



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOSÉ LAERTE RODRIGUES DA SILVA JÚNIOR

**Depressão e distúrbios respiratórios do sono em pacientes
com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

**Goiânia
2015**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):		José Laerte Rodrigues da Silva Júnior	
E-mail:		joselaertejr@gmail.com	
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não			
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento:		Novartis Biociências S.A	Sigla:
País:	Brasil	UF:	SP
CNPJ:		56994502/0001-30	
Título: Depressão e distúrbios respiratórios do sono em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica			
Palavras-chave: DPOC. Transtornos do sono. Depressão. Fatores de risco			
Título em outra língua:		Depression and sleep disorders among patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	
Palavras-chave em outra língua:		COPD. Sleep disorders. Depression. Risk Factors	
Área de concentração: Dinâmica do Processo Saúde-Doença			
Data defesa: (dd/mm/aaaa)		03/02/2015	
Programa de Pós-Graduação:		Programa de pós graduação em Ciências da Saúde	
Orientador (a):		Marcelo Fouad Rabahi	
E-mail:		mfrabahi@gmail.com	
Co-orientador (a):		-----	
E-mail:		-----	

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ ☒ total ☐ parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

☐ Capítulos. Especifique: _____

☐ Outras restrições: _____

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: __08__ / __05__ / __2015__

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

JOSÉ LAERTE RODRIGUES DA SILVA JÚNIOR

**Depressão e distúrbios respiratórios do sono em pacientes
com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Universidade Federal de
Goiás para obtenção de Doutorado em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo F. Rabahi

**Goiânia
2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)
GPT/BC/UFG**

Silva Júnior, José Laerte Rodrigues da.

Depressão maior e doenças respiratórias do sono em pacientes ambulatoriais portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica com hipoxemia leve. [manuscrito] / José Laerte Rodrigues da Silva Júnior. - 2015.

CV, 105f.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos. Apêndice

Inclui lista de figuras, siglas.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Apneia Obstrutiva do Sono. 3. Depressão. 3.Fatores de risco. I. Fouad Rabahi, Marcelo, orient. II.Título.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno(a): José Laerte Rodrigues da Silva Júnior

Orientador(a): Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi

Co-Orientador(a): -----

Membros:

Presidente: Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi

1. Prof. Dr. Celmo Celeno Porto

2. Profa. Dra. Rejane Faria Ribeiro Rotta

3. Profa. Dra. Jozelia Rêgo

4. Prof. Dr. Hugo Valter Lisboa Ramos

OU

6. Prof. Dr. Mauri Félix de Sousa

7. Profa. Dra. Maria Alves Barbosa

Data:03/02/2015

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha esposa AOS Patrícia,
companheira fiel e amor da minha vida,
e também a meus queridos filhos
Guilherme e João Gabriel,
que enchem meu coração de alegria.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e pela bênção do trabalho.

A minha mãe, pelo exemplo de perseverança, honestidade e por seu amor incondicional.

A meu pai, pelos ensinamentos, incentivos e pela confiança que sempre depositou em mim.

A meus avôs Eloy e Salustiano (in memoriam) e avós Neil e Elzira que, juntamente com meus pais, ensinaram as lições que me prepararam para a vida.

A minha irmã, Fernanda, pelas demonstrações de apoio e carinho.

A meus tios paternos, que me ajudaram em meus estudos.

A minhas tias e tios maternos, que sempre me acolheram.

A minha madrinha Vera e tio Gilberto, que sempre demonstraram afeição e orgulho de minhas conquistas.

A família de minha esposa, pelo incentivo e apoio nas minhas ausências.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi, pela confiança e estímulo.

Aos colegas da Clínica Clare (Krislainy, Aline, Cristina, Helena, Júnio, Marcia, Natália) que me ajudaram incansavelmente nas atividades de pesquisa.

Aos amigos, que de alguma forma contribuíram para concretização deste trabalho.

Aos amigos, que de alguma forma contribuíram para concretização deste trabalho

Aos pacientes, sem os quais esse trabalho não seria possível.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS.....	VI
SUMÁRIO	VII
LISTA DE FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
RESUMO.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E DEPRESSÃO	2
2.2. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO.....	5
2.3. RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DO SONO E DEPRESSÃO	9
3. OBJETIVOS	12
4. MÉTODOS	13
4.1. DESENHO GERAL DO ESTUDO E ASPÉCTOS ÉTICOS.....	13
4.2. LOCAL DO ESTUDO	13
4.3. SELEÇÃO DE PACIENTES, COLETA DE DADOS	13
4.4. ANÁLISE DOS DADOS.....	20
5. RESULTADOS.....	23
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
7. REFERÊNCIAS.....	52
8. ANEXOS	59
9. APÊNDICE.....	97

LISTA DE FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES

FIGURA 1. POSSÍVEIS MECANISMOS DE LESÃO NEURONAL NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	03
FIGURA 2. EFEITOS DO SONO NA VENTILAÇÃO, MECÂNICA PULMONAR E GASES SANGUÍNEOS EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS	06
FIGURA 3. MECANISMOS DE PRODUÇÃO DE HIPOXEMIA DURANTE O SONO REM EM PACIENTES PORTADORES DE DPOC	07
FIGURA 4. MECANISMOS DE PRODUÇÃO DE HIPOXEMIA DURANTE O SONO REM EM PACIENTES PORTADORES DE DPOC.	08
FIGURA 5. FATORES QUE INFLUENCIAM A PERFORMANCE NEUROPISICOLÓGICA EM PACIENTES COM DPOC E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS	11
FIGURA 6. FLUXOGRAMA DO ESTUDO	19
ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	60
ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	65
ANEXO 3. NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA	69
ANEXO 4. NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO BMC PULMONARY MEDICINE	79
ANEXO 5. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 PARA O JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA.....	95
ANEXO 6. COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 2 NO PERIÓDICO BMC PULMONARY MEDICINE	96
APÊNDICE 1. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	97

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
CAT	Teste de avaliação de comprometimento da saúde da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD Assessment Test)
DSM IV	Manual de Estatística e Diagnóstico de Distúrbios Mentais, 4ª edição
IAH	Índice de Apneia/Hipopneia
REM	Movimento Rápido dos olhos (Rapid Eye Movement)
ROC	Eficiência do operador de recepção de sinais (Receiver Operating Characteristic)
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
T90	Tempo de sono em minutos com saturação abaixo de 90%

RESUMO

SILVA JÚNIOR, J. L. **Depressão e distúrbios respiratórios do sono em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.** 2014. 100 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, 2014.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição clínica com múltiplas comorbidades. Entre as mais frequentes e menos tratadas temos a depressão e os distúrbios respiratórios do sono. Foi objetivo deste estudo estimar a prevalência e os fatores preditores de apneia obstrutiva do sono (AOS) e de hipoxemia noturna isolada, bem como os preditores de depressão maior em uma população ambulatorial de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve. Realizou-se um estudo de corte transversal seguido de um estudo caso-controle em indivíduos portadores de DPOC com hipoxemia leve, em estabilidade clínica, com 40 anos ou mais, admitidos em um ambulatório especializado no atendimento de doenças pulmonares em Goiânia, Goiás. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, psiquiátrica, espirometria, teste de caminhada de 6 minutos, polissonografia, ecocardiograma, gasometria arterial e radiografia de tórax. Durante o período do estudo 64,1% (41/64) dos pacientes portadores de DPOC foram diagnosticados com distúrbios respiratórios do sono (23 com AOS e 18 com hipoxemia noturna isolada). $PaO_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ (OR: 4,91; 95% CI: 1,59-15,2) foi significativamente associada com distúrbios respiratórios do sono e o escore do CAT > 20 foi significativamente associado à depressão maior (OR: 7,88; IC 95% 1,96 – 31,7). Esses achados sugerem que pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve diurna ($PaO_2 \leq 70 \text{ mmHg}$) são candidatos a um estudo do sono e que pacientes com CAT (COPD Assessment Test) > 20 necessitam de uma avaliação específica para verificar a possível presença de depressão maior.

Palavras-chave: DPOC. Apneia Obstrutiva do Sono. Depressão. Fatores de risco.

ABSTRACT

SILVA JÚNIOR, J. L. **Depression and sleep disorders among patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** 2014. 100 f. Thesis (Thesis in Health Sciences) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, 2014.

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a clinical condition with multiple comorbidities. Among the most frequent and least treated are depression and sleep respiratory disorders. Our aim was to estimate the prevalence and predictive factors of obstructive sleep apnea (OSA) and isolated nocturnal hypoxemia, besides the predictors of major depression in clinically stable COPD subjects with mild daytime hypoxemia. A cross-sectional study followed by a case-control study was performed in clinically stable COPD subjects ≥ 40 years old, with mild daytime oxygen saturation visiting an Out Patient Chest Clinic in Goiania (Brazil). Patients were submitted to clinical and psychiatric evaluation, spirometry, 6-minute walk testing, polysomnography, echocardiography, arterial blood gas analysis and chest radiograph. During the period of study 61.4% (41/64) COPD patients were diagnosed with sleep respiratory disorders (23 with OSA and 18 with isolated nocturnal hypoxemia). $\text{PaO}_2 \leq 70\text{mmHg}$ (OR:4.91; 95% CI: 1.59-15.2) was significantly associated with sleep respiratory disorders and CAT score >20 was associated with major depression (OR 7.88; 95% CI 1.96 - 31.7). These findings suggests that COPD patients with mild daytime hypoxemia ($\text{PaO}_2 \leq 70\text{mmHg}$) are candidate of a polysomnography and that COPD patients with CAT (COPD Assessment Test) score >20 should be submitted to an additional specific evaluation for the possible presence of major depression.

Keywords: COPD. Obstructive Sleep Apnea. Depression. Risk Factors.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma entidade clínica que se caracteriza pela presença de obstrução ou limitação crônica do fluxo aéreo, por combinação de bronquite crônica e enfisema pulmonar, que apresenta progressão lenta e irreversível (PORTO; LEMOS PORTO, 2014). Essa doença é associada à presença de comorbidades (depressão, distúrbios respiratórios do sono, doença cardíaca, osteoporose, síndrome metabólica, anemia de doença crônica) que em conjunto com a doença respiratória produzem sérias consequências à saúde e qualidade de vida dos pacientes ((CORSONELLO *et al.*, 2011, GOLD, 2014)

Dentre as comorbidades da DPOC, a depressão e os distúrbios respiratórios do sono sobressaem-se devido a sua alta frequência, já que a depressão está presente em até 42% (VAN EDE; YZERMANS; BROUWER, 1999) e os distúrbios respiratórios do sono estão presentes em até 84% dos pacientes (VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995), além de ambas proporcionarem alta dificuldade diagnóstica (MAURER *et al.*, 2008, AGUSTI *et al.*, 2011).

Como existe a necessidade do diagnóstico da depressão no paciente com DPOC (MAURER *et al.*, 2008), pois a depressão possui sérias consequências quando não tratadas (KUNIK *et al.*, 2005, GUDMUNDSSON *et al.*, 2006), há indicação de se criar estratégias de screening para prática clínica diária. O mesmo pode ser concluído em relação aos distúrbios respiratórios do sono, pois não há acordo entre os autores sobre como ou quando os pacientes com DPOC devem ser avaliados (GAY, 2004; MARRONE; SALVAGGIO; INSALACO, 2006; OWENS; MALHOTRA, 2010).

Deste modo, esse trabalho almeja a identificação de instrumentos para busca ativa tanto de depressão quanto de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DPOC para um melhor tratamento da doença, proporcionado por um melhor controle de suas comorbidades.

2 REVISÃO DE LITERATURA

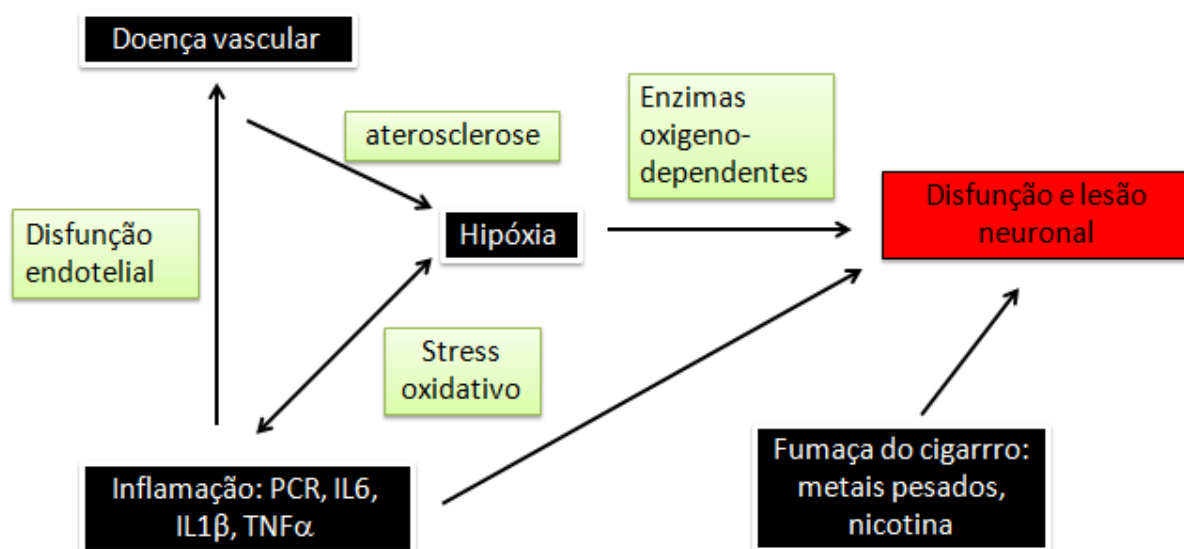
2.1 Doença Pulmonar obstrutiva Crônica e depressão.

A depressão destaca-se entre as comorbidades da DPOC por ser uma das mais comuns e menos tratadas (MAURER *et al.*, 2008). Ela está associada à baixa qualidade de vida e ocorre em 10 a 42% dos indivíduos portadores de DPOC, sendo até quatro vezes mais frequente em indivíduos com DPOC do que na população geral (VAN EDE; YZERMANS; BROUWER, 1999). Apesar da sua frequência, estudos mostram que menos de um terço dos pacientes portadores de DPOC com depressão recebem tratamento apropriado para a doença psiquiátrica (KIM *et al.*, 2000, KUNIK *et al.*, 2005). Se a depressão não for tratada, ela se associa a um aumento na frequência de hospitalizações, hospitalização prolongada, aumento do número de consultas, baixa aderência ao tratamento e morte prematura (KUNIK *et al.*, 2005, GUDMUNDSSON *et al.*, 2006).

