilia periférica nas EADPOC, não sendo possível retirar outras conclusões devido ao reduzido tamanho da amostra. Sugerimos a realização de uma análise mais alargada, para uma amostra mais representativa da realidade.

Palavras-chave

DPOC; Exacerbação Aguda; FEV₁; Eosinofilia; IMC; preditores;

Abstract

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable, and treatable disease, which is thought to be the third leading cause of death worldwide. It is estimated to affect around 14.2% of Portuguese individuals over the age of forty. Acute exacerbations of COPD (AECOPD) are part of the natural history of the disease and significantly worsen a patient's health status, leading to prolonged effects on health state, likelihood of hospitalization and readmission, quality of life, and decline in lung function. According to the GOLD Report 2023, the main risk factors associated with AECOPD include a history of previous AECOPD, smoking, exposure to smoke, environmental pollution, respiratory infections, degree of airway obstruction or severity of underlying COPD symptoms, blood eosinophilia, as well as other comorbidities such as diabetes, heart failure, and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Identifying risk factors for exacerbations appears to be a crucial element in optimizing patient management, as preventive and therapeutic interventions should be individually tailored and appropriate. There is also significant interest in identifying clinical factors that increase the risk of recurrence and hospital readmissions in COPD patients, particularly modifiable risk factors and treatment response modifiers.

Objectives: To assess the relation between FEV₁, blood eosinophils, BMI, and ICS use with the frequency of exacerbations, number of hospitalizations, likelihood of hospitalization, length of hospital stay and duration of hospitalizations in the context of AECOPD. To investigate if there is a relation between blood eosinophils and the smoking history (in pack-years of smoking) of AECOPD patients.

Materials and Methods: In the initial phase, an observational, longitudinal, retrospective study of patients who presented to the Emergency Department of the ULSG between November 1, 2022, and March 31, 2023, with AECOPD, previously diagnosed with COPD or experiencing the inaugural episode of the disease, was conducted. The clinical records of these patients were reviewed, including Emergency Department, hospitalization, and outpatient clinic records, accessed through the S. Clínico® system. The following variables were collected: gender, age, outpatient inhalation therapy, long-Term oxygen therapy/non-invasive ventilation (LTOT/NIV), body Mass Index (BMI), blood eosinophils, C-reactive protein (CRP), pulmonary function tests (PFTs), smoking history, occupational exposure, vaccinations, comorbidities, number of exacerbations, number of hospitalizations, and length of hospital stay. Patients were also categorized into different groups based on their FEV₁ value according to the GOLD classification, blood eosinophils (<0,1x10⁹/L, between 0,1

and $0,3 \times 10^9/L$, and $\geq 0,31 \times 10^9/L$), BMI, as having infrequent exacerbations (1 exacerbation) or frequent exacerbations (≥ 2 exacerbations), and as having had or not had hospitalizations during the considered period. Next, considering FEV₁, blood eosinophil count, and BMI as potential Influencing Factors of AECOPD, we sought to understand the relation between these variables and the frequency of exacerbations and hospitalizations, as well as the duration of the latter, using linear and logistic regressions, Pearson correlation, Spearman correlation, and Chi-square test. Lastly, we aimed to understand the relation between the values of smoking pack-years and the blood eosinophil count of the patients in the sample, through Pearson and Spearman correlations.

Results: In this study, 65,0% of patients presented one exacerbation, and 47,5% didn't have any hospitalization during the time period considered, with an average length of hospital stay being 12,9 days (standard deviation 7.5). A statistically significant negative relation between the number of eosinophils in patients and the number of hospitalizations, likelihood of hospitalization, and length of hospital stay when considering all patients was found. No statistically significant relations were found between FEV₁, BMI, and outpatient ICS use and the analyzed outcomes. In our study, obesity did not demonstrate to be a protective factor for AECOPD and its severity. In our sample, no statistically significant relation was found between smoking history (in pack-years) and blood eosinophils.

Conclusions: Our findings seem to support current evidence regarding the influence of eosinophilia on AECOPD, with higher values being associated with a better treatment response, resulting in a reduced need for hospitalization. However, due to the small sample size, we are unable to draw further conclusions. We suggest that a more extensive analysis be conducted with a larger and more representative sample to better understand these relations.

Keywords:

COPD, Acute Exacerbations of COPD; FEV₁; Eosinophilia; ICS; BMI; smoking; predictors.

Índice

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Introdução | 1 |
| 1.1 | Objetivos do trabalho | 3 |
| 2. | Materiais e Métodos | 5 |
| 2.1. | Desenho do estudo e critérios de seleção de doentes | 5 |
| 2.2. | Recolha e tratamento dos dados | 6 |
| 3. | Resultados | 7 |
| 3.1. | Análise Descritiva dos potenciais Fatores Influenciadores | 7 |
| 3.1.1. | Género | 7 |
| 3.1.2. | Idade | 7 |
| 3.1.3. | Terapêutica médica habitual no domicílio | 7 |
| 3.1.4. | OLD/VNI no domicílio | 8 |
| 3.1.5. | IMC | 9 |
| 3.1.6. | Eosinofilia periférica | 9 |
| 3.1.7. | PCR | 10 |
| 3.1.8. | PFR | 10 |
| 3.1.9. | Hábitos tabágicos | 11 |
| 3.1.10. | Exposição ocupacional de risco respiratório | 11 |
| 3.1.11. | Vacinas | 12 |
| 3.1.12. | Comorbilidades | 12 |
| 3.2. | Análise Descritiva dos Outcomes | 13 |
| 3.2.1. | Número de exacerbações | 13 |
| 3.2.2. | Número de internamentos | 13 |
| 3.2.3. | Dias de internamento (considerando todos os doentes) | 13 |
| 3.2.4. | Dias de internamento (excluindo os doentes que não estiveram internados) | 14 |
| 3.3. | Análise Inferencial | 15 |
| 3.3.1. | Fatores influenciadores e a Frequência de exacerbações | 15 |
| 3.3.2. | Fatores influenciadores e a Probabilidade de internamento | 16 |
| 3.3.3. | Fatores influenciadores e o Tempo de internamento | 18 |
| 3.3.4. | Relação entre UMAs e Eosinofilia periférica | 19 |
| 4. | Discussão | 21 |
| 4.1. | FEV1 | 21 |
| 4.2. | Eosinófilos | 21 |

| | |
|--|----|
| 4.3. CI | 23 |
| 4.4. IMC | 23 |
| 4.5. UMAs e Eosinófilos | 24 |
| 4.6. Limitações do estudo | 25 |
| 5. Conclusões | 27 |
| 6. Bibliografia | 29 |
| 7. Apêndices | 31 |
| Apêndice 1 — Terapêutica de resgate | 31 |
| Apêndice 2 — FVC | 31 |
| Apêndice 3 — UMAs | 31 |
| Apêndice 4 — Dias de internamento | 31 |
| 8. Anexos | 33 |
| Anexo 1 — Parecer da Comissão de Ética | 33 |

Lista de Figuras

Figura 1 — Associação entre UMAs e Eosinofilia periférica ($\times 10^9/L$)

Lista de Tabelas

- Tabela 1 – Obstrução ao Fluxo Expiratório de acordo com GOLD 2023
- Tabela 2 – Género da amostra
- Tabela 3 – Idade (em anos) da amostra
- Tabela 4 – Terapêutica médica habitual no domicílio
- Tabela 5 – Terapêutica inalatória habitual no domicílio
- Tabela 6 – OLD/VNI no domicílio
- Tabela 7 – Índice de Massa Corporal
- Tabela 8 – Eosinófilos ($\times 10^9/L$)
- Tabela 9 – Eosinofilia periférica
- Tabela 10 – Proteína C reativa (mg/dl)
- Tabela 11 – FEV₁ (%)
- Tabela 12 – FEV₁ da amostra de acordo com GOLD 2023
- Tabela 13 – Hábitos tabágicos
- Tabela 14 – UMAs
- Tabela 15 – Risco respiratório quanto à exposição ocupacional
- Tabela 16 – Vacinas
- Tabela 17 – Comorbilidades frequentes
- Tabela 18 – Número de exacerbações
- Tabela 19 – Número de internamentos
- Tabela 20 – Dias de internamento entre 01/11/22 e 31/03/23
- Tabela 21 – Dias de internamento entre 01/11/22 e 31/03/23 (excluindo os doentes que não estiveram internados)
- Tabela 22 – Relação entre Fatores influenciadores e Frequência de exacerbações
- Tabela 23 – Relação entre Fatores influenciadores e Internamentos
- Tabela 24 – Variáveis relativas ao Tempo de internamento
- Tabela 25 – Relação entre Fatores influenciadores e Tempo de internamento
- Tabela 26 – Correlação entre UMAs e Eosinofilia periférica ($\times 10^9/L$)

Lista de Acrónimos

| | |
|--------|---|
| ACO | Síndrome de sobreposição Asma-DPOC |
| CI | Corticoide inalado |
| DM | Diabetes <i>Mellitus</i> |
| DPOC | Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica |
| EADPOC | Exacerbação aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica |
| FEV1 | Volume Expiratório Forçado em 1 segundo |
| HSM | Hospital Sousa Martins |
| HTA | Hipertensão arterial |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| LABA | Agonistas seletivos dos recetores β 2-adrenérgicos de longa duração |
| LAMA | Antagonistas muscarínicos de longa duração |
| MCDTs | Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PCR | Proteína C reativa |
| PFR | Provas Funcionais Respiratórias |
| RSE | Registo de Saúde Eletrónico |
| SABA | Agonistas seletivos dos recetores β 2-adrenérgicos de curta duração |
| SAMA | Antagonistas muscarínicos de curta duração |
| SEPAG | Serviço de Estudos, Planeamento e Apoio à Gestão |
| SU | Serviço de Urgência |
| SUB | Serviço de Urgência Básica |
| TE | Tromboembolismo |
| ULS | Unidade Local de Saúde |
| ULSG | Unidade Local de Saúde da Guarda |
| UMAs | Unidades maço-ano |
| VA | Via aérea |

1. Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, que constitui a terceira causa de morte a nível global (1–3). Estima-se que em Portugal afete cerca de 14,2% dos portugueses com mais de 40 anos (4,5).

O relatório GOLD de 2023 define a DPOC como uma doença pulmonar caracterizada por sintomas respiratórios crónicos (dispneia, tosse, produção de expectoração e/ou exacerbações) devido a anomalias das vias aéreas (bronquite, bronquiolite) e/ou alvéolos (enfisema) que causam obstrução persistente, muitas vezes progressiva, do fluxo aéreo. (3) Em conjunto com os sinais e sintomas do doente, uma obstrução não totalmente reversível ao fluxo aéreo comprovada em espirometria ($FEV_1/FVC < 0,7$, após broncodilatação) comprova o diagnóstico. (3) Os doentes que apresentam lesões estruturais (como enfisema), e/ou fisiológicas (como “*air trapping*”, hiperinsuflação, diminuição da DLCO e/ou rápido declínio da FEV_1) são designados como tendo “Pré-DPOC”; e nos doentes que têm um rácio FEV_1/FVC normal, mas achados anormais na espirometria, consideramos o termo “PRISm” (Preserved Ratio Impaired Spirometry), sendo que ambos têm risco aumentado de vir a desenvolver obstrução do fluxo aéreo com o tempo. (3)

As exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) fazem parte da história natural da doença e são responsáveis por um agravamento significativo do estado de saúde do doente. A revisão de 2023 dos critérios GOLD vem pela primeira vez propor uma definição clara de EADPOC (3): Uma EADPOC é definida como um evento caracterizado por dispneia e/ou tosse e expectoração que agrava num período inferior a 14 dias, que podem ser acompanhadas por taquipneia e/ou taquicardia e estão frequentemente associadas a um aumento da inflamação local e sistémica causada por infeções das vias respiratórias, poluição, ou outros insultos aos pulmões (3,6). Os doentes com DPOC podem ser classificados com tendo exacerbações infrequentes, se tiverem no máximo uma exacerbação por ano, e como tendo exacerbações frequentes, se tiverem duas ou mais exacerbações por ano (3). No caso de um doente que tenha uma exacerbação grave ou muito grave, com necessidade hospitalização, este deve ser reclassificado como tendo exacerbações frequentes, uma vez que esta se associa a pior prognóstico e mortalidade mais elevada (7,8).

A associação estreita entre agravamento da dispneia e EADPOC representa um desafio na correta identificação, diagnóstico e gestão do doente com EADPOC, uma vez que a exacerbação de outras patologias respiratórias e não respiratórias (como insuficiência cardíaca ou TE) podem desencadear estes quadros. Alguns autores

sugerem por isso a necessidade de aprimorar a definição de EADPOC usando parâmetros mais objetivos como valores de hemograma e PCR. (6,9)

Este agravamento da função respiratória pode comprometer a longo prazo o estado de saúde, a probabilidade de hospitalização e de readmissão, a qualidade de vida e declínio da função pulmonar, não sendo, no entanto, consensual que as EADPOC provoquem um declínio irreversível da função pulmonar (10–12). As EADPOC representam também a maior parte dos custos associados à doença e morbidade e mortalidade significativas (10,11,13–15). Globalmente, estima-se que a carga de doença da DPOC continue a aumentar nas próximas décadas, não só devido ao envelhecimento da população, mas devido à exposição continuada aos fatores de risco, como o tabaco e a poluição ambiental. (1,9)

A patogênese das EADPOC é complexa, e não totalmente explicada, sendo os principais fatores desencadeantes infecções respiratórias virais ou bacterianas, podendo também estar associados fatores ambientais como a baixa qualidade do ar e temperaturas elevadas (2,12). O principal fator de risco associado a EADPOC é a história de EADPOC prévias, sendo alguns doentes suscetíveis a exacerbações frequentes (1,10,11). São também fatores de risco tabaco, inalação de fumo, poluição ambiental, infecções respiratórias, nível de obstrução das vias aéreas ou severidade dos sintomas da DPOC subjacente, eosinofilia periférica, baixo peso, e ainda outras comorbidades como diabetes, insuficiência cardíaca e Doença do Refluxo Gastroesofágico (1,8,10,11,16,17).

Os Critérios GOLD categorizam a obstrução do fluxo aéreo e a sua gravidade em doentes com DPOC de acordo com o valor de FEV₁ obtido em espirometria (Tabela 1).

Tabela 1 — Obstrução ao Fluxo Expiratório de acordo com GOLD 2023

| | | |
|--------|-------------|------------------------------------|
| GOLD 1 | Ligeira | FEV ₁ ≥80% do previsto |
| GOLD 2 | Moderada | 50-79% do previsto |
| GOLD 3 | Grave | 30-49% do previsto |
| GOLD 4 | Muito grave | FEV ₁ < 30% do previsto |

Estudos indicam que o declínio do Fev₁, e conseqüente aumento da gravidade da doença, está associado a um aumento do número de exacerbações e da gravidade destas, não podendo, no entanto, ser utilizado, isoladamente, como fator preditor de exacerbações ou mortalidade. (8,11,18).

Existe também evidência de que a obstrução do fluxo aéreo se associa a uma resposta inflamatória anormal, não estando a doença limitada aos pulmões, mas sim tendo efeito sistêmico, uma vez que os marcadores inflamatórios sanguíneos revelam inflamação sistêmica em períodos de EADPOC. (8)

A relação entre eosinofilia das vias aéreas e EADPOC tem vindo a ser alvo de grande interesse nos últimos anos, uma vez que se pensa que possa ser um fator de risco modificável com implicações no prognóstico. Esquemas terapêuticos com o objetivo adicional de reduzir a inflamação das VA eosinofílicas em doentes com DPOC, com SABA e corticoesteroides orais parecem estar associados a uma redução do número subsequente de EADPOCs, sugerindo que este seja um fenótipo clínico distinto, pelo que parece ser importante a distinção entre DPOC eosinofílica e não eosinofílica. (19) Parece existir evidência, contudo, de que a qualidade e o estado de ativação dos eosinófilos possam ser mais importantes do que a contagem absoluta destes no contexto da resposta inflamatória. (19) É, contudo, controverso na literatura atual se a eosinofilia periférica se encontra associada a exacerbações recorrentes, uma vez que os estudos realizados nesse sentido têm resultados díspares, não podendo ser desprezado o facto de que vários fatores como a atopia, comorbilidades, etc., possam agir como fatores confundidores da produção de eosinófilos (19). O valor de eosinofilia periférica parece ser um biomarcador de prognóstico importante do declínio de FEV₁, quando não existe o efeito confundidor do uso de CI. (3)

Alguns estudos sugerem que os corticoesteroides podem ter menos eficácia no tratamento do EADPOC em doentes com valores de eosinófilos mais baixos, sendo que outros apontam que o uso do valor de eosinofilia periférica como preditor de resposta à corticoterapia tem mais relevância para ex-fumadores. (7,19)

Alguns autores referem que o valor de eosinófilos diminui com o uso habitual de CI, não sendo, no entanto, estes achados consensuais. Outros fatores que levam à diminuição dos eosinófilos no sangue periférico são atopia, comorbilidades, medicações ou infeções. (19) Sabe-se, no entanto, que um aumento da eosinofilia após tratamento com CI está relacionado com pior prognóstico. Assim, é necessária investigação adicional no sentido de perceber a relação entre eosinofilia e uso de CI.

A longo prazo, a terapêutica habitual inalatória parece assumir um papel preponderante na prevenção de EADPOC. A broncodilatação dupla reduz o número de exacerbações, mas em doentes com exacerbações frequentes (e/ou hospitalizações no ano anterior) deverá ser considerada terapêutica tripla com CI, especialmente se os doentes apresentarem valores elevados de eosinófilos. (3,14)

1.1. Objetivos do trabalho

A determinação dos fatores de risco para exacerbações parece ser um elemento crucial para a otimização da gestão dos doentes, uma vez que as intervenções preventivas e terapêuticas devem ser adequadas e personalizadas individualmente (10). Há também um grande interesse em identificar os fatores clínicos que aumentam o

risco de recorrências e readmissões hospitalares em doentes com DPOC, dado o grande impacto que estas têm, quer a nível de progressão da doença, quer em custos económicos (10,11,13–15).

O presente estudo procurou perceber padrões nos doentes que recorreram ao SU da ULSG no inverno de 2022/2023 com EADPOC. Para tal, realizámos uma análise descritiva dos doentes da amostra relativamente ao género, idade, terapêutica inalatória no domicílio, OLD/VNI no domicílio, IMC, eosinofilia do sangue periférico, PCR, PFR, hábitos tabágicos, exposição ocupacional de risco respiratório, vacinas, comorbilidades, número de exacerbações, número de internamentos, e dias de internamento. De seguida, considerando os valores de FEV₁, eosinofilia do sangue periférico e IMC como potenciais fatores influenciadores de EADPOC, procurámos perceber se a relação entre estas variáveis e a frequência de exacerbações e internamentos, bem como a duração dos últimos. Por último, procurámos perceber qual a relação entre o valor de UMAs e a contagem de eosinófilos do sangue periférico dos doentes da amostra.