A etiologia da depressão na DPOC é complexa. Cronologicamente o risco mais precoce é a predisposição genética. Este é seguido pelas agressões impostas pela própria doença respiratória, e finalmente, pelos efeitos neuropsiquiátricos da doença respiratória crônica (NORWOOD, 2007). Pouco é conhecido sobre a contribuição da hipoxemia crônica para os sintomas de depressão no DPOC (HILL *et al.*, 2008). A maioria dos estudos de hipoxemia e depressão vêm da literatura da apnéia do sono, onde a maior parte mostra associação entre AOS e depressão (SCHRÖDER; O'HARA, 2005, NAQVI *et al.*, 2014). Essa depressão poderia ser explicada pela hipoxemia noturna recorrente causada pelas apneias (ALOIA *et al.*, 2004). Pela própria natureza do processo de doença pulmonar, a DPOC é associada à hipoxemia crônica, frequentemente subclínica. A hipoxemia crônica poderia ocasionar baixa oxigenação nas regiões periventriculares e subcorticais do cérebro e originar mudanças cerebrais na ressonância nuclear magnética similares às vistas em pacientes com depressão (NORWOOD, 2007). Além disso, no sentido de imputar a hipoxemia como possível fator causal para depressão em pacientes com DPOC, foi demonstrado que a oxigenoterapia a longo prazo pode significativamente melhorar os escores de depressão em pacientes portadores de DPOC (DENG; CAI;

FANG, 2001). As inter-relações entre a hipoxemia do portador de DPOC e os fatores que poderiam levar a lesão neuronal, com consequente produção de depressão estão representadas na **figura 1**.

Figura 1 - Possíveis mecanismos de lesão neuronal na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.



Fonte: Traduzido de DODD; GETOV; JONES, 2010.

Os sintomas respiratórios crônicos e progressivos da DPOC associados às comorbidades (depressão, distúrbios respiratórios do sono, doença cardíaca, osteoporose, síndrome metabólica, anemia de doença crônica) são os principais responsáveis pela piora da qualidade de vida e aumento do risco de hospitalização e mortalidade desses pacientes (BARNES; CELLI, 2009; Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2014). Apesar de o quadro de obstrução ao fluxo de ar ser um dos principais fatores implicados na patogenia dos sintomas da doença, é fraca a correlação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a gravidade dos sintomas e o estado de saúde do paciente (JONES, 2009). Deste modo, foram criados questionários que pudessem avaliar a qualidade de vida do paciente e seu estado de saúde, já que os resultados inferidos pela utilização desses instrumentos geram evidências confiáveis, válidas e reproduzíveis (FERREIRA; CUKIER, 2006).

Apesar da maioria dos questionários específicos para a avaliação do impacto da DPOC serem utilizados em estudos clínicos, ainda são pouco utilizados na prática clínica por serem considerados complexos e extensos, demandando uma grande quantidade de tempo para que sejam respondidos. Pode-se citar entre os mais utilizados: o Saint George's Respiratory Questionnaire, o Chronic Respiratory Questionnaire, o Airways Questionnaire (SILVA *et al.*, 2013). Para superar as limitações desses questionários mais antigos, foi desenvolvido o COPD Assessment Test (CAT), que tem como característica ser um instrumento curto e simples para a quantificação do impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica rotineira, além de auxiliar na avaliação do estado de saúde dos pacientes (JONES *et al.*, 2009). Esse questionário conta recentemente com uma versão validada para uso no Brasil (SILVA *et al.*, 2013).

Postula-se que os pacientes com DPOC e sintomas de depressão podem relatar escores do CAT mais elevados em comparação com aqueles pacientes portadores de DPOC sem depressão, já que os escores do CAT estão fortemente correlacionados de forma positiva com o Saint George's Respiratory Questionnaire (HILMARSEN *et al.*, 2014). Vários estudos abordaram esta questão (DODD *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2013; HILMARSEN *et al.*, 2014; MCDONNELL *et al.*, 2014; MIYAZAKI *et al.*, 2014) e verificaram que escores do CAT estão significativamente associados com a presença de sintomas de depressão medidos pela Hospital Anxiety and Depression Scale ou pelo Patient Health Questionnaire-9. No entanto, a associação entre depressão e a pontuação do CAT pode ser um viés, uma vez que estes escores de depressão mencionados podem indicar sintomas sugestivos de depressão, mas não necessariamente o diagnóstico da doença depressão.

Como existe a necessidade do diagnóstico da depressão no paciente com DPOC devido ao subdiagnóstico dessa enfermidade (MAURER *et al.*, 2008), que possui sérias consequências quando não tratadas (KUNIK *et al.*, 2005, GUDMUNDSSON *et al.*, 2006), há indicação de se criar estratégias de screening para prática clínica diária. Como o escore do CAT é uma ferramenta de uso rotineiro na avaliação do estado de saúde do paciente com DPOC (JONES *et al.*, 2009) e já foi descrita sua associação com sintomas de depressão (DODD *et al.*, 2011; LEE *et*

al., 2013; SILVA *et al.*, 2013; HILMARSEN *et al.*, 2014; MCDONNELL *et al.*, 2014; MIYAZAKI *et al.*, 2014), demonstrar sua capacidade em diagnosticar depressão permitirá o uso do escore do CAT na redução do subdiagnóstico e do subtratamento desses pacientes.

2.2 Doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios respiratórios do sono.

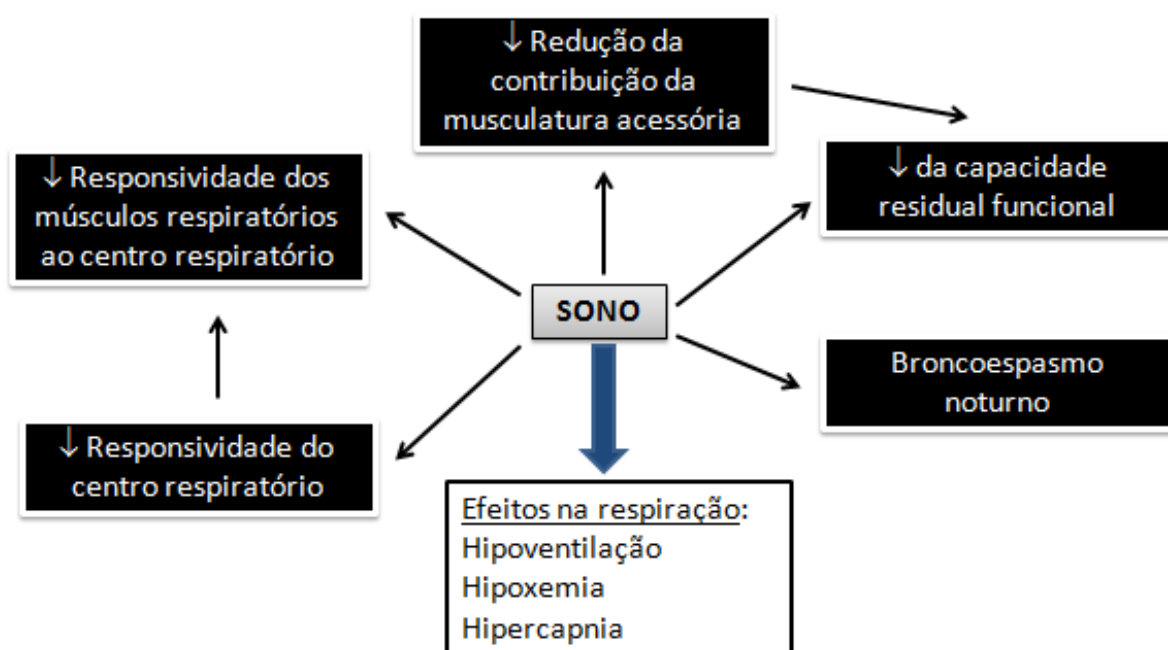
Distúrbios respiratórios do sono têm sido reconhecidos como potenciais comorbidades entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD, 2014). Embora seja recomendado perguntar aos pacientes sobre distúrbios do sono durante as consultas de acompanhamento, sintomas noturnos em pacientes com DPOC frequentemente passam despercebidos por pacientes e médicos, e as anormalidades relacionadas ao sono, que incluem má qualidade do sono e distúrbios respiratórios do sono, são frequentemente esquecidas (AGUSTI *et al.*, 2011).

As mais importantes anormalidades do sono associadas à DPOC são a apnéia obstrutiva do sono (AOS) e a hipoxemia noturna isolada (dessaturação de oxigênio significativa durante o sono sem AOS) (OWENS; MALHOTRA, 2010; AUGUSTI *et al.*, 2011). Ambas as doenças são frequentes, a hipoxemia noturna isolada tem uma prevalência descrita de 27% a 84% (FLETCHER *et al.*, 1987; LEVI-VALENSI *et al.*, 1992; VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995; CHAOUAT *et al.*, 1997; TORALDO *et al.*, 2005; MUELLER *et al.*, 2008; ZANCHET; VIEGAS, 2006, LEWIS *et al.*, 2009; LACASSE *et al.*, 2011), enquanto a AOS tem uma prevalência de 8% a 39% (SANDERS *et al.*, 2003; BEDNAREK *et al.*, 2005; LÓPEZ-ACEVEDO *et al.*, 2009; MACHADO *et al.*, 2010).

O sono tem vários efeitos fisiológicos sobre a respiração, que incluem mudanças no controle respiratório central, mecânica pulmonar e contratilidade muscular, que podem gerar uma redução da ventilação de até 40% em relação ao período de vigília. Apesar de essas mudanças causarem diminuição da ventilação-minuto durante todas as fases do sono, elas são particularmente mais intensas durante a fase de sono de movimento rápido dos olhos (REM). Entretanto, durante o sono de uma pessoa saudável, apesar de ocorrer queda da taxa sanguínea de

oxigênio e o aumento da taxa sanguínea de gás carbônico, a ventilação permanece estável, com a ocorrência de raras apneias (COLLOP, 2010). Os efeitos fisiológicos do sono no centro respiratório, musculatura esquelética, musculatura brônquica, ventilação e gases sanguíneos estão representadas na **figura 2**.

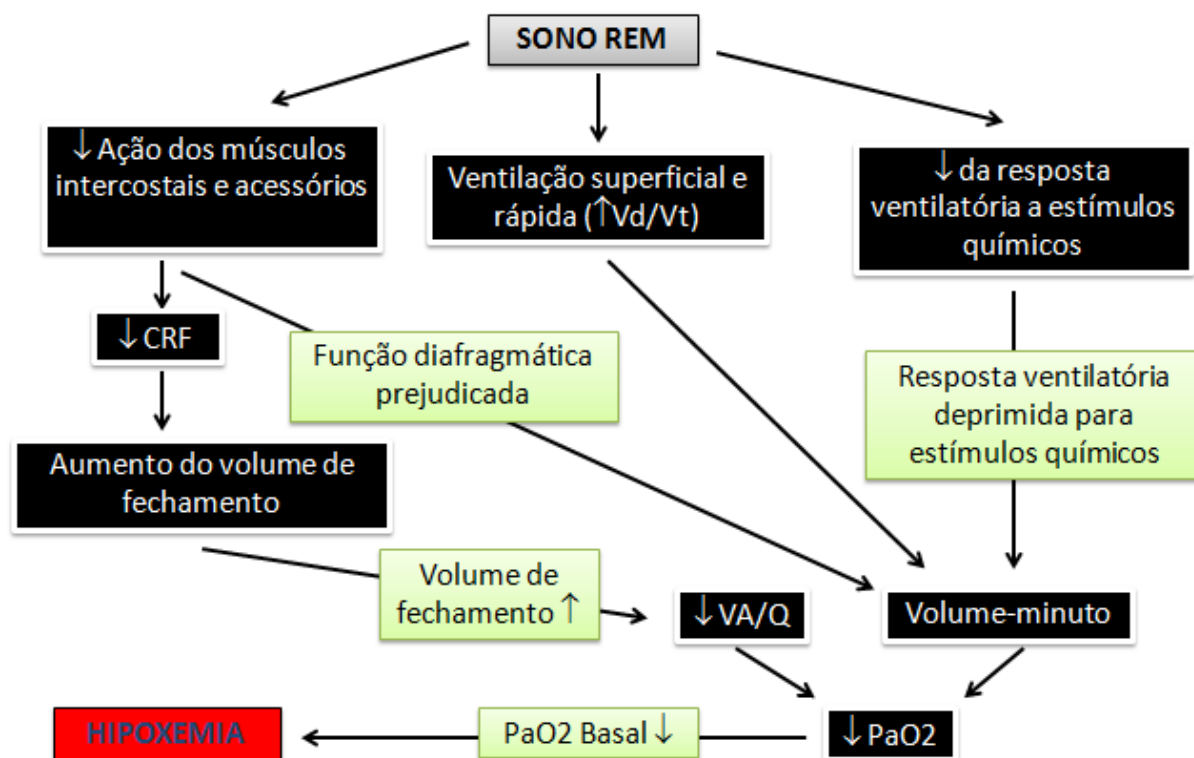
Figura 2 - Efeitos do sono na ventilação, mecânica pulmonar e gases sanguíneos em indivíduos saudáveis.



Fonte: Traduzido de BHULLAR; PHILLIPS, 2005.

Essas mudanças, que não têm efeito adverso em indivíduos saudáveis, podem resultar em intensas hipoxemia e hipercapnia em pacientes portadores de DPOC (MARRONE; SALVAGGIO; INSALACO, 2006). Em pacientes com DPOC a hipóventilação fisiológica é mais pronunciada devido a uma série de fatores que incluem: obstrução ao fluxo aéreo, hiperinsuflação, a disfunção muscular respiratória, respostas ventilatórias suprimidas à hipercapnia e/ou hipóxia, relação ventilação/perfusão alteradas e uso de medicamentos, resultando em hipoxemia e hipercapnia significativas, particularmente durante a fase de sono de movimento rápido dos olhos (MCNICHOLAS, 2013). A **figura 3** mostra os mecanismos fisiopatológicos para produção de hipoxemia durante o sono REM de pacientes com DPOC.

Figura 3 – Mecanismos de produção de hipoxemia durante o sono REM em pacientes portadores de DPOC.

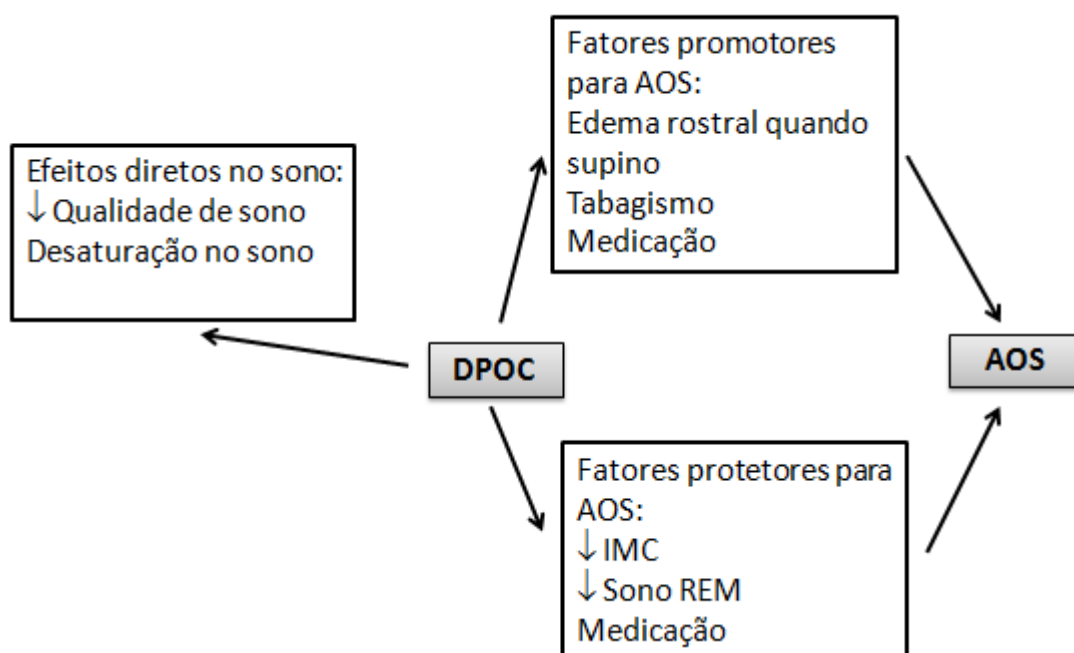


Fonte: Traduzido de MARRONE; SALVAGGIO; INSALACO, 2006.