2. Materiais e Métodos

2.1. Desenho do estudo e critérios de seleção de doentes

O presente trabalho foi desenhado como um estudo de coorte observacional retrospectivo e analítico, sendo os dados referentes ao período entre 1 de novembro de 2022 e 31 de março de 2023.

Os doentes a integrar a amostra foram escolhidos através de uma amostra oportunista de doentes da consulta externa do Serviço de Pneumologia do HSM com diagnóstico de DPOC, e através da consulta de uma lista de registos fornecida pelo SEPAG, com a listagem de doentes saídos do SU entre 01/11/2022 e 31/03/2023, com os diagnósticos J410 (Bronquite Crónica simples), J411 (Bronquite Crónica mucopurulenta), J418 (Bronquite Crónica mista simples e mucopurulenta) e J42 (Traqueíte crónica), perfazendo 120 episódios de SU.

Foram considerados os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de DPOC estabelecido com base em critérios espirométricos, antes ou após o período considerado para o estudo;
- Recurso ao SU da ULSG (incluindo SU do HSM, SUB—Seia e SUB— Vila Nova de Foz Côa) por EADPOC entre 1 de novembro de 2022 e 31 de março de 2023;

Critérios de exclusão:

- Presença de comorbilidade de base que possa explicar melhor a sintomatologia respiratória aguda do que a DPOC;
- EADPOC ocorridas fora do período considerado.

Tendo em conta os critérios supramencionados, foram excluídos 71 doentes por não apresentarem nenhuma EADPOC no período considerado e 1 doente com neoplasia do pulmão em estadio terminal, uma vez que através da consulta dos registos clínicos foi possível concluir que os sintomas que levaram à ida ao SU se deveriam, com maior probabilidade, à evolução da sua doença oncológica. Assim, depois de aplicados os critérios de exclusão, permaneceram no estudo 40 doentes, constituindo estes a amostra do presente estudo.

Devemos ressaltar que, para os doentes incluídos na amostra, apenas foram consideradas as EADPOC e internamentos ocorridos entre 1 de novembro de 2022 e 31 de março 2023, podendo estes doentes ter tido outras exacerbações nos seis meses antes e após o período indicado, que não foram analisadas.

2.2. Recolha e tratamento dos dados

Para obtenção da informação necessária, foram consideradas os registos de diários de consulta de Pneumologia, diários de episódios de urgência e diários de internamento no Serviço de Pneumologia, bem como resultados de MCDTs, através do programa SClínico®. Para a recolha de dados relativamente à vacinação dos doentes, os dados presentes no SClínico® foram complementados com recurso ao RSE.

Devemos salientar que o estudo teve início após parecer favorável por parte da Comissão de Ética para a Saúde da ULS Guarda, E. P. E. e aprovação pelo conselho de administração.

Aquando da sua recolha, todos os dados foram registados informaticamente no programa SPSS® versão 28.0.1.1.

De forma a assegurar a confidencialidade dos dados, a cada doente constituinte da amostra foi atribuído um número de (1 a 40), tendo a numeração sido atribuída por ordem cronológica da consulta dos registos clínicos. Os dados aqui apresentados foram recolhidos entre 10 de outubro e 12 de dezembro de 2023.

Foram listas as seguintes variáveis: género, idade (à data da primeira exacerbação considerada), número de exacerbações, número de internamentos (relativos às EADPOC consideradas), total de dias de internamento, terapêutica médica habitual no domicílio (incluindo CI, LABA, LAMA, SABA, SAMA, Xantinas), OLD e VNI no domicílio, IMC, eosinofilia periférica, PCR, PFR (incluindo FEV₁, FVC e RV), hábitos tabágicos (incluindo UMAs), exposição ocupacional de risco respiratório e vacinação contra gripe sazonal, SARS-CoV-2 e Doença Pneumocócica.

3. Resultados

3.1. Análise Descritiva dos potenciais Fatores

Influenciadores

3.1.1. Género

Em relação ao género dos participantes da amostra, 8 doentes são do sexo feminino, o que corresponde a 20% da amostra, e 32 doentes do sexo masculino, o que corresponde a 80% da amostra. Há, portanto, um grande predomínio de doentes do sexo masculino.

Tabela 2 – Género da amostra

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|-----------|---------------|-------------------|
| Feminino | 8 | 20 |
| Masculino | 32 | 80 |
| Total | 40 | 100 |

3.1.2. Idade

No que toca à idade, o doente mais jovem da amostra tinha, à data da primeira EADPOC considerada 50 anos, e o mais velho 94, sendo a idade média dos doentes 75,57 anos e a mediana 78,00, de acordo com o representado na Tabela 3.

Tabela 3 – Idade (em anos) da amostra

| | N | Mín | 1ºQuartil | Média | Desvio-padrão | Mediana | 3ºQuartil | Máximo |
|-------|----|-----|-----------|-------|---------------|---------|-----------|--------|
| Idade | 40 | 50 | 66,25 | 75,58 | 11,81 | 78,00 | 85,00 | 94 |

3.1.3. Terapêutica médica habitual no domicílio

A tabela abaixo apresentada (Tabela 4) resume a terapêutica médica habitual no domicílio para a DPOC. Podemos constatar que 5 doentes (12,5%) não realizavam qualquer tipo terapêutica medicamentosa, o que se deve ao facto de as exacerbações consideradas no estudo serem episódios inaugurais da sua DPOC, não estando por isso os doentes medicados, até então. Podemos também verificar que as classes farmacológicas mais frequentes na amostra são LABA, prescritos em 33 (82,5%) dos doentes, LAMA em 28 (70,0%) dos doentes e CI em 24 (60,0%) dos doentes. No que toca a broncodilatadores, 1 dos doentes (2,5%) faz também SAMA habitualmente, e 5 dos doentes (12,5%) têm prescrita terapêutica de resgate, mais detalhada na Tabela A, que consta dos apêndices. Podemos ainda verificar que 15 (37,5%) dos doentes realizam

terapêutica habitual com xantinas (14 com Aminofilina e 1 com Teofilina), embora não sejam fármacos atualmente recomendados como terapêutica inicial para DPOC.

Tabela 4 – Terapêutica médica habitual no domicílio

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|---------------|---------------|-------------------|
| Sem Tx diário | 5 | 12,5 |
| CI | 24 | 60,0 |
| LABA | 33 | 82,5 |
| LAMA | 28 | 70,0 |
| SAMA | 1 | 2,5 |
| Tx de resgate | 5 | 12,5 |
| Xantinas | 15 | 37,5 |

Os esquemas de terapêutica inalatória habitual no domicílio efetuada pelos doentes da amostra podem ser consultados na Tabela 5. Verifica-se que 19 doentes (47,5%) efetuavam, à data da primeira exacerbação considerada, terapêutica tripla e que o esquema mais frequente correspondia a ICS+LABA+LAMA, cumprido por 18 doentes (45,0%). Podemos também verificar que 3 dos doentes (7,5%) utilizavam 1 broncodilatador (LABA ou LAMA), 8 dos doentes (20,0%) utilizavam a combinação LABA+LAMA, e 5 doentes (12,5%) utilizavam uma combinação CI+LABA.

Tabela 5 – Terapêutica inalatória habitual no domicílio

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|--------------|---------------|-------------------|
| Sem Tx | 5 | 12,5 |
| LABA | 1 | 2,5 |
| LAMA | 2 | 5,0 |
| LABA+LAMA | 8 | 20,0 |
| CI+LABA | 5 | 12,5 |
| CI+LABA+LAMA | 18 | 45,0 |
| CI+LABA+SAMA | 1 | 2,5 |
| Total | 40 | 100,0 |
| CI | | |
| Sim | 24 | 60,0 |
| Não | 16 | 40,0 |
| Total | 40 | 100,0 |

3.1.4. OLD/VNI no domicílio

No que toca a terapêutica no domicílio com oxigénio de longa duração ou ventilação não invasiva, podemos verificar, de acordo com a tabela abaixo indicada, que a maioria dos doentes (72,5%) não fazia nenhuma destas terapêuticas, 7 doentes (17,5%) faziam apenas OLD, 2 doentes (5,0%) apenas VNI, e 2 doentes (5,0%) faziam OLD e VNI diariamente no domicílio.

Tabela 6 – OLD/VNI no domicílio

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|--|---------------|-------------------|
|--|---------------|-------------------|

| | | |
|----------------|----|-------|
| Sem OLD ou VNI | 29 | 72,5 |
| Só OLD | 7 | 17,5 |
| Só VNI | 2 | 5,0 |
| OLD e VNI | 2 | 5,0 |
| Total | 40 | 100,0 |

3.1.5. IMC

Para análise do IMC, os valores considerados foram obtidos através dos registos de consulta, quando disponíveis, ou, na sua maioria, dos valores que constavam das Provas Funcionais Respiratórias disponíveis mais recentes. Embora alguns registos apresentassem menção a doentes muito emagrecidos, dada a falta de um valor concreto, esses casos não foram considerados. Foi assim possível obter um valor de IMC para 32 dos 40 participantes da amostra. Os valores foram posteriormente categorizados como “Baixo Peso” se $IMC < 18,5$, “Peso Normal” se IMC compreendido entre 18,5 e 24,9, “Excesso de Peso” se IMC maior que 25,0 e inferior a 29,9, e “Obesidade” para valores de IMC superiores a 30,0.

Tabela 7 – Índice de Massa Corporal

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|-----------------|---------------|-------------------|
| Baixo Peso | 1 | 2,5 |
| Peso Normal | 13 | 32,5 |
| Excesso de Peso | 9 | 22,5 |
| Obesidade | 9 | 22,5 |
| Sem informação | 8 | 20,0 |
| Total | 40 | 100,0 |

3.1.6. Eosinofilia periférica

Para análise da eosinofilia periférica, os valores considerados foram obtidos através de análises realizadas no SU ou dos valores mais recentes constantes do registo de consulta. Os valores podem ser consultados na Tabela 8.

Tabela 8 – Eosinófilos ($\times 10^9/L$)

| | Mín | 1ºQuartil | Mediana | Média | 3ºQuartil | Desvio-padrão | Máximo | NAs |
|---------------------------------|------|-----------|---------|--------|-----------|---------------|--------|-----|
| Eosinófilos ($\times 10^9/L$) | 0,00 | 0,0175 | 0,0500 | 0,1008 | 0,1325 | 0,14289 | 0,64 | 2 |

Para análise da eosinofilia periférica, os valores considerados foram obtidos através de análises realizadas no SU ou dos valores mais recentes constantes do registo de consulta. Os doentes foram divididos em 3 categorias: “Baixo” para valores inferiores a $0,1 \times 10^9/L$, “Normal” para valores entre $0,1 \times 10^9/L$ e $0,3 \times 10^9/L$ e “Alto” para valores superiores ou iguais a $0,3 \times 10^9/L$. Não foi possível obter valores para 2 doentes, ou seja, 5% da amostra. Verificámos então que 25 doentes (62,5%) se encontravam no

grupo de valores “Baixo”, 10 doentes no grupo “Normal” (10%), e 3 doentes no grupo alto (5%).

Tabela 9 – Eosinofilia periférica

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|----------------|---------------|-------------------|
| Baixo | 25 | 62,5 |
| Normal | 10 | 25,0 |
| Alto | 3 | 7,5 |
| Sem informação | 2 | 5,0 |
| Total | 40 | 100,0 |

3.1.7. PCR

Os valores de Proteína C reativa considerados foram obtidos com base no valor de análises realizadas na ULSG, e foram agrupados em cinco grupos, conforme indicado na Tabela 10. Podemos verificar que 47,5% apresentavam PCR inferior a 5 mg/dl.

Tabela 10 – Proteína C reativa (mg/dl)

| (mg/dl) | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|----------------|---------------|-------------------|
| <5 | 19 | 47,5 |
| 5-10 | 5 | 12,5 |
| 10-20 | 8 | 20,0 |
| 20-30 | 3 | 7,5 |
| >30 | 2 | 5,0 |
| Sem informação | 3 | 7,5 |
| Total | 40 | 100,0 |

3.1.8. PFR

A Tabela 11 apresenta a análise relativa aos valores de FEV1 resultantes das PFR da amostra.

Tabela 11 – FEV1

| | Mín | 1ºQuartil | Mediana | Média | Desvio-padrão | 3ºQuartil | Máximo | NAs |
|------|------|-----------|---------|-------|---------------|-----------|--------|-----|
| FEV1 | 25,7 | 40,45 | 52,68 | 55,19 | 23,22 | 64,15 | 133,5 | 8 |

O resultado do FEV1 das provas funcionais respiratórias foi também transformado numa variável categórica (Tabela 12), de acordo com a classificação descrita nos critérios GOLD de 2023, como descrito na introdução (3).

Tabela 12 – FEV1 da amostra de acordo com GOLD 2023

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|----------------|---------------|-------------------|
| GOLD 1 | 3 | 7,5 |
| GOLD 2 | 15 | 37,5 |
| GOLD 3 | 10 | 25,0 |
| GOLD 4 | 4 | 10,0 |
| Sem informação | 8 | 20,0 |
| Total | 40 | 100,0 |

Foram também recolhidos mais dados relativos aos valores de FVC, que podem ser encontrados na Tabela B nos apêndices.

3.1.9. Hábitos tabágicos

Os dados relativamente aos hábitos tabágicos dos doentes podem ser encontrados na Tabela 13. Foi possível aferir informação sobre 32 (80,0%) dos doentes, sendo que salientamos que destes, apenas 1 doente (2,5% da amostra) não tinha história de tabagismo ou exposição prolongada a fumo passivo ou lareira aberta no domicílio.

Tabela 13 – Hábitos tabágicos

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|
| Nunca fumou | 1 | 2,5 |
| Fumador | 11 | 27,5 |
| Ex-fumador | 17 | 42,5 |
| Fumador passivo/Exposição a lareira | 3 | 7,5 |
| Sem informação | 8 | 20,0 |
| Total | 40 | 100,0 |

Os valores referentes à carga tabágica (em UMAs) da amostra podem ser consultados na Tabela 14, e mais pormenorizadamente na Tabela C, que consta dos Apêndices. A média da amostra obtida foi 52,0 UMAs.

Tabela 14 – UMAs

| | Mín | 1ºQuartil | Mediana | Média | 3ºQuartil | Máximo | NAs |
|------|-----|-----------|---------|-------|-----------|--------|-----|
| UMAs | 0,0 | 37,0 | 49,0 | 52,0 | 77,5 | 120,0 | 14 |

3.1.10. Exposição ocupacional de risco respiratório

Em relação à exposição ocupacional dos doentes, foi possível aferir o risco respiratório em 20 destes doentes (50,0%), como é possível verificar na Tabela 15.

Tabela 15 – Risco respiratório quanto à exposição ocupacional

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|----------------|---------------|-------------------|
| Sim | 9 | 22,5 |
| Não | 11 | 27,5 |
| Sem informação | 20 | 50,0 |
| Total | 40 | 100 |

3.1.11. Vacinas¹

No que toca à vacinação (conforme consta da Tabela 16) contra a gripe, foi possível apurar o estado de vacinal de 37 dos doentes, encontrando-se 26 (65,0% da amostra) vacinados no último ano e 11 (7,5% da amostra) não vacinados. Em relação à vacina SARS-Cov-2, foi possível obter dados sobre 39 dos doentes, sendo que 35 (87,5% da amostra) tinham pelo menos 3 doses e 2 doentes (5,0% da amostra) não tinham nenhuma dose. Finalmente, em relação à Doença Pneumocócica, foi possível aferir o estado vacinal de 35 dos doentes, tendo 19 destes (47,5% da amostra) pelo menos uma dose e 16 doentes (40,0% nenhuma dose). Podemos assim considerar que a maioria dos doentes incluídos no estudo cumpriam a vacinação preconizada contra infeções respiratórias.

Tabela 16 – Vacinas

| | Gripe Sazonal | | SARS-Cov-2 | | D. Pneumocócica | |
|----------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
| Sim | 26 | 65,0 | 35 | 87,5 | 19 | 47,5 |
| Não | 11 | 27,5 | 4 | 10,0 | 16 | 40,0 |
| Sem informação | 3 | 7,5 | 1 | 2,5 | 5 | 12,5 |
| Total | 40 | 100,0 | 40 | 100,0 | 40 | 100,0 |

3.1.12. Comorbilidades

Finalmente, no que toca às comorbilidades, considerámos o diagnóstico concomitante de Asma, e das três comorbilidades mais frequentemente observadas no processo clínico dos doentes, HTA, Dislipidemia e DM. Como mostra a Tabela 17, 25 dos doentes (62,5%) tinham sido previamente diagnosticados com HTA, 8 dos doentes (20,0%) com Dislipidemia, 7 dos doentes (17,5%) com DM, e 6 dos doentes (15,0%) apresentavam também à altura da primeira vinda ao SU o diagnóstico de Asma, e consequentemente ACO.

Tabela 17 – Comorbilidades frequentes

| | HTA | | Dislipidemia | | DM | | Asma | |
|-------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
| Sim | 25 | 62,5 | 8 | 20,0 | 7 | 17,5 | 6 | 15,0 |
| Não | 15 | 37,5 | 32 | 80,0 | 33 | 82,5 | 34 | 85,0 |
| Total | 40 | 100,0 | 40 | 100,0 | 40 | 100,0 | 40 | 100,0 |

¹ Foram considerados como “Sim” os doentes vacinados contra a gripe sazonal no ano anterior à data da primeira exacerbação, os doentes com 3 ou mais doses de vacina contra SARS-CoV-2 e os doentes com 1 ou mais doses de vacina contra doença Pneumocócica, respetivamente.

3.2. Análise Descritiva dos *Outcomes*

3.2.1. Número de exacerbações

Em relação ao número de exacerbações no período considerado, 26 doentes (o valor mínimo), ou seja 65,05% da amostra tiveram uma exacerbação, 7 doentes (17,5%) tiveram duas exacerbações, 7 doentes (17,5%) tiveram 3 ou mais exacerbações. Devemos ressaltar que alguns doentes apresentaram mais exacerbações no último semestre de 2022/primeiro semestre de 2023, mas fora do período considerado (1 de novembro a 31 de março), pelo que estas não foram consideradas. É de notar que, para o período considerado, a maioria dos doentes (65%), apenas teve uma exacerbação que levou à necessidade de recorrer ao SU. O valor médio de exacerbações foi de 1,57, com desvio padrão de 0,903.