A AOS é caracterizada por apneias e hipopneias periódicas durante o sono que causam sonolência diurna, afetam a qualidade de vida e podem levar a mudanças no sistema cardiopulmonar. No sono, os pacientes com AOS sofrem recorrentes colapsos da faringe e cessação temporária da respiração. Tais eventos podem causar hipóxia repetitiva e retenção de dióxido de carbono, além de provocar microdespertares que restabelecem o fluxo de ar. No entanto, uma vez que o sono é retomado, a obstrução da faringe e apneias se repetem durante todo o sono. A presença de AOS geralmente é definida se ocorre um índice de apneia/hipopneia (IAH) > 5 eventos/h ou >10 eventos/h (MCNICHOLAS, 2013, TURCANI *et al.*, 2014). Os pacientes podem apresentar sintomas diurnos (sonolência excessiva diurna) e/ou queixas noturnas, mas frequentemente os companheiros próximos são os primeiros a encaminhar os pacientes para avaliação médica devido a ronco e/ou apneias testemunhadas. A presença e a gravidade dos distúrbios respiratórios do sono são confirmadas por um estudo do sono (polissonografia) (MARRONE; SALVAGGIO; INSALACO, 2006; MCNICHOLAS, 2013).

Existem interações fisiopatológicas entre a DPOC, o sono e a AOS. Fatores relacionados com a DPOC podem tanto promover ou dificultar o desenvolvimento de apnéia obstrutiva do sono e a acentuação da hipoxemia no sono REM. Os sintomas respiratórios crônicos do paciente portador de DPOC (ex:tosse), podem deixar o sono menos profundo e evitar que o paciente atinja a fase REM, prevenindo acentuação de sua hipoxemia, e um paciente portador de DPOC avançado pode perder peso e reduzir o risco para obstrução de via aérea superior. No entanto, o uso de corticoide, tabagismo e a mudança do edema de extremidades para região superior do corpo que ocorre após algumas horas de decúbito são exemplos de fatores relacionados ao DPOC que podem acentuar a hipoxemia noturna e prover AOS (MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013). A **figura 4** mostra exemplos dessas inter-relações.

Figura 4 – Mecanismos de produção de hipoxemia durante o sono REM em pacientes portadores de DPOC.



Fonte: Traduzido de MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013.

A hipoxemia noturna causada tanto pela AOS quanto pela hipoxemia noturna isolada pode causar alteração de estrutura do sono, hipertensão pulmonar e um risco aumentado de doença cardiovascular e cerebrovascular (AGUSTI *et al.*, 2011). Além disso, episódios de ectopias ventriculares são mais frequentes durante

períodos de hipoxemia e são reduzidos com oxigenoterapia noturna (TIRLAPUR; MIR, 1982). No entanto, as evidências relacionando hipoxemia durante o sono com arritmias e risco vascular são melhor estabelecidas em pacientes com AOS do que em pacientes com DPOC (GAMI; SOMERS, 2008).

Apesar de muitos estudos abordarem a temática de DPOC e AOS, e DPOC e hipoxemia noturna isolada, não há acordo sobre como ou quando os pacientes com DPOC devem ser avaliados para distúrbios respiratórios do sono (GAY, 2004; MARRONE; SALVAGGIO; INSALACO, 2006; OWENS; MALHOTRA, 2010). Atualmente, em pacientes portadores de DPOC, a polissonografia é realizada principalmente quando há suspeita de AOS, devido a sintomas como roncos e sonolência diurna excessiva, ou à fadiga e hipertensão pulmonar, ou a policitemia, mas não se sabe quando pacientes com DPOC sem sintomas de AOS devem ser submetidos a um polissonografia (MARRONE; SALVAGGIO; INSALACO, 2006; OWENS; MALHOTRA, 2010).

2.3 Relação entre distúrbios respiratórios do sono e depressão.

Uma associação entre apnéia obstrutiva do sono com elevados escores de depressão é descrita na literatura (SCHRÖDER; O'HARA, 2005; NAQVI *et al.*, 2014). Millmann *et al.* (1989), usando uma escala de depressão, verificaram que 45% dos 55 pacientes com AOS estudados apresentaram sintomas depressivos, e que em 11/19 (58%) dos pacientes com tratamento da AOS com pressão positiva contínua na via aérea houve regressão dos escores de depressão. Em um estudo de corte transversal (questionário respondido por telefone) que selecionou de forma aleatória 18.980 indivíduos em cinco países, observou-se associação de distúrbios respiratórios do sono e depressão maior (OHAYON, 2003). CHEN *et al.* (2013) avaliaram prospectivamente 2.818 pacientes portadores de AOS e 14.090 controles pareados e encontraram durante um ano de follow-up que a incidência de transtorno depressivo por mil pessoas-ano foi aproximadamente duas vezes maior entre pacientes com AOS. Em 11.329 adultos que participaram da National Health and Nutrition Examination Survey, uma grande amostra da população dos Estados Unidos, foram observadas altas taxas de depressão diagnosticadas através do patient health questionnaire-9 em indivíduos com AOS (HAYLEY *et al.*, 2014).

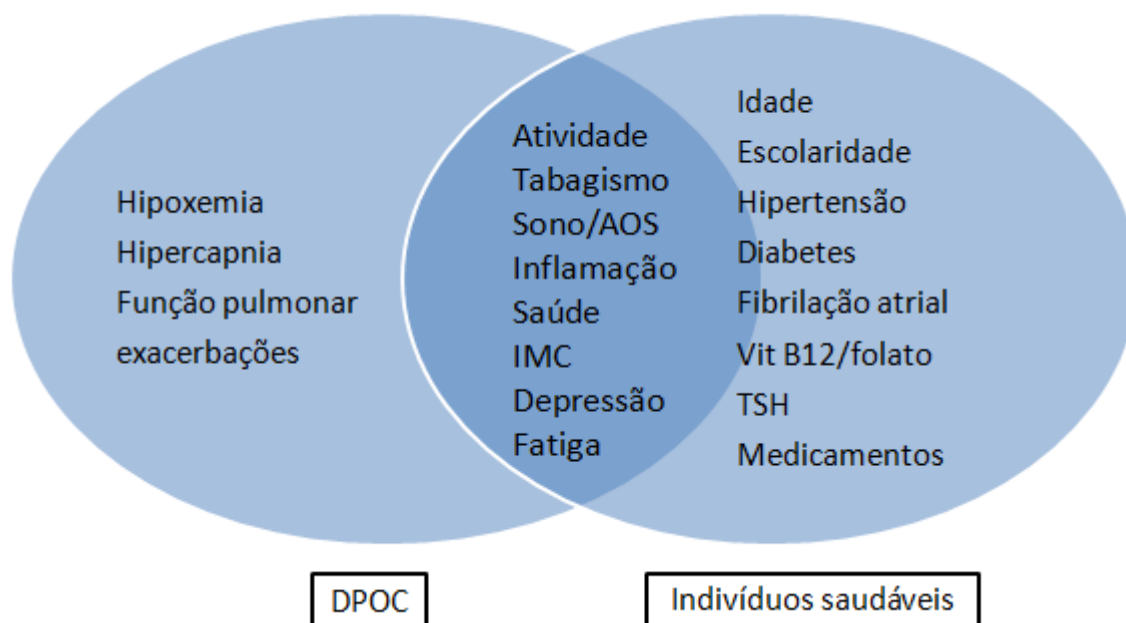
A explicação fisiológica para a associação entre AOS e depressão baseia-se na hipoxemia noturna produzida pela AOS, o mesmo mecanismo pelo qual a hipoxemia noturna isolada poderia produzir depressão. Postula-se que a hipoxemia na DPOC, causada diretamente pela doença pulmonar ou pela associação de distúrbio do sono (AOS ou hipoxemia noturna isolada) poderia produzir dano neuronal direto ou distúrbios de síntese, liberação ou reabastecimento noradrenérgico/dopaminérgico, produzindo perturbação da fisiologia cerebral, ocasionando depressão (NORWOOD, 2007).

Apesar da maioria dos autores observarem associação entre apnéia obstrutiva do sono com escores de depressão elevados, esse achado não é um consenso na literatura, pois alguns autores não encontraram relação entre AOS e depressão. Phillips, Berry e Lipke-Molby (1996) estudando 95 idosos não encontraram sintomas depressivos significativos em pacientes com AOS (IAH > 5/h) quando comparados a um grupo controle sem AOS (IAH < 5/h). Pillar e Lavie (1998) em um grande estudo de 2.271 pacientes referidos a um laboratório do sono por suspeita de distúrbio do sono, nem a existência da AOS ou a gravidade da mesma foi associada com a depressão. Em um recente estudo de 239 indivíduos participando da coorte do Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study não havia diferença entre os escores de depressão medidos pela Hamilton Rating Scale for Depression entre o grupo portador de AOS e o grupo controle (QUAN *et al.*, 2014). A diversidade dos resultados encontrados entre os estudos pode ser explicada por diferenças no tamanho da amostra, a população de estudo, distribuição por sexo, idade e ponto de corte do IAH, bem como a variabilidade em termos de questionários e escalas utilizadas para avaliar a sintomatologia depressiva. Dada à heterogeneidade desses dados, estudos longitudinais de populações de pacientes são necessários para entender melhor a relação entre ambos os transtornos e verificar se a relação entre depressão e apneia do sono também é real ou determinada por fatores de confusão.

A **figura 5** resume os fatores que parecem ser mais importantes para influenciar a performance neuropsicológica em pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis. Muitos fatores são compartilhados por ambos os grupos, no entanto eles reúnem-se com mais frequência em portadores de DPOC (DODD; GETOV; JONES,

2010). Essa figura mostra que tanto a depressão quanto os distúrbios respiratórios do sono estão interligados e muitas vezes é difícil diferenciar o que é causa e o que é efeito. Isso reforça que a identificação de instrumentos para busca ativa tanto de depressão quanto de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com hipoxemia leve diurna torna-se imperativa para um melhor manejo da DPOC, pois ambas as doenças podem produzir sérias consequências deletérias à saúde e qualidade de vida. Deste modo, a identificação precoce e consequente tratamento direcionado dessas comorbidades podem trazer uma melhor evolução para os pacientes com DPOC.

Figura 5 - Fatores que influenciam a performance neuropsicológica em pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis.



Fonte: Traduzido de DODD; GETOV; JONES, 2010.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Investigar a prevalência e determinar os fatores preditores de apneia obstrutiva do sono e de hipoxemia noturna isolada, bem como os fatores preditores de depressão maior em uma população-alvo ambulatorial de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve.

3.2 Objetivos específicos

Em uma população-alvo ambulatorial de portadores de DPOC com hipoxemia leve pretende-se:

- Estimar a prevalência de apneia obstrutiva do sono e de hipoxemia noturna isolada.
 - Determinar os preditores de apneia obstrutiva do sono e hipoxemia noturna isolada.
 - Determinar os preditores de depressão maior.
-

4 MÉTODOS

4.1 Desenho geral do estudo e aspectos éticos

Foi realizado um estudo de corte transversal para estimar a prevalência de apneia obstrutiva do sono e de hipoxemia noturna, seguido de um estudo caso-controle, comparando os pacientes portadores de depressão maior e DPOC (casos) com os pacientes portadores de DPOC sem depressão maior (controles) em uma população ambulatorial de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve. Ele foi realizado de acordo com as boas práticas clínicas e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Goiânia sob o protocolo 198.344 / 2013 (Anexo 1).

4.2 Local do estudo

O estudo foi conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE, um ambulatório especializado no atendimento de doenças pulmonares, em Goiânia, Goiás, cidade com uma prevalência estimada de pacientes com DPOC de 16% (NASCIMENTO *et al.*, 2007).

4.3 Seleção de pacientes, coleta de dados (Figura 6)

4.3.1 Seleção dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve para o estudo de corte transversal.

Indivíduos portadores de DPOC que não estavam em oxigenoterapia domiciliar, clinicamente estáveis, com 40 anos ou mais, admitidos entre 1º de abril e 31 de setembro de 2013 no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE foram considerados elegíveis e convidados a participar do estudo. Após a assinatura do termo de consentimento informado, uma oximetria foi realizada para incluir somente os pacientes portadores de hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio ≥ 90 a $\leq 94\%$). Os pacientes subsequentemente realizaram avaliação clínica, responderam a questionários validados de

dispneia do Medical Research Council (BESTALL *et al.*, 1999), comprometimento da saúde da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD Assessment Test - CAT) (JONES *et al.*, 2009) e nível sócio-econômico (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2009) (Apêndice 1), e realizaram espirometria, teste de caminhada de 6 minutos, exame de polissonografia, ecocardiograma, gasometria arterial e radiografia de tórax.

Os critérios de exclusão do estudo de corte transversal foram: gravidez, infarto do miocárdio recente (menos de três meses), antecedentes médicos de asma ou qualquer outra doença pulmonar concomitante, história de diagnóstico de câncer, presença de insuficiência renal ou a realização de diálise, presença de diabetes insulino-dependente, a presença de $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$ em repouso, presença de evidência radiográfica de qualquer anormalidade significativa não atribuível a DPOC e a incapacidade de entender ou completar todos os questionários, testes e entrevistas.

4.3.2 Seleção dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve para o estudo caso-controle.

A amostra de indivíduos selecionados para o estudo de corte transversal foi submetida a um novo critério de exclusão: uso de medicamentos que poderiam induzir depressão (β -bloqueadores lipofílicos, esteróides anabolizantes, digoxina, levodopa, benzodiazepínicos e pemolina) (PATTEN; LOVE, 1994) e posteriormente a avaliação psiquiátrica para determinar se controle (paciente sem depressão maior) ou caso (portador de depressão maior), a qual foi diagnosticada de acordo com os critérios do Manual de Estatística e Diagnóstico de Distúrbios Mentais, 4^a edição (DSM IV), e medida pelo inventário de depressão de Beck, segunda revisão (BECK; STEER RA; BROWN, 1996).

4.3.3 Coleta de dados e equipe de pesquisa

Os dados foram coletados à medida que os indivíduos eram admitidos no Centro de Pesquisa Clínica e realizavam as avaliações. Estes dados eram tabulados em um arquivo eletrônico (Microsoft Excel 2007) para

posterior transferência para o banco de dados do programa Stata versão 13.1 (StataCorp, Texas, EUA).

A equipe de pesquisa era composta por oito indivíduos distintos: um pesquisador médico responsável pela seleção e avaliação clínica, quatro pesquisadores responsáveis pela realização dos exames, um médico e três de formação técnica, um pesquisador médico responsável pela avaliação psiquiátrica e dois pesquisadores supervisores médicos que recebiam relatórios mensais das atividades de pesquisa.