Tabela 18 – Número de Exacerbações

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|-------|---------------|-------------------|
| 1 | 26 | 65,0 |
| 2 | 7 | 17,5 |
| ≥3 | 7 | 17,5 |
| Total | 40 | 100 |

3.2.2. Número de internamentos

Verificámos que 19 (47,5%) dos doentes da amostra não tiveram necessidade de nenhum internamento no decurso da sua vinda ao SU no período considerado, 19 (47,5%) tiveram 1 episódio de internamento, 1 doente (2,5%) teve dois internamentos e 1 doente (2,5%) teve 3 internamentos em consequência das suas exacerbações, o valor máximo da amostra. A média foi de 0,6 internamentos por doente e o desvio padrão de 0,672.

Tabela 19 – Número de Internamentos

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|-------|---------------|-------------------|
| 0 | 19 | 47,5 |
| 1 | 19 | 47,5 |
| 2 | 1 | 2,5 |
| 3 | 1 | 2,5 |
| Total | 40 | 100,0 |

3.2.3. Dias de internamento (considerando todos os doentes)

Foi também analisado o número de dias total de internamento de cada doente por EADPOC entre os dias 1 de novembro de 2022 e 31 de março de 2023, estando os resultados expressos na Tabela 20, sendo que, como referido anteriormente, 47,5% dos doentes não teve nenhum internamento. Excluindo 0, no caso dos 19 doentes que não tiveram nenhum internamento, o valor mais frequente foi 6 dias, para 3 doentes (7,5%

da amostra). A distribuição completa de dias de internamento pode ser consultada nos Apêndices em Tabela D.

Tabela 20 – Dias de internamento entre 01/11/22 e 31/03/23

| | Freq Absoluta | Mín. | Máx. | Média | Mediana | Desvio padrão |
|----------------------|---------------|------|------|-------|---------|---------------|
| Dias de internamento | 40 | 0 | 34 | 6,78 | 5,00 | 11,810 |

3.2.4. Dias de internamento (excluindo os doentes que não estiveram internados)

Foi também analisado o número de dias total de internamento de cada doente por EADPOC entre os dias 1 de novembro de 2022 e 31 de março de 2023, estando os resultados expressos na Tabela 21, sendo que, como referido anteriormente, 47,5% dos doentes não teve nenhum internamento, pelo que foram excluídos desta análise. O valor mais frequente foi 6 dias, para 3 doentes (7,5% da amostra). O valor máximo foi 34 dias. É de ressaltar que alguns destes doentes podem ter permanecido internados vários dias após melhoria do quadro clínico, em contexto de internamentos sociais.

Tabela 21 – Dias de internamento entre 01/11/22 e 31/03/23 (excluindo os doentes que não estiveram internados)

| | Mín | 1ºQuartil | Mediana | Média | Desvio-padrão | 3ºQuartil | Máximo |
|----------------------|-----|-----------|---------|-------|---------------|-----------|--------|
| Dias de Internamento | 5 | 6,50 | 11,00 | 12,90 | 7,50 | 17,00 | 34 |

3.3. Análise inferencial

3.3.1. Fatores influenciadores e a Frequência de exacerbações

A Tabela 22 representa a relação entre os fatores influenciadores em estudo e a frequência de exacerbações. Os resultados foram analisados para o número de exacerbações no período considerado e também alocados às classes “Exacerbações infrequentes” (1 exacerbação) ou “Exacerbações frequentes” (≥ 2 exacerbações).

Tabela 22 – Relação entre Fatores influenciadores e Frequência de exacerbações

| | Nº de Exacerbações | | | Exacerbações infrequentes/frequentes | | |
|--------------------------------------|---|-------|----------------------|--------------------------------------|-------|------------------|
| | Regressão Linear | | Pearson/ Spearman | Regressão Logística | | Qui- quadrado |
| | Coefficientes | Sig. | | OR | Sig. | |
| FEV1 (%) | 0,010 | 0,142 | 0,265/0,223 | 0,020 | 0,231 | - |
| FEV1 GOLD 1 | Ref. | Ref. | - | Ref. | 0,574 | 0,556* |
| FEV1 GOLD 2 | 0,400 | 0,504 | - | 0,560 | 0,674 | - |
| FEV1 GOLD 3 | 0,700 | 0,264 | - | -0,693 | 0,634 | - |
| FEV1 GOLD 4 | 0,250 | 0,728 | - | -0,405 | 0,810 | - |
| Eosinófilos (x10 ⁹ /L) | 1,141 | 0,285 | 0,178/0,085 | 0,551 | 0,814 | - |
| Eosinófilos (cat) “baixo” | Ref. | Ref. | - | Ref. | 0,851 | 0,850* |
| Eosinófilos “normal” | -0,240 | 0,494 | - | -,442 | ,582 | - |
| Eosinófilos “alto” | 0,360 | 0,530 | - | -,288 | ,824 | - |
| CI | 0,542 | 0,062 | - | 0,762 | 0,283 | 0,279 |
| IMC (kg/m ²) | 0,005 | 0,862 | 0,032/0,128 | 0,034 | 0,606 | - |
| IMC baixo | Ref. | Ref. | - | Ref. | 0,796 | 0,656* |
| IMC normal | 0,692 | 0,484 | - | 20,733 | 1,000 | - |
| IMC alto | 0,333 | 0,739 | - | 19,950 | 1,000 | - |
| IMC obesidade | 0,667 | 0,507 | - | 20,980 | 1,000 | - |
| Obesidade (S/N) | 0,145 | 0,63 | - | -8,27 | 0,068 | 0,453* |
| Legenda: | * - Teste não é significativo devido a número de amostras reduzido (<5) em certos grupos. | | | | | |

Como se pode verificar na Tabela 22, não encontramos nenhum modelo com coeficientes significativos para as variáveis em análise, pelo que, não podemos retirar conclusões quanto à relação linear entre o número de exacerbações e as variáveis

estudadas, nem podemos fazer associações entre as variáveis de estudo e a probabilidade do evento “Exacerbações frequentes” se verificar.

Quanto aos testes de Pearson, Spearman e Qui-quadrado realizados, verificámos correlações muito baixas, não existindo relações fortes quer lineares, quer não lineares, entre os fatores influenciadores em estudos e a frequência de exacerbações.

3.3.2. Fatores influenciadores e a Probabilidade de internamento

A Tabela 23 representa a relação entre os fatores influenciadores e o número de internamentos e a probabilidade de Internamento. Os resultados foram analisados para o número real de internamentos no período considerado e também quanto à variável categórica ter tido internamentos ou não ter tido internamentos.

Tabela 23 – Relação entre Fatores influenciadores e Internamentos

| | Nº de Internamentos | | | Internamentos Sim/Não | | |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|-----------------------|-------------|---------------|
| | Regressão Linear | | Pearson/Spearman | Regressão Logística | | Qui-quadrado |
| | Coefficientes | Sig. | | OR | Sig. | |
| FEV1 (%) | -11,110 | 0,135 | -0,270/ -0,209 | -0,035 | 0,099 | - |
| FEV1 GOLD 1 | Ref. | Ref. | - | Ref. | 0,614 | 0,135 |
| FEV1 GOLD 2 | 0,533 | 0,139 | - | 21,069 | ,999 | - |
| FEV1 GOLD 3 | 0,700 | 0,065 | - | 22,050 | ,999 | - |
| FEV1 GOLD 4 | 0,750 | 0,087 | - | 22,302 | ,999 | - |
| Eosinófilos (x10 ⁹ /L) | -1,534 | 0,047 | -0,325/ -0,413 | -7,696 | 0,072 | - |
| Eosinófilos (cat) “baixo” | Ref. | Ref. | - | Ref. | ,026 | 0,015 |
| Eosinófilos “normal” | -0,640 | 0,009 | - | -2,331 | ,010 | - |
| Eosinófilos “alto” | -0,507 | 0,192 | - | -1,638 | ,209 | - |
| CI | 0,167 | 0,449 | - | 0,167 | 0,796 | 0,796 |
| IMC (kg/m ²) | 0,003 | 0,849 | 0,035/0,029 | 0,003 | 0,962 | - |
| IMC baixo | Ref. | Ref. | - | Ref. | 1,000 | 0,758 |
| IMC normal | 0,538 | 0,379 | - | 21,357 | 1,000 | - |
| IMC alto | 0,667 | 0,286 | - | 21,426 | 1,000 | - |
| IMC obesidade | 0,556 | 0,372 | - | 21,426 | 1,000 | - |
| Obesidade (S/N) | -0,010 | 0,966 | - | 0,087 | 0,835 | 0,863* |

À semelhança do que se verificou nos resultados anteriormente apresentados, nem todos os modelos apresentaram coeficientes estatisticamente significativos. Assim, não podemos retirar conclusões sobre a influência do FEV₁, utilização de CI, IMC e ser obeso no número de internamentos de cada doente para o período considerado, nem podemos fazer associações entre as variáveis de estudo e a probabilidade do evento “ter tido pelo menos um internamento” se verificar.

No entanto, verificámos relações estatisticamente significativas entre os valores de eosinofilia periférica e o número de internamentos, quando considerado o valor da contagem de eosinófilos do sangue periférico dos doentes, bem como quando analisamos o valor de eosinofilia do sangue periférico utilizando os limites indicados no GOLD 2023 para adequação da terapêutica, $<0,1 \times 10^9/L$ e $\geq 0,3 \times 10^9/L$, quer para o número de internamentos, quer para a probabilidade do evento “ter tido pelo menos um internamento” se verificar.