4.3.3.1 Anamnese e exame físico

O instrumento de coleta de dados foi desenvolvido especificamente para a pesquisa, de forma a conter os dados necessários para a caracterização clínica do paciente portador de DPOC.

Os indivíduos com DPOC foram classificados segundo os critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014 (sintomas respiratórios crônicos, história de exposição a fatores de risco para a doença, e uma relação $VEF1/CVF < 70$ após broncodilatador na espirometria).

A estabilidade clínica foi definida como a ausência de exacerbação do DPOC nas quatro semanas anteriores (BURGE; WEDZICHA, 2003).

Todos os indivíduos foram categorizados em relação ao tabagismo como: tabagistas (indivíduos atualmente fumando diariamente ou menos que diariamente), ex-tabagistas (indivíduos que no passado fumaram pelo menos 100 cigarros ou 5 maços, e que não são tabagistas) e não tabagistas (indivíduos que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros ou 5 maços no passado) (Centers for Disease Control and Prevention, 1994).

A medida da pressão arterial sistêmica dos participantes foi realizada com o indivíduo na posição sentada, com membro superior esquerdo ao nível do coração, após repouso de no mínimo 5 minutos utilizando-se as técnicas palpatória e auscultatória (PORTO; LEMOS PORTO, 2014).

A dessaturação no teste de caminhada de 6 minutos foi definida como uma queda $\geq 4\%$ do valor saturação de oxigênio em repouso durante, pelo menos, os últimos 3 min do teste de caminhada (POULAIN *et al.*, 2003).

4.3.3.2 Escala de dispneia do Medical Research Council

A dispneia pode ser definida como uma sensação de respiração desagradável. Realizar uma medida desse sintoma fornece uma dimensão independente que não é dada por testes funcionais pulmonares ou pela medida de dispneia no laboratório de exercício (CAMARGO; PEREIRA, 2010). A Escala de dispneia do Medical Research Council é composta de cinco afirmações sobre o status da dispneia percebida pelo paciente portador de DPOC: 0- Tenho falta de ar ao realizar exercício físico intenso; 1- Tenho falta de ar quando aperto meu passo ou subo escadas ou ladeira; 2- Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que as outras pessoas da minha idade; 3- Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100m ou poucos minutos de caminhada no plano e 4- Tenho tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho. Os pacientes selecionam a alternativa que corresponde ao nível de dispneia que estão experimentando (BESTALL *et al.*, 1999). Essa medida foi realizada pelo pesquisador médico após anamnese e exame físico.

4.3.3.3 Teste de avaliação de comprometimento da saúde da DPOC

O teste de avaliação de comprometimento da saúde da DPOC foi elaborado especificamente para ser rápido e fácil de utilizar, tendo como objetivo a melhora da comunicação entre os pacientes com DPOC e o clínico, permitindo assim uma compreensão comum da gravidade e do impacto da doença. Para sua confecção, foram identificados itens referentes aos sintomas diários, às limitações de atividades e a outras manifestações da doença, portanto, sua versão final foi composta de oito itens: tosse, secreção mucAOS, opressão torácica, dispneia ao subir ladeiras/escadas, limitação de atividades domésticas, confiança para sair de casa, sono e disposição. Os pacientes graduam cada um dos itens em uma escala de 0 a

5 e a pontuação de cada item é somada para se obter uma nota geral do comprometimento do estado de saúde, que pode variar de 0 (sem comprometimento) a 40 (comprometimento máximo) (LANGHAMMER; JONES, 2013). Essa avaliação foi realizada pelo pesquisador médico após a realização da medida da dispneia pela Escala de dispneia do Medical Research Council.

4.3.3.4 Inventário de depressão de Beck, segunda revisão.

O inventário de depressão de Beck foi validado em populações com e sem doenças psiquiátricas e é utilizado para medir sintomas de depressão e avaliar sua severidade em indivíduos com mais de 13 anos de idade. A segunda revisão do inventário de depressão de Beck foi desenvolvida para corresponder aos critérios do DSM-IV para o diagnóstico de transtornos depressivos e inclui itens que medem componentes cognitivos, afetivos, somáticos, e sintomas vegetativos de depressão. Ele é composto por 21 itens e foi aprovado pelo National Institute for Health and Clinical Excellence para uso na atenção primária com o objetivo de medir a severidade da depressão em nível basal e sua resposta ao tratamento (SMARR; KEEFER, 2011). Essa avaliação foi realizada pelo pesquisador médico após Teste de avaliação de comprometimento da saúde da DPOC.

4.3.3.5 Avaliação psiquiátrica.

A presença de depressão maior foi estabelecida através de uma avaliação psiquiátrica realizada com base nos critérios do Manual de Estatística e Diagnóstico de Distúrbios Mentais, 4ª edição (DSM IV).

4.3.3.6 Avaliação pelos exames de função pulmonar, oximetria, exame radiográfico, gasométrico e polissonográfico.

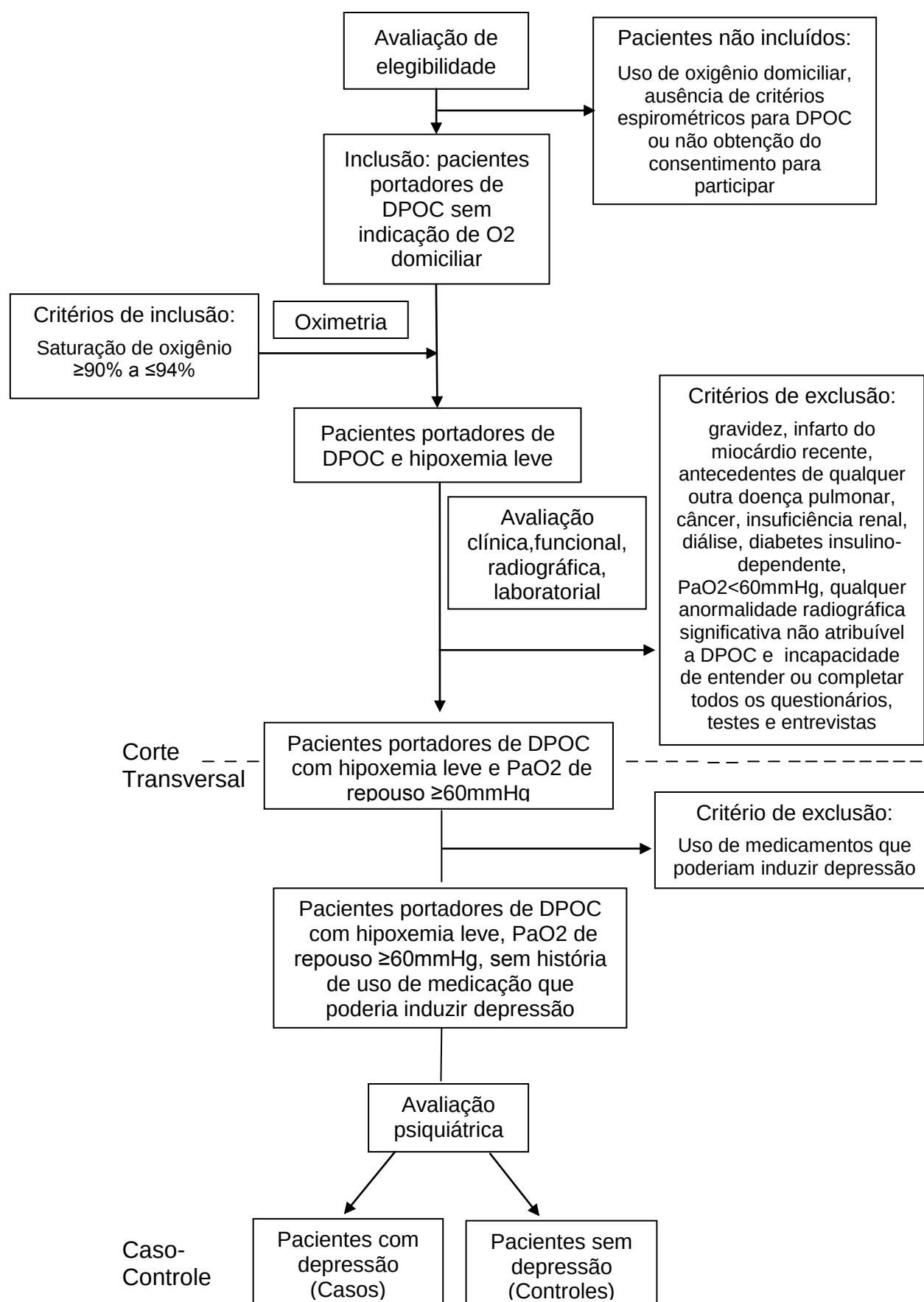
A espirometria foi realizada por técnico habilitado e com certificação pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e avaliada por médico pneumologista. Foram obedecidos os critérios estabelecidos pela SBPT e ATS (American Thoracic Society) quanto a padronização do procedimento de realização das manobras, a aceitabilidade e

reprodutibilidade das curvas. A prova broncodilatadora foi realizada com aerosol dosimetrado utilizando 400 mcg de salbutamol divididos em 4 jatos de 100 mcg cada e a repetição do teste após o broncodilatador será após 15 minutos. A técnica do procedimento, as contraindicações para realização de espirometria e o uso da tabela de referência para população brasileira seguiram as orientações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). A gasometria foi processada com o gasômetro Cobas b 121 (Roche) e a oximetria com o oxímetro de pulso NONIN GO2 Achieve (Minnesota, USA). Ambos procedimentos serão realizados em posição sentada com paciente em repouso por pelo menos 10 minutos. A radiografia de tórax foi obtida nas projeções PA e Perfil.

A polissonografia foi realizada com Alice 5 Diagnostic Sleep System (Murrysville, PA, EUA), em um laboratório do sono. As gravações foram interpretadas e estágios do sono foram determinados de acordo com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono. Apneia foi definida como a cessação de fluxo de ar ≥ 10 s e hipopneia foi considerada presente quando ocorria pelo menos uma de três condições: redução do fluxo de ar $> 50\%$, redução de fluxo de ar $< 50\%$ com queda na saturação $> 3\%$, ou redução de fluxo de ar $< 50\%$ com evidencia de despertar pelo eletroencefalograma. A apnéia obstrutiva do sono foi considerada presente quando o índice de apneia-hipopneia era ≥ 15 , e a hipoxemia noturna foi definida como a presença na polissonografia de uma saturação de oxigênio $< 90\%$ durante pelo menos 5 minutos, apresentando um nadir (ponto mais baixo) $\leq 85\%$ (TORALDO *et al.*, 2005). Considerou-se o indivíduo como portador de hipoxemia noturna isolada quando havia hipoxemia significativa na ausência de AOS (LEWIS *et al.*, 2009).

O fluxograma das etapas do estudo é apresentado na **figura 6**.

Figura 6 - Fluxograma do estudo



4.4 ANÁLISE DOS DADOS

4.4.1 Cálculo do tamanho da amostra.

O tamanho da amostra para o estudo de prevalência foi calculado estimando uma proporção da população com precisão absoluta especificada ($n = z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)/d^2$) (LWANGA; LEMESHOW, 1991), onde:

n: número de indivíduos

P: prevalência esperada

d: precisão absoluta em pontos percentuais

α : 0,05

Como a prevalência de distúrbios respiratórios do sono incluía uma ampla gama de valores (8 a 84%) (FLETCHER *et al.*, 1987, LEVI-VALENSI *et al.*, 1992, VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995, CHAOUAT *et al.*, 1997, SANDERS *et al.*, 2003, BEDNAREK *et al.*, 2005, TORALDO *et al.*, 2005, MUELLER *et al.*, 2008, ZANCHET; VIEGAS, 2006, LEWIS *et al.*, 2009, LÓPEZ-ACEVEDO *et al.*, 2009, MACHADO *et al.*, 2010, LACASSE *et al.*, 2011), para o cálculo do tamanho da amostra para o estudo transversal assumiu-se uma prevalência de distúrbios respiratórios do sono em 50% como a escolha mais segura, uma vez que produz o maior tamanho da amostra. Para estimar a prevalência de distúrbios respiratórios do sono com precisão absoluta de 13%, com 95% de confiança, foi calculado um tamanho de amostra de 57 indivíduos. Assumindo possíveis perdas em 10%, optou-se por incluir pelo menos 64 indivíduos para a amostra.

Para calcular o tamanho da amostra para o estudo de caso-controle foi utilizado o Teste t ($n = [(1/q_1 + 1/q_2) S^2 (z_\alpha + z_\beta)^2] \div E^2$) (HULLEY; CUMMINGS, 2007). Onde:

n: número total de indivíduos necessários

q1: proporção de indivíduos no grupo 1

q2: proporção de indivíduos do grupo 2

S: desvio padrão da variável desfecho

z_α : desvio normalizado da distribuição normal para α

z_β : desvio normalizado da distribuição normal para β

Para determinar o tamanho da amostra foi utilizada a variável “tempo total de sono com saturação inferior a 90% (T90)”, por ser uma variável

contínua que define a hipoxemia noturna em pacientes portadores de DPOC. Para verificar se o T90 difere significativamente entre os grupos de pacientes portadores de DPOC com e sem depressão maior, calculou-se o tamanho da amostra para ser capaz de detectar uma diferença de 5% ou mais na média do T90 entre os dois grupos. Um estudo prévio relatou que a média e o desvio padrão do T90 em pacientes portadores de DPOC foi de $29,4 \pm 1,2$ (TORALDO *et al.*, 2005). Para α (bicaudal) = 0,01 e poder $(1-\beta) = 0,90$ seriam necessários 20 indivíduos portadores de DPOC. Assumindo possíveis perdas em 30%, optou-se por incluir mais 10 indivíduos em cada grupo, totalizando 60 pacientes.

4.4.2 Análise estatística

Os resultados foram analisados com o programa Stata versão 13.1 (StataCorp, Texas, EUA), utilizando 5% de nível de significância ($p < 0,05$). Teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados.

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritas utilizando média e desvio padrão, as quantitativas que não apresentavam distribuição normal foram descritas utilizando-se mediana e intervalo interquartil e as variáveis qualitativas foram descritas por meio de proporções.

Foi utilizado o Teste t de Student para comparação de duas médias, ANOVA para comparação de mais médias e o Teste de Significancia de Tukey para comparações post hoc. O teste Mann-Whitney foi utilizado para comparar duas medianas e o teste de Kruskal-Wallis com comparações post hoc para comparações de mais medianas. Para variáveis dicotômicas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

No estudo de corte transversal, foram calculadas a odds ratio da associação entre a variável preditora e o desfecho (distúrbio respiratório do sono), com intervalo de confiança de 95%. O valor do cutoff para a PaO₂ foi calculado através da análise da curva ROC (receiver operating characteristic).

Para o estudo caso-controle, foram calculadas as odds ratio não ajustadas da associação entre cada variável preditora e o desfecho (diagnóstico de depressão maior), com intervalo de confiança de 95%.