Começando pela relação entre os valores da contagem de eosinófilos no sangue periférico e o número de internamentos, verificamos que, por cada unidade de aumento do número de eosinófilos ($1 \times 10^9/L$), é prevista uma diminuição média de 1,534 unidades de internamentos.

Verificamos que, para eosinófilos entre 0,1 e 0,3 $\times 10^9/L$, é expectável uma diminuição de número de internamentos -0,640 em relação à categoria de referência (eosinófilos $<0,1 \times 10^9/L$), e no caso de eosinófilos 0,3 $\times 10^9/L$ é expectável obter-se um decréscimo de -0,507 internamentos em relação à categoria de referência.

Em relação à regressão logística entre categorias de eosinofilia e a probabilidade de o evento “ter tido pelo menos um internamento” se verificar, verificámos no caso da categoria 0,1-0,3 $\times 10^9/L$ um OR de -2,331, ou seja, é menos provável ocorrer um internamento, entre estes e os doentes com valores inferiores a 0,1 $\times 10^9/L$. No caso da categoria $\geq 0,3 \times 10^9/L$, verificamos um OR de -1,638, ou seja, também é menos provável comparativamente ao grupo $<0,1 \times 10^9/L$.

No que aos testes de Pearson e Spearman diz respeito, verificamos uma correlação baixa para os valores de FEV₁ e IMC, e uma correlação média para a eosinofilia periférica, não existindo relações fortes quer lineares, quer não lineares, entre os fatores influenciadores em estudos e o número de internamentos. Em relação ao teste do Qui quadrado, não podemos rejeitar a hipótese nula de que há associações estatisticamente significativas entre os grupos para o caso do FEV₁ (GOLD), IMC (categórica), utilização de CI. No entanto, para o valor de eosinófilos (categórico), uma vez que obtivemos um valor de significância de 0,015 ($p < 0,05$), podemos rejeitar a

hipótese nula, ou seja, existe uma relação estatisticamente significativa entre as diferentes categorias de eosinófilos e estar ou não internado, sugerindo que valores mais altos se associam a menor probabilidade de internamento.

3.3.3. Fatores influenciadores e o Tempo de internamento

Para a análise da relação entre fatores influenciadores e tempo de internamento durante o período considerado (Tabela 25) foi efetuada uma regressão linear, que foi realizada duas vezes: para a variável “Tempo de internamento” e para a variável “Dias de internamento” que resultou da transformação da variável anterior com a exclusão dos doentes que nunca tinham estado internados no período considerado.

Tabela 24 – Variáveis relativas ao tempo de internamento

- **Tempo de internamento** = o tempo (em dias) total que os doentes estiveram internados entre 01/11/22 e 31/03/2023 (inclui quem nunca esteve internado, ou seja esteve o dias internado);
- **Dias de internamento** = número de dias total que os doentes que tiveram algum internamento estiveram internados entre 01/11/2022 e 31/03/2023.

Tabela 25 – Relação entre Fatores influenciadores e Tempo de internamento

| | Tempo de internamento (em dias) | | | Dias de Internamento | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|
| | Regressão Linear | | Pearson/ Spearman | Regressão Linear | | Pearson/ Spearman |
| | Coefficientes | Sig. | | Coefficientes | Sig. | |
| FEV1 (%) | -0,114 | 0,056 | -0,342/ -0,323 | -0,112 | 0,277 | -0,279/ -0,343 |
| FEV1 GOLD 1 | Ref. | Ref. | - | .* | .* | - |
| FEV1 GOLD 2 | 5,400 | 0,263 | - | Ref. | Ref. | - |
| FEV1 GOLD 3 | 9,900 | 0,054 | - | 2,57 | 0,450 | - |
| FEV1 GOLD 4 | 9,000 | 0,126 | - | 0,428 | 0,921 | - |
| Eosinófilos (x10 ⁹ /L) | -20,615 | 0,034 | -0,345/ -0,466 | -24,212 | 0,239 | -0,269/ -0,248 |
| Eosinófilos (cat) “baixo” | Ref. | Ref. | - | Ref. | Ref. | - |
| Eosinófilos “normal” | -7,76 | 0,013 | - | -3,556 | 0,543 | - |
| Eosinófilos “alto” | -7,43 | 0,133 | - | -6,556 | 0,418 | - |
| CI | 1,083 | 0,697 | - | 1,058 | 0,763 | - |
| IMC (kg/m ²) | -0,050 | 0,840 | -0,037/ -0,018 | -0,142 | 0,636 | -0,124/ -0,097 |

| | | | | | | |
|--------------------|---|-------|---|--------|-------|---|
| IMC baixo | Ref. | Ref. | - | -* | -* | - |
| IMC normal | 7,154 | 0,393 | - | Ref. | Ref. | - |
| IMC alto | 8,111 | 0,342 | - | 1,314 | 0,714 | - |
| IMC obesidade | 5,556 | 0,513 | - | -3,286 | 0,366 | - |
| Obesidade (S/N) | -1,662 | 0,592 | - | -3,833 | 0,236 | - |
| Legenda: | * - Nenhum dos doentes deste grupo esteve internado | | | | | |

Uma vez mais, à semelhança do que se verificou nos resultados anteriormente apresentados, nem todos os modelos apresentaram coeficientes estatisticamente significativos. Assim, não podemos retirar conclusões sobre a influência do FEV₁, utilização de CI, IMC e ser obeso no tempo de internamento de cada doente para o período considerado, nem nos dias de internamentos de cada doente.

Verificámos, no entanto, existir uma relação linear negativa entre a variável categórica que representa a contagem de eosinófilos no sangue periférico e a variável tempo de internamento. Esta relação não se verifica, contudo, se apenas contabilizarmos os doentes que estiveram internados.

O estudo das correlações de Pearson e Spearman indicaram haver uma correlação moderada entre as variáveis “FEV₁” e “Tempo de internamento” e entre as variáveis “Eosinófilos (x10⁹/L)” e “Tempo de Internamento”. Todas as outras análises demonstraram correlações fracas.

3.3.4. Relação entre UMAs e Eosinofilia periférica

Para investigar a relação entre a carga tabágica dos doentes fumadores da amostra e os seus valores de eosinofilia periférica (x10⁹/L), foram realizadas uma Correlação de Pearson e uma Correlação de Spearman, conforme descrito na Tabela 26.

| Correlação de Pearson | | Correlação de Spearman | |
|-----------------------|-------|------------------------|-------|
| Coefficiente | Sig. | Coefficiente | Sig. |
| -0,021 | 0,924 | 0,132 | 0,547 |

O coeficiente da Correlação de Pearson entre as duas variáveis foi calculado como sendo -0,021 (p=0,924), indicando uma correlação muito fraca e não estatisticamente significativa. O coeficiente da Correlação de Spearman foi 0,132 (p=0,547), indicado uma correlação muito fraca entre as duas variáveis e também não estatisticamente significativa.

A associação entre “UMAs” e “Eosinofilia periférica” da amostra pode também ser vista na Figura 1.

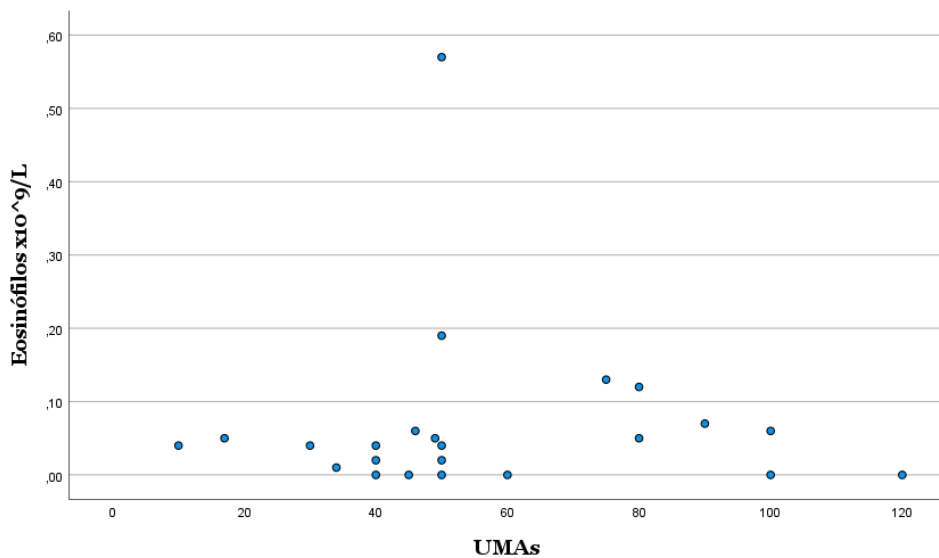


Figura 1 — Associação entre UMAs e Eosinofilia periférica (x10⁹/L)

4. Discussão

4.1. FEV₁

Em relação ao FEV₁, o presente estudo não encontrou uma relação estatisticamente significativa entre o valor de FEV₁ e número de exacerbações, número de internamentos, ou número de dias de internamento, quer incluindo todos os doentes da amostra, quer incluindo apenas os doentes que estiveram internados. Também não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre os valores de FEV₁ de acordo com a classificação GOLD 2023 e a probabilidade de ter exacerbações frequentes ($p > 0,05$) ou ter estado internado ($p > 0,05$). Estes resultados não estão de acordo com a literatura, que indica que o declínio do FEV₁ está associado a um aumento do número de exacerbações e da severidade destas, sendo que este não pode, no entanto, ser utilizado isoladamente para prever o risco de exacerbação ou mortalidade (8,11,18).