Todas as possíveis variáveis preditoras foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre depressão maior e cada variável independente, controlando para as variáveis da polissonografia. A correlação foi realizada para avaliar a força das relações lineares entre as variáveis numéricas e a regressão linear para estabelecer relação entre causa e efeito. O ponto de corte do CAT como preditor de depressão foi calculado utilizando análise da curva ROC (receiver operating characteristic).

5 RESULTADOS

Artigo 1 – PaO₂ como fator preditivo para Distúrbios Respiratórios do Sono em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e hipoxemia leve.

Revista: Jornal Brasileiro de Pneumologia

Autores: José Laerte R. Silva Júnior; Marcus Barreto Conde; Krislainy de Sousa Corrêa; Helena Rabahi; Arthur Alves Rocha; Marcelo Fouad Rabahi.

Artigo 2 – COPD Assessment Test (CAT) score as a predictor of major depression among subjects with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia: a case-control study.

Revista: BMC Pulmonary Medicine (Publicado)

Autores: José Laerte R. Silva Júnior; Marcus Barreto Conde; Krislainy de Sousa Corrêa; Christina da Silva; Leonardo da Silva Prestes; Marcelo Fouad Rabahi.

Artigo 1

PaO₂ como fator preditivo para Distúrbios Respiratórios do Sono em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e hipoxemia leve.

José Laerte R. Silva Júnior^{1,3§}, MD, MS; Marcus Barreto Conde ², MD, PhD; Krislainy de Sousa Corrêa ³, PhD; Helena Rabahi³, BSc; Arthur Alves Rocha⁴, MD; Marcelo Fouad Rabahi^{1,3}, MD, PhD.

Instituições:

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO.

² Faculdade de Medicina de Petrópolis/FASE, Petrópolis-RJ.

³ Clínica do Aparelho Respiratório (CLARE), Goiânia-GO.

⁴ Centro Médico, Goiânia-GO.

[§] Autor para correspondência

Emails:

JLRJ: joselaertejr@gmail.com; MBC: marcusconde@hucff.ufrj.br; KSC: krislainycorrea@hotmail.com; HR: hrabahi_13@hotmail.com; AAR: drarthuralvesrocha@gmail.com; MFR: mfrabahi@gmail.com.

Autor principal: José Laerte R. S. Júnior, Telefone: 62 84349431, fax: 62 35348032
Email: joselaertejr@gmail.com

Orgão financiador: Este estudo foi financiado pela Novartis. Os autores não receberam qualquer reembolso ou benefícios financeiros, e declaram que não há interesses conflitantes. Novartis não teve nenhum papel na concepção, métodos, gerenciamento de dados, análise, ou na decisão de publicar.

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de doenças respiratórias do sono (hipoxemia noturna isolada e apneia obstrutiva do sono (AOS)) e identificar as variáveis que podem prever sua presença em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e hipoxemia leve.

Métodos: Um estudo de corte transversal foi realizado em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, portadores de DPOC e hipoxemia leve em um centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias em Goiânia-GO. Pacientes foram submetidos à avaliação clínica, espirometria, polissonografia, ecocardiografia, gasometria arterial, teste de caminhada de 6 minutos e radiografia de tórax.

Resultados: Durante o período de estudo 60,9% (39/64) pacientes com DPOC e hipoxemia leve foram diagnosticados com doenças respiratórias do sono (14 com AOS e 25 com hipoxemia noturna isolada). $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ (OR:4,59; IC95%: 1,54-13,67; $p=0,01$) foi significativamente associada com distúrbios respiratórios do sono.

Conclusão: A prevalência de distúrbio respiratório do sono foi elevada em pacientes com DPOC e hipoxemia leve (60,9%). Esse estudo sugere que pacientes portadores de DPOC com $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ são candidatos a um estudo do sono.

Descritores: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Distúrbios Respiratórios do Sono; Prevalência; Fatores de risco.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of sleep respiratory disorders (isolated nocturnal hypoxemia and/or obstructive sleep apnea (AOS)) and predictive variables among subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and mild hypoxemia.

Methods: A cross-sectional study was performed in clinically stable COPD subjects with mild hypoxemia visiting an Out Patient Chest Clinic in Goiania (Brazil). Patients were submitted to clinical evaluation, spirometry, polysomnography, echocardiography, arterial blood gas analysis, 6-minute walk testing and chest radiograph.

Results: During the period of study 60.9% (39/64) COPD patients with mild hypoxemia were diagnosed with sleep respiratory disorders (14 with AOS and 25 with isolated nocturnal hypoxemia). $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ (OR:4.59; 95% CI: 1.54-13.67; $p=0.01$) was significantly associated with sleep respiratory disorders.

Conclusion: The prevalence of sleep respiratory disorders in COPD patients with mild hypoxemia was high (60.9%). The present study suggests that COPD patients with $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ are candidate to a sleep study.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Sleep Disorders; Prevalence; Risk Factors.

Lista de Abreviações:

IAH	Índice de Apneia/Hipopneia
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ESE	Escore de Sonolência de Epworth
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
REM	Movimento Rápido dos olhos (Rapid Eye Movement)
T90	Tempo (min) durante o sono com saturação de oxigênio <90%
TTS	Tempo Total de Sono

Introdução

Distúrbios respiratórios do sono têm sido reconhecidos como potenciais comorbidades entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).^{1,2} Embora seja recomendado perguntar aos pacientes sobre distúrbios do sono durante as consultas de acompanhamento, sintomas noturnos em pacientes com DPOC frequentemente passam despercebidos por pacientes e médicos, e as anormalidades relacionadas ao sono, que incluem má qualidade do sono e distúrbios respiratórios do sono, são frequentemente esquecidas.³

As mais importantes anormalidades do sono associadas à DPOC são a apneia obstrutiva do sono (AOS) e hipoxemia noturna isolada (dessaturação de oxigênio significativa durante o sono sem AOS).³⁻⁵ Ambas as doenças são frequentes, a hipoxemia noturna isolada tem uma prevalência descrita de 27% a 84%,⁶⁻¹⁴ enquanto a AOS tem uma prevalência de 8% a 39%.¹⁵⁻¹⁸

Entretanto, há escassez de dados e não há consenso em relação a como ou quando os pacientes portadores de DPOC devem ser avaliados para distúrbios respiratórios do sono.^{4,5,19} Atualmente, em pacientes com DPOC, a polissonografia é principalmente realizada quando há suspeita de AOS, devido a sintomas como sonolência ou ronco excessivos, ou à fadiga e hipertensão pulmonar, ou a policitemia, mas não se sabe quando pacientes com DPOC sem sintomas de AOS devem ser submetidos a um polissonografia.^{4,5}

Indivíduos que apresentam hipoxemia leve diurna podem apresentar quedas desproporcionais na saturação de oxigênio durante o sono que podem causar alterações na estrutura do sono, arritmias, hipertensão pulmonar e aumento do risco para doença cardiovascular e cerebrovascular.³ No entanto, a hipoxemia noturna pode ocorrer no portador de DPOC mesmo na ausência de hipoxemia diurna significativa.¹¹

Nosso objetivo foi determinar a prevalência de doenças respiratórias do sono (hipoxemia noturna isolada e apneia obstrutiva do sono (AOS)) e identificar as variáveis que podem prever sua presença em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Métodos

Indivíduos, desenho do estudo e aspectos éticos

Um estudo de corte transversal foi conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE, um ambulatório especializado no atendimento de doenças pulmonares, em Goiânia, Goiás.

Pacientes portadores de DPOC que não estavam em oxigenoterapia domiciliar, clinicamente estáveis, com 40 anos ou mais, admitidos entre 1º de abril e 31 de setembro de 2013 no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE foram considerados elegíveis e convidados a participar do estudo. Após a assinatura do termo de consentimento informado, os pacientes realizaram espirometria para verificar a presença de uma relação $VEF1/CVF < 70$ e uma oximetria para incluir somente os pacientes portadores de hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio ≥ 90 a $\leq 94\%$). Os pacientes subsequentemente realizaram avaliação clínica, responderam a questionários validados de dispneia do Medical Research Council,²⁰ comprometimento da saúde da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD Assessment Test - CAT),²¹ nível sócio-econômico (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa),²² e realizaram teste de caminhada de 6 minutos, exame de polissonografia, ecocardiograma, gasometria arterial e radiografia de tórax. Os critérios de exclusão do estudo foram: gravidez, infarto do miocárdio recente (menos de três meses), antecedentes médicos de asma ou qualquer outra doença pulmonar concomitante, história de diagnóstico de câncer, presença de insuficiência renal ou a realização de diálise, presença de diabetes insulino-dependente, a presença de $PaO_2 < 60$ mmHg em repouso, presença de evidência radiográfica de qualquer anormalidade significativa não atribuível a DPOC e a incapacidade de entender ou completar todos os questionários, testes e entrevistas. Este estudo foi conduzido de acordo com as boas práticas clínicas e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Goiânia sob o número 198.344/2013.

Procedimentos e definições

Estabilidade clínica foi definida como a ausência de exacerbação nas últimas quatro semanas.²³ Todos os indivíduos foram categorizados em relação ao tabagismo como: tabagistas (indivíduos atualmente fumando diariamente ou menos que diariamente), ex-tabagistas (indivíduos que no passado fumaram pelo menos 100 cigarros ou 5 maços, e que não são tabagistas) e não tabagistas (indivíduos que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros ou 5 maços no passado).²⁴

Os indivíduos com DPOC foram classificados segundo os critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014 (sintomas respiratórios crônicos, história de exposição a fatores de risco para a doença, e uma relação VEF1/CVF<70 após broncodilatador na espirometria).²

A hipoxemia noturna foi definida como a presença na polissonografia de uma saturação de oxigênio <90% durante pelo menos 5 minutos, apresentando um nadir (ponto mais baixo) $\leq 85\%$.¹⁴ Considerou-se o indivíduo como portador de hipoxemia noturna isolada quando havia hipoxemia significativa na ausência de AOS.¹¹

A dessaturação no teste de caminhada de 6 minutos foi definida como uma queda $\geq 4\%$ do valor saturação de oxigênio em repouso durante, pelo menos, os últimos 3 min do teste de caminhada.²⁵

A polissonografia foi realizada com Alice 5 Diagnostic Sleep System (Murrysville, PA, EUA), em um laboratório do sono. Apneia foi definida como a cessação de fluxo de ar ≥ 10 s e hipopneia foi considerada presente quando ocorria pelo menos uma de três condições: redução do fluxo de ar $>50\%$, redução de fluxo de ar $<50\%$ com queda na saturação $>3\%$, ou redução de fluxo de ar $<50\%$ com evidência de despertar pelo eletroencefalograma. A apnéia obstrutiva do sono foi considerada presente quando o índice de apneia-hipopneia era ≥ 15 e as gravações foram interpretadas e estágios do sono foram determinados de acordo com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono.²⁶

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra para o estudo de prevalência foi calculado estimando uma proporção da população com precisão absoluta especificada ($n = z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)/d^2$).²⁷ Como a prevalência de distúrbios respiratórios do sono incluía uma ampla gama de valores (8 a 84%),⁶⁻¹⁴ para o cálculo do tamanho da amostra para o estudo transversal assumiu-se uma prevalência de distúrbios respiratórios do sono em 50%

como a escolha mais segura, uma vez que produz o maior tamanho da amostra. Para estimar a prevalência de distúrbios respiratórios do sono com precisão absoluta de 13%, com 95% de confiança, foi calculado um tamanho de amostra de 57 indivíduos. Assumindo possíveis perdas em 10%, optou-se por incluir pelo menos 64 indivíduos para a amostra.

Análise estatística

Os resultados foram analisados com o programa Stata versão 13.1 (StataCorp, Texas, EUA), utilizando 5% de nível de significância ($p < 0,05$). Teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritas utilizando média e desvio padrão, as quantitativas que não apresentavam distribuição normal foram descritas utilizando-se mediana e intervalo interquartil e as variáveis qualitativas foram descritas por meio de proporções.

ANOVA foi utilizada para comparação das médias, com o Teste de Significância de Tukey para comparações post hoc, enquanto o teste de Kruskal-Wallis com comparações post hoc para comparações de medianas. Para variáveis dicotômicas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Foram calculadas a odds ratio da associação entre a variável preditora e o desfecho (distúrbio respiratório do sono), com intervalo de confiança de 95%. O valor do cutoff para a PaO₂ foi calculado através da análise da curva ROC (receiver operating characteristic). A análise de correlação foi conduzida para avaliar a força de relação linear entre as variáveis numéricas, com o teste de Bonferroni para ajustar os níveis de significância.

Resultados

Dos 64 indivíduos incluídos no estudo, 14 indivíduos (21,8%) apresentavam AOS, 25 indivíduos (39,1%) apresentavam hipoxemia noturna isolada e 25 indivíduos (39,1%) não apresentavam distúrbios do sono. A Figura 1 mostra o fluxograma das etapas do estudo.

A população de estudo compreendeu pacientes com DPOC de idade avançada, com predominância do gênero masculino, baixo nível socioeconômico, IMC normal, principalmente ex-fumantes, com doença pulmonar avançada, de PaO₂

normal ou com hipoxemia leve, níveis normais de PaCO₂ e função ventricular esquerda normal. Considerando as características basais, os grupos de pacientes com AOS e hipoxemia noturna isolada não eram diferentes do grupo sem doenças respiratórias do sono, exceto em relação a PaO₂ (Tabela 1), que foi significativamente mais baixa tanto no grupo com AOS ($p=0,04$), quanto no grupo com hipoxemia noturna isolada ($p=0,04$) em relação ao grupo sem doença do sono. No entanto, não havia diferença estatisticamente significativa entre a PaO₂ do grupo com AOS e hipoxemia noturna isolada.

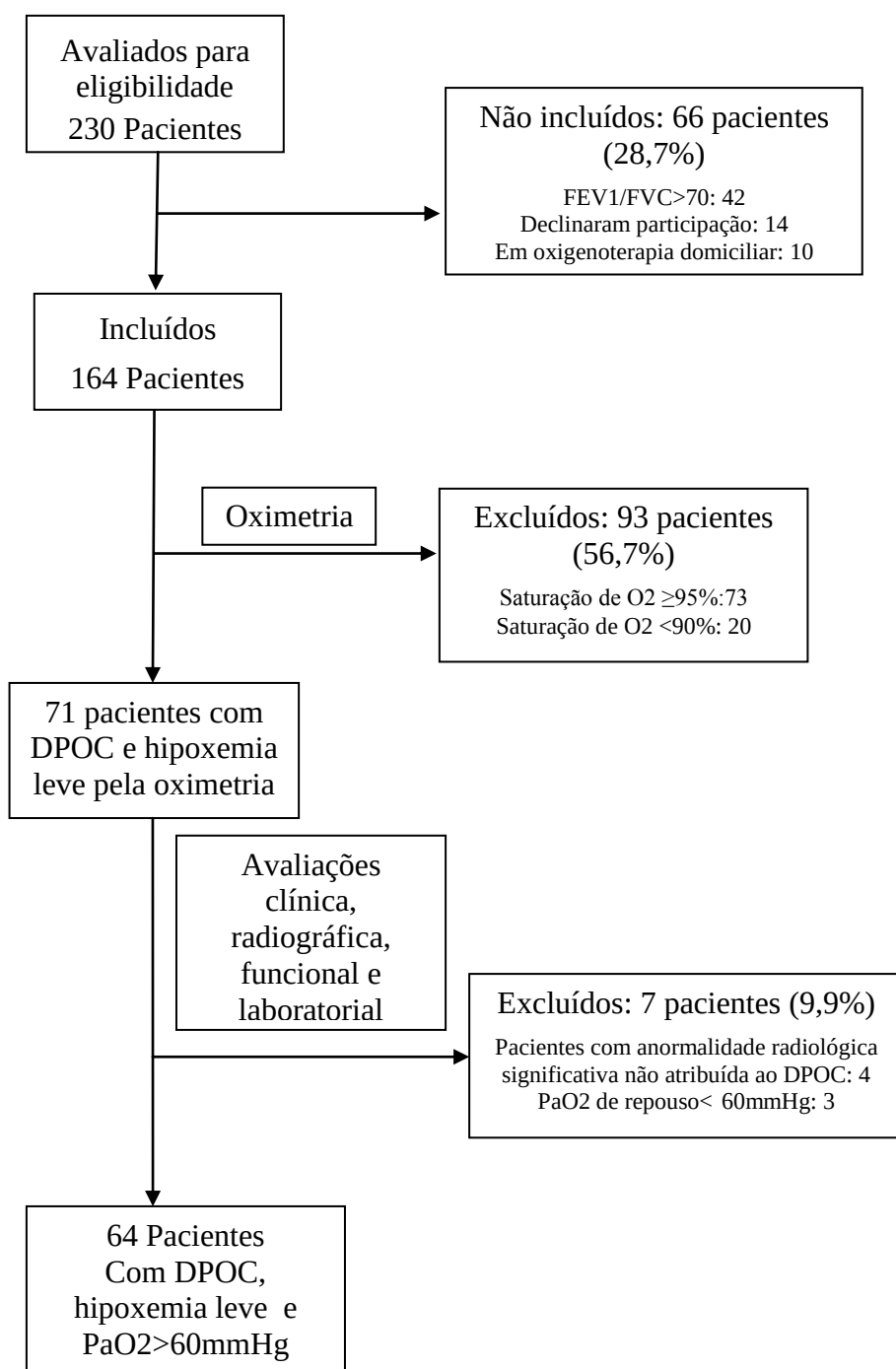


Figura 1. Fluxograma do estudo**Tabela 1 – Características descritivas da amostra estudada.**

	Todos pacientes n = 64	AOS n =14	Hipoxemia noturna n =25	Sem doença n =25	p
Idade, anos	69,7 ± 8,8	69,9 ± 6,1	68,9 ± 9,5	70,4 ± 9,5	0,84
Gênero masculino, n (%)	36 (56,3)	8 (57,1)	11 (44)	17 (68)	0,23
IMC, kg/m ²	25,1 ± 5,2	26,9 ± 6,2	25,4 ± 5,9	23,8 ± 3,5	0,21
Circunferência cervical, cm	36,6 ± 4,9	37,8 ± 6,3	36,5 ± 4,0	35,9 ± 4,7	0,55
Escore socioeconômico	17 (14;24)†	19 (16;24)†	16 (14;19)†	17 (13;25)†	0,49
Tabagismo (maços/ano)	47,5 (26;60)†	53,3 (35;60)†	37 (22,5;60)†	51 (30;66)†	0,46
Tabagismo em atividade	17 (26,6)	5 (35,7)	9 (36)	3 (12)	
n (%) ex-fumante/nunca fumou	47 (73,4)	9 (64,3)	16 (64)	22 (88)	0,11
PAM, mmHg	92,9 ± 10,5	95,2 ± 12,9	91,1 ± 9,2	93,3 ± 10,4	0,48
Hipertensão, n (%)	37 (57,8)	6 (42,9)	17 (68)	14 (56)	0,30
DPOC GOLD A	6 (9,4)	2 (14,3)	2 (8)	2 (8)	
n (%) GOLD B	10 (15,6)	2 (14,3)	5 (20)	3 (12)	
GOLD C	2 (3,1)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0,82
GOLD D	46 (71,9)	10 (71,4)	18 (72)	18 (72)	
CVF pós-Bd (litros)	2,48 ± 0,8	2,51 ± 0,7	2,38 ± 0,8	2,57 ± 0,9	0,69
CVF pós-Bd (%)	75,2 ± 18,1	76,3 ± 18,1	74,3 ± 16,7	75,5 ± 20,1	0,94
VEF1 pós-Bd (litros)	1,29 ± 0,6	1,45 ± 0,5	1,20 ± 0,6	1,30 ± 0,6	0,45
VEF1 pós-Bd (%)	50,2 ± 18,6	56,5 ± 18,4	48,2 ± 19,4	48,6 ± 17,8	0,36
VEF1/CVF pós-Bd (%)	51,3 ± 12,1	57,1 ± 8,8	49,9 ± 14,4	49,5 ± 10,6	0,13
PaO ₂ , mmHg	71,9 ± 9,8	69,0 ± 7,8	69,6 ± 9,9	76,0 ± 9,8	0,03*
PaCO ₂ , mmHg	35,1 ± 5,2	35,8 ± 5,9	36,3 ± 5,1	33,5 ± 4,7	0,15
Sat O ₂ , gasometria (%)	93,8 ± 2,1	93,2 ± 2,1	93,5 ± 1,9	94,5 ± 2,1	0,11
Fração de ejeção VE (%)	69,5 (65;73)†	72 (65;75)†	68 (65;70)†	70 (65;73)†	0,24
Disfunção sistólica VE, n (%)	2 (3,1)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	1,00
Disfunção diastólica VE, n (%)	46 (71,9)	10 (71,4)	19 (76)	17 (68)	1,00
Hipertensão pulmonar, n (%)	3 (4,7)	1 (7,1)	2 (8)	0 (0)	
PAPs normal, n (%)	30 (46,9)	7 (50)	14 (56)	9 (36)	0,20
PAPs indeterminada, n (%)	31 (48,4)	6 (42,9)	9 (36)	16 (64)	
Dessaturação TC6min	17 (26,6)	4 (28,6)	8 (32)	5 (20)	0,67
TC6min distância (% previsto)	92,2 (82,4;107,7)†	92,4 (84,8;102,8)†	90,8 (82,4;107,6)†	92,2 (82,1;108,3)†	0,98
CAT (0-40)	17 ± 7,1	14,4 ± 6,6	18 ± 6,8	17,4 ± 7,7	0,31

Os dados estão apresentados como média±DP, n (%) or mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. Definição de função ventricular esquerda normal: fração de ejeção ventricular esquerda ≥ 55%. PAM: pressão arterial sistêmica

média. PAPs: pressão sistólica da artéria pulmonar. Hipertensão pulmonar: PAPs>40. PAP indeterminada: pacientes sem regurgitação tricúspide. TC6min: Teste de caminhada de 6 minutos. CAT: COPD Assessment Test.

A análise dos parâmetros do sono mostrou que o número de microdespertares por hora do tempo total do sono (TTS) e o índice de apneia/hipopneia (IAH) foram mais elevados no grupo com AOS, considerando tanto o grupo com hipoxemia noturna isolada ($p=0,0001$ e $p<0,0001$, respectivamente), quanto o grupo sem doenças respiratórias do sono ($p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de microdespertares por hora do TTS ou o índice de apneia/hipopneia (IAH) entre os grupos com hipoxemia noturna isolada e sem doença respiratória do sono. O grupo de pacientes com AOS apresentou a proporção de estágio do sono II em relação ao TTS significativamente maior que o grupo com hipoxemia noturna isolada ($p=0,03$) e o grupo sem doença respiratória do sono ($p=0,03$) (Tabela 2).

A saturação média do sono na vigília foi significativamente mais baixa no grupo com AOS ($p=0,001$) e no grupo com hipoxemia noturna isolada ($p<0,0001$) em relação ao grupo sem doença respiratória. No entanto, entre os grupos com AOS e hipoxemia noturna isolada a saturação média na vigília era estatisticamente a mesma. Os mesmos resultados foram encontrados em relação a saturação média do sono no TTS, sono REM, sono não-REM, saturação mínima do sono, tempo em minutos com saturação de oxigênio $< 90\%$ (T90), índice de dessaturação do TTS, do sono REM e do sono não-REM (Tabela 2)

Tabela 2 – Parâmetros do sono da amostra estudada.

	AOS n = 14	Hipoxemia noturna n =25	Sem doença n =25	p
Escala de sonolência de Epworth	9,2 ± 4,1	7,2 ± 4,3	7,3 ± 4,4	0,35
Tempo total na cama, min	430,6 ± 54,7	430,4 ± 50,2	417 ± 50,5	0,59
Período de sono, min	396,6 ± 55,8	395,3 ± 38,2	383,7 ± 38,9	0,57
Tempo total de sono, min	297,3 ± 45,6	304,7 ± 49,1	290,4 ± 58,9	0,65
Vigília antes do sono, min	31,5 (19;52)†	33 (17;39)†	28 (18;36,5)†	0,93
Vigília após o início do sono, min	92,8 (64;141)†	91,7 (43,5;137,1)†	87 (37,4;146,1)†	0,93
Eficiência do sono	70,3 (58,5;76,5)†	69,7 (59,8;80,6)†	70,6 (57,4;82,9)†	0,89
Latencia para sono REM, min	134 (85;262)†	115,5 (66,5;179)†	104,5	0,47
Microdespertar/hora de TTS	26,8 (19,4;33,2)†	8 (5,5;13,1)†	10,4 (5,3;17,5)†	0,001*
Duração do sono REM, min	49,1 ± 26,8	64,2 ± 25,4	57,8 ± 24,4	0,23
Duração do sono não-REM, min	242 ± 55	250,8 ± 49,3	233,2 ± 50,2	0,51
Estágio do sono I (% do TTS)	5,7 (3,2;6,5)†	5,7 (4,9;6,9)†	5,1 (3,7;6,6)†	0,63
Estágio do sono II (% do TTS)	67,6 ± 14,7	57,1 ± 10,3	57,1 ± 10,1	0,01*

Estágio do sono III/IV (% do TTS)	11,5 ± 8,8	17,2 ± 8,8	17,2 ± 8,4	0,10
Estágio REM (% do TTS)	15,6 ± 8,2	19,5 ± 7,0	20,4 ± 7,9	0,16
Índice de apneia/hipopneia (TTS)	28,2 (19,6;37,9)†	7,6 (4,7;10,2)†	4,1 (2,2;6,9)†	0,0001*
Saturação média, vigília (%)	93 (91;95)†	92 (91;93)†	95 (94;96)†	0,0001*
Saturação média sono (%) (TTS)	92 (89;94)†	91 (90;92)†	94 (94;95)†	0,0001*
Saturação média sono (%) (REM)	88 (86;91)†	90 (89;91)†	94 (93;95)†	0,0001*
Saturação média sono (%) (n-REM)	92 (90;94)†	91 (90;92)†	94,5 (93,5;95)†	0,0001*
Saturação mínima sono (%) (TTS)	76 (72;83)†	82 (79;85)†	91 (88;92)†	0,0001*
T90, min	47,3 (15,5;210,5)†	47,3 (24,7;174,8)†	0 (0;0,5)†	0,0001*
T90 (REM), min	26,7 (1,9;38,1)†	17 (10,3;30,8)†	0 (0,0)†	0,0001*
T90 (não-REM), min	11,1 (3,2;112,7)†	15,8 (3,7;94,5)†	0 (0;0,1)†	0,0001*
Índice de dessaturação/hora (TTS)	27,8 (7,2;35,4)†	5,9 (3,4;9,2)†	1,5 (0,7;3,2)†	0,0001*
Índice de dessaturação/hora (REM)	47,3 (6,9;58)†	13,3 (4,1;26,6)†	1,6 (0;6,8)†	0,0001*
Índice de dessaturação/hora (n-	19,1 (7,6;31)†	3,0 (1,5;5,8)†	1,0 (0,3;2,4)†	0,0001*

Os dados estão apresentados como média±DP, n (%) or mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. TTS: tempo total de sono. AOS: apneia obstrutiva do sono. T90: tempo do sono em minutos com saturação de oxigênio <90%. Índice de dessaturação: número de dessaturações/hora. *Diferença estatisticamente significativa.

A análise de correlação mostrou moderada correlação entre a PaO₂ e saturação média do sono ($r=0,45$; $p=0,0002$), saturação média do sono REM ($r=0,43$; $p=0,001$) e saturação média do sono não-REM ($r=0,42$; $p=0,001$).

Cosiderando as caraterísticas basais, os grupos eram diferentes somente em relação a PaO₂, deste modo a análise de regressão logística foi realizada para verificar se a PaO₂ poderia de forma independente predizer a presença das doenças respiratórias do sono: OR:0,93; CI95%:0,87-0,99; $p=0,02$. Após a identificação do melhor ponto de corte para identificar doença respiratória do sono (PaO₂≤70mmHg), o modelo (OR:4,59; IC95%: 1,54-13,67; $p=0,01$) mostrou uma especificidade de 73,9% (IC95% 51,6%-89,8%), uma sensibilidade de 63,4% (IC95% 46,9%-77,9%), valores preditivos positivo e negativo de 81,3% (IC95% 67,7%-90%), e 53,1% (IC95% 41,4%-64,4%), respectivamente. A área sob a curva ROC foi 0,69 (IC95% 0,57-0,80), e a proporção de observações corretamente classificadas for de 67,2%.

Discussão

O principal achado do presente estudo foi que a PaO₂ pode ser um parâmetro para identificar pacientes portadores de DPOC para serem submetidos a um estudo do sono. De acordo com o modelo antes do uso de um ponto de corte dicotômico (OR:0,93), cada aumento de uma unidade da PaO₂ reduzia a chance de doença respiratória do sono em aproximadamente 7%. Embora esse efeito não pareça significativo o bastante para ser usado na prática clínica, o ponto de corte de

≤ 70 mmHg poderia ser útil em uma situação de prevalência alta, o que vários estudos tem mostrado que é a condição habitual.⁸⁻¹⁴

Um estudo prévio mostrou que a presença de hipoxemia noturna isolada é improvável em indivíduos com saturação de oxigênio $\geq 95\%$ no repouso,¹¹ sugerindo que esse subgrupo de pacientes não precisariam serem avaliados para hipoxemia noturna. De acordo com as atuais indicações para uso de oxigenoterapia domiciliar em DPOC, pacientes com $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (saturação $< 90\%$) em repouso podem necessitar de oxigenoterapia domiciliar, e portanto precisam ser avaliados.²⁸ No entanto, para o subgrupo de pacientes com DPOC com saturação de oxigênio entre 90 e 94% há escassa publicação sobre AOS ou hipoxemia noturna isolada. Deste modo, esse subgrupo deveria ser o alvo para pesquisa de distúrbios respiratórios do sono, já que a condição de hipoxemia diurna poderia ser um fator predisponente para a presença de doença do sono.