Um dos fatores que pode explicar esta discordância é a dimensão da amostra, uma vez que apenas dispomos de valores PFR para 32 dos doentes, o que nos poderá levar a um viés observacional. Destes, apenas 3 destes correspondem à categoria GOLD1, e apenas 4 se inserem na categoria GOLD4, não tendo nenhum dos doentes GOLD1 registado internamentos no período considerado, o que terá naturalmente impacto na análise da relação do tempo de internamento.

É de ressaltar também que os valores considerados foram obtidos de forma oportunista através dos registos do S Clínico®, tendo algumas destas PFR sido realizadas antes das exacerbações consideradas e outras depois, pelo que os valores de FEV₁ da amostra podem não refletir o verdadeiro FEV₁ aquando da primeira exacerbação considerada.

4.2. Eosinófilos

Antes de discutir os resultados obtidos para a relação entre eosinofilia periférica e outcomes, parece valer a pena recordar brevemente os achados da literatura.

A utilização da eosinofilia sistémica (sangue periférico) como valor análogo da eosinofilia local (vias aéreas) permanece controversa, havendo indícios de que o valor diagnóstico da eosinofilia periférica depende do estado do doente ao momento da recolha da amostra, uma vez que a inflamação local em contexto de EADPOC nem sempre leva a eosinofilia periférica (19) Os estudos indicam também que a contagem de eosinófilos no sangue periférico tem uma boa correlação com a eosinofilia das VAs

apenas nos doentes com doença estável e não em contexto de EADPOC, mas que, apesar disso, a eosinofilia periférica é um bom preditor da resposta a CI em doentes com DPOC grave ou muito grave e história de exacerbações. (19) Doentes com eosinófilos elevados durante EADPOC respondem melhor à terapia com corticoesteroides orais e têm menos taxas de falência terapêutica. Não se encontra esclarecido se eosinofilia está associada a exacerbações recorrentes, uma vez que há resultados controversos (19) Assim, as recomendações GOLD apontam os valores $<0,1 \times 10^9/L$ e $\geq 0,3 \times 10^9/L$ como identificação da baixa ou alta probabilidade, respetivamente, de benefício de tratamento com CI. (3,19) Alguns estudos coorte indicam uma relação positiva entre a contagem de eosinófilos periféricos e a possibilidade de prever outcomes de futuras exacerbações, não havendo, no entanto de momento evidência suficiente para recomendar a utilização deste marcador como preditor do risco futuro de exacerbação numa base individual. (3)

No presente estudo, não se verificou uma relação estatisticamente significativa entre o número de exacerbações e a eosinofilia periférica, o que vai de encontro ao esperado na literatura, uma vez que há controvérsia sobre a relação entre as duas. (19)

Verificámos que há uma relação negativa estatisticamente significativa entre o número de eosinófilos dos doentes e o número de internamentos, probabilidade de internamento, e o tempo de internamento quando considerados todos os doentes. Estes achados vão de acordo ao esperado na literatura, uma vez que valores mais altos de eosinofilia periférica se associam a uma melhor resposta ao tratamento em contexto de EADPOC, condicionando menor necessidade de internamento. (3,19).

É de ressaltar, no entanto, que não encontramos uma relação estatisticamente significativa para o tempo de internamento quando excluídos os doentes que não estiveram internados, ou seja, não conseguimos identificar uma relação estatisticamente significativa entre valores mais elevados de eosinofilia e internamentos mais curtos, sendo que para isto pode ter contribuído o facto de esta amostra ser significativamente mais pequena (21 doentes).

Foi possível aferir a eosinofilia periférica de 38 doentes, sendo a quase totalidade destes valores referente a análises realizadas na primeira ida ao SU considerada, embora nalguns casos em que não foram realizadas análises em SU os valores considerados tenham sido os das análises com data de realização mais próxima. Importa salientar que, destes doentes, apenas 3 apresentavam valores de eosinófilos $>0,3 \times 10^9/L$.

A análise da eosinofilia periférica como análoga da eosinofilia das vias aéreas apresenta algumas limitações, como referido anteriormente. É preciso, ter em conta que o valor de eosinófilos pode encontrar-se reduzido em contexto de tratamentos de

manutenção com CI, o que pode ser um fator confundidor, prejudicando a reprodutibilidade dos resultados e pode estar também alterado devido a outros fatores, como mencionado na introdução. Uma das grandes limitações do uso da eosinofilia periférica como análogo da eosinofilia das VAs é de facto a grande variabilidade de medições entre consultas de seguimento dos doentes estáveis. (19)

4.3. CI

Relativamente ao uso de CI no domicílio, não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre o uso de CI e número de exacerbações, número de internamentos, ou número de dias de internamento, quer incluindo todos os doentes da amostra, quer incluindo apenas os doentes que estiveram internados. Também não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre uso de CI e a probabilidade de ter exacerbações frequentes ou ter estado internado.

É de ressaltar, novamente, que a eficácia do tratamento com CI depende de inúmeros fatores, apresentando maior benefício nos doentes com eosinófilos mais elevados, particularmente se ex-fumadores (3,19).

Não podemos menosprezar também o facto de que alguns doentes não se encontravam a realizar terapêutica com CI por se tratar de um episódio inaugural de doença.

4.4. IMC

Em relação ao IMC, não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre o valor de FEV₁ e número de exacerbações, número de internamentos, ou número de dias de internamento, quer incluindo todos os doentes da amostra, quer incluindo apenas os doentes que estiveram internados. Também não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre os diferentes grupos de IMC e a probabilidade de ter exacerbações frequentes ou ter estado internado. Estes resultados não estão de acordo com a literatura, que aponta o IMC como um fator influenciador de risco importante (8,17).

Por um lado, IMCs baixos têm sido associados a um maior número de exacerbações, declínio mais acelerado do FEV₁ e prognósticos de EADPOC mais desfavoráveis (17). Pensa-se que esta relação se deve à reduzida massa muscular a que se associam, sendo esta relação mais forte quando avaliamos apenas a massa magra em vez do peso total corporal (8,17).

Por outro lado, a obesidade tem demonstrado ser um fator protetor contra EADPOC e fator de bom prognóstico, com redução das readmissões e mortalidade durante o internamento, ao contrário do que acontece na maioria das comorbilidades associadas, como HTA e doença cardiovascular. (17)

Uma vez que a obesidade tem sido apontada como um fator protetor para exacerbações e progressão da doença da DPOC, os doentes foram também agrupados em “Obesos” e “Não obesos”, não tendo sido encontradas relações estatisticamente significativas entre a obesidade e os outcomes estudados.

Um dos fatores que pode explicar esta discordância é a dimensão da amostra, uma vez que apenas foi possível aferir o IMC de 32 doentes, tendo sido excluídos desta análise alguns doentes com menção a aparente baixo peso, mas sem valor objetivo de IMC, o que nos poderá levar a um viés observacional. Destes, apenas 1 doente se inseria no grupo “Baixo Peso”.

É de salientar também que os valores considerados foram obtidos através dos registos de consulta, quando disponíveis, ou, na sua maioria, dos valores que constavam das Provas Funcionais Respiratórias disponíveis mais recentes. Embora alguns registos apresentassem menção a doentes muito emagrecidos, dada a falta de um valor concreto, esses casos não foram considerados, podendo o número real de doentes com baixo peso da amostra ser superior. A recolha oportunista e retrospectiva dos dados condiciona também a acuidade dos valores, uma vez que o IMC constante do processo clínico poderia divergir de forma variável do IMC ao momento da exacerbação considerada.

4.5. UMAs e Eosinófilos:

Por fim, tem sido descrita na literatura uma associação entre o fumo do tabaco e processos inflamatórios, nomeadamente níveis elevados de citocinas libertadas pelas células inflamatórias e de fator estimulante de colónias de macrófagos e granulócitos, que por sua vez recrutam mais neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, que por sua vez exacerbam o processo inflamatório ao recrutar mais neutrófilos (19–21). Ser fumador ativo parece estar também relacionado com valores mais altos de eosinofilia periférica (22). Desta forma, procurámos neste estudo investigar se a carga tabágica está correlacionada com os valores de eosinófilos circulantes no sangue periférico.

Na presente amostra, a análise da relação entre UMAs e eosinófilos no sangue periférico indicou correlações muito fracas e não estatisticamente significativas, sugerindo que a relação entre estas duas variáveis é complexa, não sendo encontrada

uma relação linear simples entre as duas, não descartando a possibilidade de outras relações ou associações em diferentes contextos ou subgrupos de doentes.

Mais uma vez, esta análise pode ser condicionada pelo reduzido número da amostra, uma vez que apenas sabemos o valor da carga tabágica de 26 doentes, bem como pelo facto de o valor de eosinófilos periféricos apresentar uma grande variabilidade, quer entre consultas, quer entre períodos de doença estável e exacerbações.

4.6. Limitações do estudo

O presente estudo apresentou algumas limitações, das quais se destaca a reduzida dimensão da amostra, de apenas 40 doentes. A reduzida amostra poderá também ter condicionado a distribuição dos doentes dentro dos grupos considerados. A título de exemplo, 65% dos doentes considerados apenas registavam uma exacerbação, quase metade dos doentes não tinha estado internado, entre outros. Podemos, por isso, suspeitar de viés de observação.

Outra grande limitação do estudo prende-se com o método de recolha de dados, estando a seleção da amostra condicionada pela correta codificação diagnóstica de doentes no SU, dificultando a inclusão de todos os potenciais participantes no estudo.

Por fim, outra limitação do estudo prende-se com a inexistência de dados relativos a todas as variáveis em estudo no processo clínico dos doentes.

De forma a contornar estas limitações, poderiam incluir-se outras ULS no estudo para aumentar a amostra, bem como alargar o período temporal considerado, de forma não só a aumentar o número de participantes do estudo, mas também a aferir os outcomes reais destes ao longo de um ano. Poderia também realizar-se o estudo de forma prospetiva, incluindo assim doentes para os quais fosse possível obter dados sobre todas as variáveis em estudo.

5. Conclusões

Verificámos que há uma relação negativa estatisticamente significativa entre o número de eosinófilos dos doentes e o número de internamentos, probabilidade de internamento, e o tempo de internamento quando considerados todos os doentes. Estes achados vão de acordo ao esperado na literatura, uma vez que valores mais altos de eosinofilia periférica se associam a uma melhor resposta ao tratamento em contexto de EADPOC, condicionando menor necessidade de internamento. (3,19).

É de ressaltar, no entanto, que não encontramos uma relação estatisticamente significativa para o tempo de internamento quando excluídos os doentes que não estiveram internados, ou seja, não conseguimos identificar uma relação estatisticamente significativa entre valores mais elevados de eosinofilia e internamentos mais curtos.

Não foram encontradas relações estatisticamente significativa entre o FEV₁, IMC e uso de CI no domicílio e os outcomes analisados.

No presente estudo, a obesidade não demonstrou ser um fator protetor estatisticamente significativo para EADPOC e a sua severidade, e não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a carga tabágica (em UMAs) e a eosinofilia Periférica ($\times 10^9/L$) dos doentes.

Considera-se importante a realização, num futuro próximo, de um estudo com um intervalo temporal considerado mais alargado, e que possa inclusivamente incluir outros centros, de forma a minimizar as limitações impostas pelo reduzido tamanho da amostra, e que possa validar as conclusões deste estudo e apurar a relação de novos fatores influenciadores e as exacerbações da DPOC.

6. Bibliografia

1. Erhabor GE, Adeniyi B, Arawomo AO, Akinwalere O, Adetona G, Fagbohun FT, et al. Acute Exacerbation of COPD: Clinical Perspectives and Literature Review. *West Africa Journal of Medicine*. 30 de Novembro de 2021;38(11):1129–42.
2. Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Medical Clinics of North America*. 1 de Maio de 2019;103(3):453–61.
3. 2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD.
4. Pires N, Pinto P, Marçal N, Ferreira AJ, Rodrigues C, Bárbara C. Pharmacological treatment of COPD - New evidence. *Pulmonology*. 1 de Março de 2019;25(2):90–6.
5. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol*. Maio de 2013;19(3):96–105.
6. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de Dezembro de 2021;204(11):1251–8.
7. Reis AJ, Alves C, Furtado S, Ferreira J, Drummond M, Robalo-Cordeiro C. COPD exacerbations: management and hospital discharge. *Pulmonol*. 2018;24(6):345–50.
8. Gla Koç Ç, Füsün, Füsün, sahin F. medicina What Are the Most Effective Factors in Determining Future Exacerbations, Morbidity Weight, and Mortality in Patients with COPD Attack? 2022;
9. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology [Internet]*. 1 de Junho de 2021;26(6):532–51.
10. Mantero M, Rogliani P, Di Pasquale M, Polverino E, Crisafulli E, Guerrero M, et al. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 8 de Setembro de 2017;12:2687–93.
11. Singh D, Hurst JR, Martinez FJ, Rabe KF, Bafadhel M, Jenkins M, et al. Predictive modeling of COPD exacerbation rates using baseline risk factors. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16.

12. Ishii T, Nishimura M, Akimoto A, James MH, Jones P. Understanding low COPD exacerbation rates in Japan: a review and comparison with other countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3459.
13. Alqahtani JS, Aldabayan YS, Aldhahir AM, Rajeh AMA, Mandal S, Hurst JR. Predictors of 30- and 90-Day COPD Exacerbation Readmission: A Prospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2769–81.
14. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 1 de Junho de 2021;26(6):532–51.
15. Williams PJ, Cumella A, Philip KEJ, Lavery AA, Hopkinson NS. Smoking and socioeconomic factors linked to acute exacerbations of COPD: analysis from an Asthma + Lung UK survey. *BMJ Open Respir Res.* 19 de Julho de 2022;9(1).
16. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med.* 1 de Maio de 2018;138:21–31.
17. Cao Y, Chen X, Shu L, Shi L, Wu M, Wang X, et al. Analysis of the correlation between BMI and respiratory tract microbiota in acute exacerbation of COPD. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1161203.
18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A bs tr ac t. 2010;
19. Antus B, Barta I. Blood Eosinophils and Exhaled Nitric Oxide: Surrogate Biomarkers of Airway Eosinophilia in Stable COPD and Exacerbation. *Biomedicines.* 1 de Setembro de 2022;10(9).
20. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, Stimpfl JN, Rong Y, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet].* 2014;307(3).
21. Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants.* 1 de Maio de 2022;11(5).
22. Kwon N, Pizzichini E, Bansal AT, Albers FC, Barnes N, Rile JH, et al. Factors that affect blood eosinophil counts in a non-asthmatic population: Post hoc analysis of data from Brazil. *World Allergy Organization Journal.* 1 de Maio de 2020;13(5).

7. Apêndices

Apêndice 1 — Terapêutica de resgate

Tabela A — Terapêutica de resgate

| | Freq Absoluta | Freq Relativa (%) |
|----------|---------------|-------------------|
| SABA | 2 | 5,0 |
| LABA | 1 | 2,5 |
| LAMA | 1 | 2,5 |
| ICS+LABA | 1 | 2,5 |
| Nenhuma | 35 | 87,5 |
| Total | 40 | 100,0 |

Apêndice 2 — FVC

Tabela B — FVC

| | Mín | 1ºQuartil | Mediana | Média | Desvio-padrão | 3ºQuartil | Máximo | NAs |
|-----|------|-----------|---------|-------|---------------|-----------|--------|-----|
| FVC | 54,7 | 69,80 | 81,9 | 82,03 | 18,31 | 90,55 | 146,7 | 7 |

Apêndice 3 — UMAs

Tabela C — UMAs

| | Frequência Absoluta | Freq Relativa (%) |
|----------------|---------------------|-------------------|
| ≤10 | 2 | 5,0% |
| 11-30 | 2 | 5,0% |
| 31-50 | 12 | 30,0% |
| 51-70 | 1 | 2,5% |
| 71-90 | 4 | 10,0% |
| 91-110 | 2 | 5,0% |
| ≥111 | 1 | 2,5% |
| Sem informação | 16 | 40,0% |

Apêndice 4 — Dias de internamento

Tabela D — Dias de internamento

| | Freq Abs | Freq Rel (%) |
|----|----------|--------------|
| 0 | 19 | 47,5% |
| 5 | 2 | 5,0% |
| 6 | 3 | 7,5% |
| 7 | 2 | 5,0% |
| 9 | 2 | 5,0% |
| 10 | 1 | 2,5% |

| | | |
|----|---|------|
| 11 | 1 | 2,5% |
| 13 | 1 | 2,5% |
| 14 | 1 | 2,5% |
| 15 | 2 | 5,0% |
| 16 | 1 | 2,5% |
| 18 | 2 | 5,0% |
| 22 | 1 | 2,5% |
| 25 | 1 | 2,5% |
| 34 | 1 | 2,5% |

8. Anexos

Anexo 1 — Parecer da Comissão de Ética



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Exma. Senhora
Enfermeira Diretora
Responsável pelo Pelouro da Unidade de Investigação
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.

Data: 18-09-2023

Prof.ª Maria Júlia Amaral
Presidente; Médica; Prof. FHL

Dra. Marta Capelo
Vice-Presidente; Psicóloga Clínica

D. António Luciano
Bispo de Viseu

Dr. José Lavrador Gama
Médico; Diretor de Serviço

Dra. Maria Carmo Teixeira
Farmacéutica Assessora

Dra. Maria Eugénia Pereira
Médica; Assistente Graduada

En.ª Maria Lúdes Vaz
Enfermeira Especialista

ASSUNTO: Pedido de autorização para realização do estudo: “Fatores influenciadores das exacerbações de DPOC: inverno 2022/2023”, apresentado por Inês Pereira

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) da ULS Guarda E.P.E., reunida por videoconferência em 18 de setembro, reapreciando cuidadosamente o projeto de investigação supracitado e o parecer emitido pelo RAI, reafirma o seu parecer emitido em 19/05/2023. Atendendo a todas as premissas e observações feitas pelo RAI, esta CES aceita, a título excepcional (nos termos do artigo 6º, nº 2 da LIC), que o trabalho seja realizado dispensando a obrigatoriedade da obtenção do Consentimento Informado.

Com os melhores cumprimentos,

Polí
A Comissão de Ética para a Saúde
António Gama

Comissão de Ética para a Saúde
Unidade Local de Saúde da Guarda
Av. Rainha D. Amélia 6300-858 Guarda, PORTUGAL
TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104