A prevalência de hipoxemia noturna isolada encontrada foi de 39,1%, dentro da relatada pela literatura: 27% a 84%.⁶⁻¹⁴ Essa ampla faixa poderia ser explicada pelo uso de diferentes definições, critérios de inclusão e instrumentos de medida. Chaouat et al⁹ (70,2%), incluíram indivíduos com $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, aumentando a chance de encontrar hipoxemia noturna, já que uma parte dos participantes já apresentavam PaO_2 basal muito baixa. Vos et al, que encontraram prevalência de 84%,⁸ além de não utilizar PaO_2 como critério de inclusão ou exclusão, incluíram pacientes com AOS e pacientes com hipoventilação central no grupo com dessaturação noturna, justificando a mais alta prevalência observada. Em relação aos outros estudos, dois utilizaram amostras muito pequenas: prevalência de 47,6%,¹⁰ 21 indivíduos e prevalência de 52%,¹³ 25 indivíduos. Lewis et al (49,2%)¹¹ não usaram polissonografia, mas oximetria de pulso noturna domiciliar para estabelecer a presença de hipoxemia noturna, aumentando a probabilidade de ter indivíduos com AOS no grupo com dessaturação noturna. Toraldo et al¹⁴ (51%) e Levi-Valensi⁶ et al (45%) incluíram pacientes com doença mais grave que os pacientes incluídos no presente estudo (PaCO_2 média de 50 mmHg e relação VEF1/CVF média de 40,1)¹⁴ e (VEF1 médio de 31%)⁶. Já Fletcher et al⁷ e Lacasse et al¹², encontraram prevalências mais baixas, 27% e 38%, respectivamente, similares à encontrada no presente estudo (39,1%).

Vários autores tentaram prever a hipoxemia noturna com base nas características dos pacientes ou em medidas fisiológicas diurnas.^{6,7,10-14} Alguns

concluíram que a dessaturação noturna não poderia ser prevista por nenhuma medida funcional diurnal ou antropométrica^{10,12}, mas a maioria dos autores verificaram que a saturação de oxigênio de repouso e/ou a PaO₂ de repouso poderia prever a dessaturação noturna,^{6,7,11,13} mas não de forma acurada (coeficientes de correlação 0,51-0,78). Esta modesta correlação e a imperfeita capacidade de predição encontrada no presente estudo e por outros autores,^{6,7,11,13} sugere que outros fatores influenciam a oxigenação no sono. Chaouat et al.⁹ verificaram que IMC alto estava associado com dessaturação noturna, e varios autores mostraram com PaCO₂ elevada poderia prever a dessaturação noturna.^{7,9,11,14} O presente estudo não encontrou associação entre a PaCO₂ e provavelmente pela seleção de pacientes com DPOC menos grave em comparação com outros estudos que incluíram pacientes com PaO₂ <60mmHg. Como a maioria dos pacientes tinham PaCO₂ normal e dentro de uma variação estreita, o efeito da PaCO₂ na dessaturação noturna não poderia ser detectado nessa amostra de pacientes. O mesmo deve ter ocorrido em relação ao IMC: apesar do sobrepeso e obesidade poder reduzir a CVF e o volume de reserva expiratório devido a perda de volume pulmonar basal,²⁸ que gerariam consequências na oxigenação noturna, como a maioria apresentavam IMC normal, não se observou influência do IMC na oxigenação na amostra estudada. Scott et al mostraram que a dessaturação no teste de caminhada de 6 minutos estava associado com hipoxemia noturna (OR: 3,77, IC95%: 1,87-7,62).²⁹ Embora seja possível sugerir que uma saturação de oxigênio basal mais baixa possa deixar o indivíduo propenso a desaturar à noite e no exercício, os fatores fisiológicos relacionados às duas condições são diferentes. Enquanto no exercício o aumento da taxa de extração periférica de oxigênio, a piora da relação ventilação perfusão e hiperinsuflação dinâmica são as causas da hipoxemia,³⁰ durante o sono, a redução da ventilação devido a diminuição da responsividade do centro respiratório, redução da contribuição da musculatura acessória, queda da capacidade residual funcional e aumento do volume de fechamento, principalmente no sono REM, são os fatores que produzem a hipoxemia.³¹ O presente estudo e outros dois estudos também não demonstraram a capacidade do exercício em prever hipoxemia noturna.^{10,13}

Não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa da eficiência do sono entre os grupos, e todos apresentavam reduzida eficiência do sono. Pacientes com DPOC apresentam prejudicada qualidade do sono, independente da presença de dessaturação noturna, que não pode ser justificada somente pela idade

avançada.¹¹ Sintomas respiratórios (tosse, produção de muco, broncoespasmo, dispneia) e efeitos colaterais de medicações provavelmente têm um impacto adverso sobre a qualidade do sono.^{11,24} Observou-se também aumento da porcentagem de estágio do sono II no grupo com AOS. Isto provavelmente ocorreu pela redução do sono REM e do estágio III/IV que podem ocorrer em pacientes com AOS.³²

A prevalência de AOS em pacientes com DPOC, estimada utilizando critérios diagnósticos diferentes, variou de 8 a 39%.¹⁵⁻¹⁸ Bednarek et al estimaram uma prevalência de AOS de 8% usando AIH>5 e sonolência diurna;¹⁶ Machado et al,¹⁷ em um estudo com pacientes graves, requerendo oxigenoterapia e considerando AIH>15 e sonolência diurna excessiva, encontrou prevalência de 16%; Sanders et al¹⁵ usando AIH>10 mostrou prevalência de 22,3%, enquanto López-Acevedo et al¹⁸ em um estudo retrospectivo usando AIH>5 e sintomas diurnos ou AIH>15 sem sintomas diurnos, encontrou uma prevalência de 39%. Embora a prevalência de AOS encontrada no presente estudo (21,8%) esteja dentro do relatado na literatura, o nível mais alto em relação a alguns estudos deve-se provavelmente pela predominância do gênero masculino e da idade avançada dos indivíduos estudados, pois a prevalência de AOS é mais alta em homens e aumenta com a idade.³¹ A relativamente alta prevalência de AOS encontrada nos pacientes com DPOC e hipoxemia leve e a baixa prevalência de características clínicas classicamente associadas à AOS nesse subgrupo é digna de nota. O grupo com AOS não apresentou maior prevalência de HAS, não teve o nível de pressão arterial sistêmica mais elevado, não apresentou IMC, circunferência cervical ou escore de sonolência de Epworth estatisticamente diferente dos outros grupos. Venkateswaran e Tee³³ ao comparar pacientes portadores de DPOC com e sem AOS também encontraram resultados semelhantes. Pacientes portadores de DPOC devido à inflamação sistêmica podem apresentar redução de IMC e predisposição para hipertensão arterial sistêmica.³⁴ Deste modo, a alta prevalência de HAS observada em todos os grupos, o IMC mais baixo, e consequentemente a menor circunferência cervical, juntamente com a baixa eficiência de sono apresentada por todos esses pacientes podem justificar a ausência do quadro clínico típico de AOS no portador de DPOC. Isso reforça a necessidade de se identificar instrumentos para busca ativa de AOS, já que esses pacientes podem apresentar uma doença de sérias consequências deletérias a sua saúde e qualidade de vida, sem sinais ou sintomas clássicos que possam sugerir a doença para seu médico assistente.

O estudo apresenta várias limitações. As polissonografias foram realizadas em somente uma noite. Alterações do sono associados com a experiência inicial no laboratório do sono são bem conhecidas, portanto, em alguns estudos, a primeira noite é somente utilizada para aclimatização. Se o sono do paciente com DPOC for perturbado, despertares podem evitar que ocorra aprofundamento do sono e desaturação. Como resultado, poderíamos ter subestimado a oxigenação noturna ao avaliar somente uma noite de sono. No entanto, a maioria dos estudos que utilizaram polissonografia para diagnosticar hipoxemia noturna no DPOC realizou a avaliação em somente uma noite^{6,7,9,10,13,14} e alguns autores mostraram que não há diferença significativa entre a saturação média de oxigênio entre noites consecutivas e não consecutivas no laboratório de sono.³⁵ Deste modo, talvez isso pode não ter interferido com nossos resultados. O estudo foi desenhado para avaliar a prevalência de doenças respiratórias do sono em um subgrupo de pacientes com DPOC com comprometimento funcional menor (portadores de hipoxemia leve). A exclusão de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia moderada e severa pode ter introduzido um viés de seleção pois pacientes da prática clínica diária apresentam níveis diferentes de hipoxemia, variando da normoxemia até a hipoxemia grave. Outra limitação do presente estudo foi o relativamente baixo número de participantes. Pequenas amostras estão mais propensas à variabilidade, e isso pode ocasionar vieses ocultos. Além disso, é possível que diferenças significativas em relação às variáveis clínicas e funcionais diurnas possam ser encontradas em um estudo com maior número de indivíduos.

Conclusões

A prevalência de distúrbio respiratório do sono foi elevada em pacientes com DPOC e hipoxemia leve (60,9%). A presença de doenças respiratórias do sono pode ser predita pela PaO₂ de repouso ≤ 70 mmHg, que pode ser utilizada para identificar candidatos a um estudo do sono.

Referências

1. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17 Suppl 1:S21-8. doi: 10.1097/01.mcp.0000410744.75216.d0. PMID: 22209926
 2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
 3. Agustí A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20(121):183-94. doi: 10.1183/09059180.00004311. PMID: 21881146.
 4. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care.* 2010;55(10):1333-44; discussion 1344-6. PMID: 20875160 PMCID: PMC3387564.
 5. Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(4):363-72. PMID: 18044093 PMCID: PMC2707801.
 6. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Würtemberger G. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J.* 1992;5(3):301-7. Erratum in: *Eur Respir J* 1992;5(5):645. PMID: 1572442.
 7. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest.* 1987;92(4):604-8. PMID: 3652746.
 8. Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Sufficient indication of nocturnal oxygen saturation and breathing pattern in COPD patients, from a single night's study. *Respir Med.* 1995;89(9):615-6. PMID: 7494914.
 9. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J.* 1997;10(8):1730-5. PMID: 9272911.
 10. Mueller Pde T, Gomes MD, Viegas CA, Neder JA. Systemic effects of nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease without obstructive sleep apnea syndrome. *J Bras Pneumol.* 2008;34(8):567-74. PMID: 18797740.
 11. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax.* 2009;64(2):133-8. doi: 10.1136/thx.2007.088930. PMID: 18390630.
 12. Lacasse Y, Sériès F, Vujovic-Zotovic N, Goldstein R, Bourbeau J, Lecours R, Aaron SD, Maltais F. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. *Respir Med.* 2011;105(9):1331-7. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.003. PMID: 21561753.
 13. Zanchet RC, Viegas CA. Nocturnal desaturation: predictors and the effect on sleep patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant mild daytime hypoxemia. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):207-12. PMID: 17273609.
-

14. Toraldo DM, Nicolardi G, De Nuccio F, Lorenzo R, Ambrosino N. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. *Chest*. 2005;128(6):3828-37. PMID: 16354851.
 15. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, O'Connor GT, Punjabi NM, Shahar E; Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):7-14. PMID: 12502472.
 16. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005;72(2):142-9. PMID: 15824523.
 17. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, Queiroga F Jr, Lorenzi-Filho G, Krishnan JA. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):132-7. doi: 10.1183/09031936.00192008. PMID: 19574323.
 18. López-Acevedo MN, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascón M, Campos-Santiago Z, Rodríguez-Cintrón W. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? : A pilot study. *Sleep Breath*. 2009;13(4):409-13. doi: 10.1007/s11325-009-0263-5. PMID: 19479291.
 19. Gay PC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. *Respir Care*. 2004;49(1):39-51. PMID: 14733621.
 20. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6. PMID: 10377201 PMCID: PMC1745516.
 21. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34(3):648–4. PMID: 19720809.
 22. ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: Associação Nacional de Empresas de Pesquisa, 2009.
 23. BURGE, S.; WEDZICHA, J. A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J.*, v.41, p. 46s-53s, 2003. Suppl
 24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(19):342-6. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(43):801-3. PMID: 8177192.
 25. POULAIN, M.; DURAND, F.; PALOMBA, B.; CEUGNIET, F.; DESPLAN, J.; VARRAY, A.; PRÉFAUT, C. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*, v.123, n.5, p.1401-1407, 2003.
 26. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
 27. Lwanga SK, Lemeshow S: Sample size determination in health studies: a practical manual. World Health Organization, Geneva. 1991.
 28. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med*. 2010;3:335-43. doi: 10.2147/IJGM.S11926. PMID: 21116339
-

PMCID: PMC2990395.

29. Scott AS, Baltzman MA, Chan R, Wolkove N. Oxygen desaturation during a 6 min walk test is a sign of nocturnal hypoxemia. *Can Respir J*. 2011;18(6):333-7. PMID: 22187689 PMCID: PMC3267623.
 30. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
 31. Bhullar S, Phillips B. Sleep in COPD patients. *COPD*. 2005 Sep;2(3):355-61.
 32. Geyer JD, Talathi S, Carney PR. Introduction to sleep and polysomnography. In: John L, Greenfield JR, Geyer JD, Carney PR, editors. *Reading EEGs: a practical approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
 33. Venkateswaran S, Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. *Singapore Med J*. 2014 Sep;55(9):488-92. PubMed PMID: 25273934.
 34. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165-85.
 35. Gothe B, Hanekamp LM, Cherniack NS. Reproducibility of ventilatory measurements during sleep on different nights in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Lab Clin Med*. 1987;109(5):608-16. PMID: 3106543.
-

Artigo 2

Silva Júnior et al. *BMC Pulmonary Medicine* 2014, **14**:186
<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/186>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

COPD Assessment Test (CAT) score as a predictor of major depression among subjects with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia: a case-control study

José Laerte R Silva Júnior^{1,2*}, Marcus Barreto Conde³, Krislainy de Sousa Corrêa², Christina da Silva², Leonardo da Silva Prestes⁴ and Marcelo Fouad Rabahi^{1,2}

Abstract

Background: Depression is a common comorbidity among patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and has a significant impact on the course of the disease. The aim of this study is to determine association between COPD Assessment Test (CAT) and major depression among clinically stable out-patient COPD subjects with mild hypoxemia.

Methods: Case-control study. Cases were 30 patients with major depression and controls were 30 patients without depression. Major depression was diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria by a psychiatric evaluation. All possible predictive variables were included in a multivariate logistic regression model to assess the association between major depression and each independent variable, while controlling for the sleep parameters.

Results: CAT score >20 was associated with major depression (OR 7.88; 95% CI 1.96 - 31.7; $p = 0.004$).

Conclusion: CAT score >20 was associated with major depression, suggesting CAT as a predictor variable of major depression among COPD patients with mild hypoxemia, and indicating that an additional specific evaluation for the presence of major depression should be done.

Background

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a medical condition with multiple comorbidities [1]. One of the most common is depression that occurs in 10 to 42% of persons with COPD and is associated with low quality of life [2,3]. Depression is associated with increased frequency of hospital admissions, prolonged length of stay, increased number of consultations, low compliance with medical treatment and premature death [4-6].

The etiology of depression in COPD is unknown. It is supposed that a genetic predisposition is more likely to exist, followed by the environmental assaults imposed by

the respiratory illness itself and the direct neuropsychiatric effects of chronic respiratory disease [7]. Little is known regarding variables associated to COPD that may predict depression [8-10].

It was hypothesized that COPD patients with symptoms of depression could report higher CAT scores (because of worse health status) compared to those without depression, as CAT scores are strongly positively correlated with St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores [11]. Several studies addressed this issue, [11-16] and found that CAT scores are significantly associated with the presence of symptoms of depression measured by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) or patient health questionnaire-9 (PHQ-9) scores, but to the best of our knowledge, there is no data evaluating the association between CAT scores and major depression diagnosed by a psychiatric evaluation. The association

* Correspondence: joselaertejr@gmail.com

¹Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás/UFG, Goiânia, Brazil

²Clinica do Aparelho Respiratório (CLARE), Av. B, n 483 setor oeste, 74110-030 Goiânia, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Silva Júnior et al.; licensee BioMed Central. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article.

between depression and CAT scores could be a bias once these mentioned depression scores may indicate symptoms suggestive of depression, but not necessarily the diagnosis of a depression disease [17]. The aim of the present study is to determine the association between CAT score and major depression diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) criteria by a psychiatric evaluation among clinically stable out-patient COPD subjects with mild hypoxemia.

Methods

Design

Case-control study.

Setting

The study was conducted at the Research Center of CLARE Outpatient Chest Clinic of Goiânia (Goiás, Brazil), a city localized in the middle-west of Brazil, with 1,393,575 habitants and an estimated prevalence of 16% COPD patients [18].

Subject selection, data collection and definitions

Clinically stable COPD patients aged 40 years and over admitted to the Research Center of CLARE Out-patient Chest Clinic between April 1st and September 31st, 2013 were considered eligible and invited to take part of the study. After signing the informed consent, an instrument of data collection was applied, and a digital oximetry was performed to select only mild daytime hypoxemic patients. Subjects with oxygen saturation level < 90% (moderate to severe daytime hypoxemic patients), or $\geq 95\%$ (normal oximetry), or with a FEV1/FVC > 70 (not COPD by GOLD criteria) were excluded. They subsequently performed clinical evaluation, psychiatric evaluation, spirometry, polysomnography, echocardiography, arterial blood gas analysis, chest radiograph and validated questionnaires of dyspnea [19], health impairment (COPD Assessment Test - CAT) [20], socioeconomic status [21], and depression (Beck Depression Inventory - BDI, second revision) [22]. Exclusion criteria of the study were pregnancy, recent myocardial infarction (less than three months), asthma previous medical history or any other concomitant pulmonary disease, use of drugs associated with depression (lipophilic β -blockers, anabolic steroids, digoxin, levodopa, benzodiazepines and pemoline), history of cancer diagnosis, presence of renal insufficiency or performing dialysis, presence of insulin dependent diabetes, presence of resting PaO₂ < 60 mmHg, presence of radiographic evidence of any significant abnormality not attributable to COPD, inability to understand or complete all questionnaires, tests and interviews. Clinical stability was defined as the absence of exacerbation [23] for the

previous four weeks. Smoking status was categorized as current smokers, ex-smokers and never-smokers [24]. Major depression was diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM IV) criteria by a psychiatric evaluation and was measured by the Beck Depression Inventory (BDI), second revision [22]. COPD subjects were classified using the GOLD criteria (chronic respiratory symptoms, history of exposure to risk factors for the disease, and post-bronchodilator FEV1/FVC ratio < 70 in the spirometric evaluation) [25]. Nocturnal hypoxemia was defined as an oxygen saturation level < 90% for at least 5 minutes, with a nadir oxygen saturation level of $\leq 85\%$, and was considered significant when occurring at least 30% of the total sleep time [26-29]. The polysomnography was performed using Alice 5 Diagnostic Sleep System (Murrysville, PA, USA) in a sleep laboratory. Recordings were interpreted and sleep stages were determined according to recommendations provided by the American Academy of Sleep Medicine [30].

Thirty COPD patients with depression (cases) and thirty COPD patients without depression (controls) paired by demographic characteristics were enrolled in this study.

Sample size

In order to calculate sample size, the *t*-test was used to determine whether the COPD Assessment Test differs significantly from the COPD group with and without major depression. A previous study reported the mean and standard deviation of the CAT of out-patients COPD subjects: 24.6 ± 6.6 [31]. We intended to be able to detect a difference of 20% or more in mean CAT between groups. We calculated that would be required 28 COPD subjects in each group at a α (two-sided) = 0.05 and power = 0.80. Assuming possible losses, we chose to include two more individuals in each group totaling 60 patients.

Statistical analysis

The results were analyzed with Stata program version 11.0 (StataCorp, Texas, USA), using $p < 0.05$. Variables were described using proportions, mean and standard deviation, or median and IQR. Student's *t*-test was used to compare two means, Mann-Whitney test was used to compare two medians, and the chi-square test or Fisher's exact test was used for dichotomous variables. Correlation was conducted to assess the strength of linear relationships between numerical variables. The unadjusted odds ratio (OR) of the association between predictor variables and the outcome (major depression) variable with 95% confidence interval (CI) was calculated. All possible predictor variables were included in a multivariate logistic regression model to assess the association between

major depression and each independent variable, while controlling for the sleep parameters. The cutoff value of the CAT as a depression predictor was calculated by use of a receiver operating characteristic (ROC) curve.

Ethical aspects

This study was conducted according to good clinical practices (ICH – G6) and was approved by the Ethics Committee of the Hospital Geral of Goiania under number 198.344/2013.

Results

Over a 6 month period, 230 patients with COPD were admitted in the Outpatient Chest Clinic and assessed for eligibility. From them, 66 patients (28.7%) were not

included due to domiciliary oxygen therapy, decline to participate or FEV1/FVC ratio > 70. From the 164 included patients, 93 (56.7%) were excluded due to oxygen saturation $\geq 95\%$ or < 90%, 4 (2.4%) due to radiologic evidence of significant abnormalities not attributable to COPD and 3 (1.8%) resting PaO₂ < 60 mmHg, and 4 (2.4%) due to use of drugs associated with depression (Figure 1).

The paired variables and variables not paired of the study population are presented on Tables 1 and 2, respectively. The univariate logistic regression analysis showed that only the BDI, OR: 1.24, 95% CI 1.12-1.37, $p < 0.0001$; CAT, OR: 1.13, 95% CI 1.04-1.24, $p = 0.005$; the proportion of TST of sleep stage II, OR: 1.06, 95% CI 1.01-1.12, $p = 0.02$; and the proportion of TST of

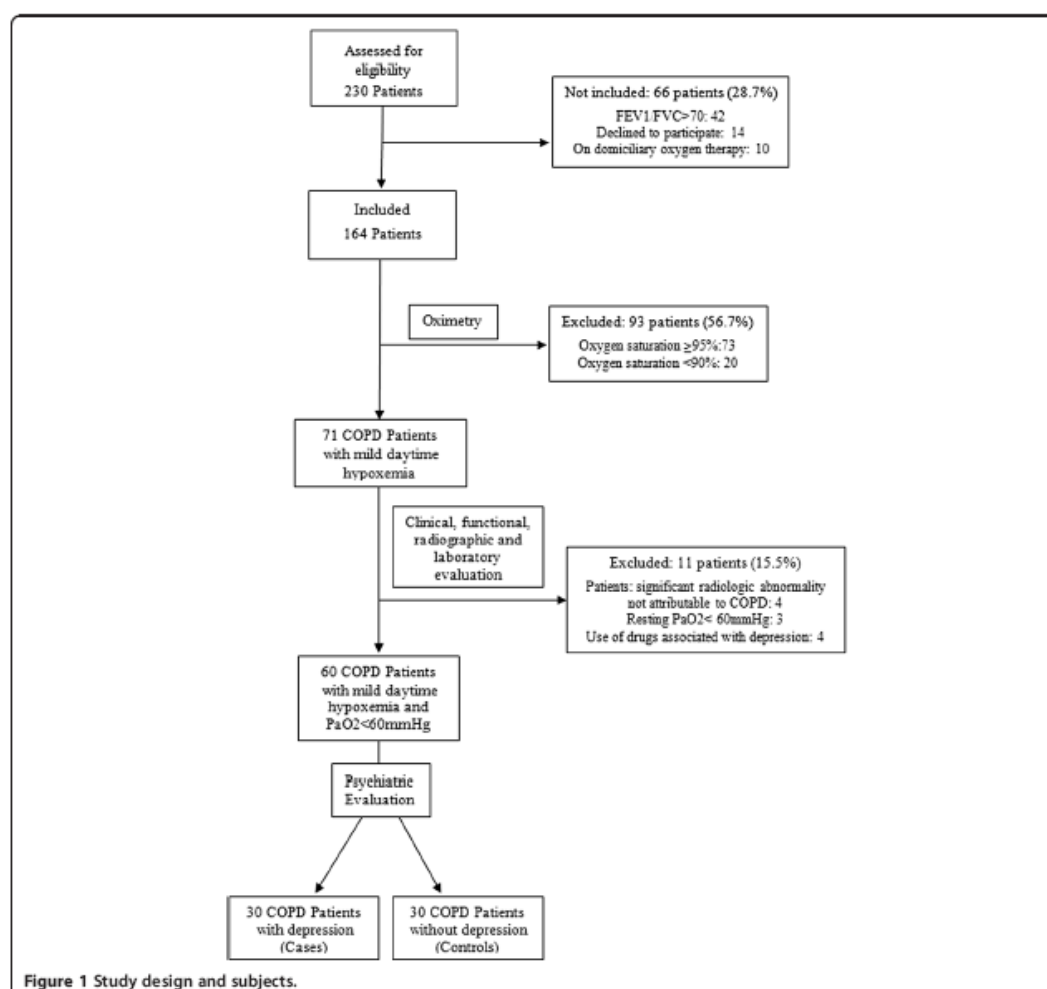


Table 1 Paired variables among cases and controls

	All subjects n = 60	Cases n = 30	Control group n = 30	p
Age, years	69.7 ± 9.0	68.8 ± 10.2	70.5 ± 7.8	0.46
Education (years)	4 (5) [†]	4 (1) [†]	4 (12) [†]	0.80
Socioeconomic score	17 (9) [†]	16 (6) [†]	19 (9) [†]	0.07

Data are presented as mean ± SD, n (%) or median (interquartile range)[†]. The Socioeconomic score was assessed by the questionnaire of the Brazilian Association of Research Companies (range 0–40).

REM sleep stage OR 0.92, 95% CI 0.85–0.99, $p = 0.03$ predicted major depression. All other clinical (exacerbation frequency in the year prior to enrollment, gender, smoking), spirometric, gasometric and sleep variables did not predict major depression. After adjusting for TST of sleep

stage II and TST of REM sleep stage, multiple logistic regression analysis revealed that only the BDI and CAT were independent predictors of major depression (Table 3). The CAT score correlated well with the BDI score ($r = 0.56$); $p < 0.00001$. In order to assess if CAT would significantly correlate just in the case group, we performed the same analysis in the control group and also found a statistically significant correlation ($r = 0.46$; $p = 0.01$). A linear regression showed that CAT significantly predicted the BDI score (Figure 2). Comparing the sensibility, specificity, positive and negative predictive value, and area under the ROC curve of each CAT cutoff, the best combination of positive predictive value and a ROC curve area without a significant loss in sensibility was CAT >20 (OR 7.88; 95% CI 1.96–31.7; $p = 0.004$).

Table 2 Variables not paired among cases and controls

	All subjects n = 60	Cases n = 30	Control group n = 30	p
Male gender, n (%)	36 (60)	15 (50)	21 (70)	0.11
BMI, kg/m ²	24.9 ± 5.0	24.5 ± 4.6	25.3 ± 5.5	0.54
Neck circumference, cm	36.4 ± 4.8	35.6 ± 4.8	37.3 ± 4.7	0.22
Systolic blood pressure, mmHg	120 (20) [†]	125 (20) [†]	120 (20) [†]	0.61
Diastolic blood pressure, mmHg	74.5 ± 8.5	74.3 ± 6.3	74.7 ± 10.4	0.88
Hypertension treatment, n (%)	34 (56.7)	18 (60)	16 (53.3)	0.60
Smoking intensity (pack years)	48.5 (33) [†]	46.5 (38.4) [†]	48.5 (32) [†]	0.83
Smoking status				
Current smoker	15 (25)	9 (30)	6 (20)	
Former smoker	40 (66.7)	17 (56.7)	23 (76.7)	0.21
Never smoked	5 (8.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	
COPD Classification				
GOLD A	6 (10)	3 (10)	3 (10)	0.09
GOLD B	8 (13.3)	7 (23.3)	1 (3.3)	
GOLD C	1 (1.7)	0 (0)	1 (3.3)	
GOLD D	45 (75)	20 (66.7)	25 (83.3)	
Pos-Bd FVC (liters)	2.52 ± 0.8	2.46 ± 0.8	2.57 ± 0.9	0.59
Pos-Bd FEV1 (liters)	1.31 ± 0.6	1.33 ± 0.6	1.29 ± 0.6	0.78
Pos-Bd FEV1/FVC (%)	75.5 ± 18.4	53 ± 12.1	49.8 ± 12.1	0.31
PaO ₂ , mmHg	71.7 ± 8.9	71.3 ± 8.0	72.1 ± 9.7	0.73
PaCO ₂ , mmHg	34.9 ± 5.0	34.1 ± 5.8	35.7 ± 4.2	0.24
Oxygen saturation, gasometry (%)	93.8 ± 2.0	93.9 ± 2.1	93.7 ± 1.9	0.71
LV ejection fraction (%)	69.5 (8) [†]	70 (10) [†]	69 (6) [†]	0.93
LV systolic dysfunction, n (%)	2 (3.3)	2 (6.7)	0 (0)	0.49
LV diastolic dysfunction, n (%)	43 (71.7)	22 (73.3)	21 (70)	0.77
Pulmonary hypertension, n (%)	3 (5)	1 (3.3)	2 (6.7)	0.70
Normal sPAP, n (%)	28 (46.7)	13 (43.3)	15 (50)	
Undetermined sPAP, n (%)	29 (48.3)	16 (53.4)	13 (43.3)	
Beck Depression Inventory (0–63)	15.4 ± 10.4	22.3 ± 9.6	8.6 ± 5.4	<0.0001*
COPD Assessment Test (0–40)	17.1 ± 7.1	19.8 ± 7.3	14.3 ± 5.8	0.002*

Data are presented as mean ± SD, n (%) or median (interquartile range)[†]. The Socioeconomic score was assessed by the questionnaire of the Brazilian Association of Research Companies (range 0–40). LV systolic dysfunction definition: left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤40%. sPAP: systolic pulmonary artery pressure. Pulmonary hypertension: sPAP >40. Undetermined sPAP: patients without tricuspid regurgitant flow.

Table 3 Multivariate logistic regression analysis assessing predictive value of Beck Depression Inventory or COPD Assessment Test adjusting for sleep parameters

Variables	Adjusted OR	CI 95%	p
Beck Depression Inventory	1.24	1.11 - 1.39	<0.0001*
Sleep stage II (% of TST)	1.07	0.99 - 1.16	0.08
REM Sleep stage (% of TST)	1.01	0.89 - 1.16	0.22
COPD Assessment Test	1.17	1.06 - 1.30	0.002*
Sleep stage II (% of TST)	1.07	1.00 - 1.15	0.06
REM Sleep stage (% of TST)	0.97	0.87 - 1.07	0.51

CI: confidence interval. OR: odds ratio. TST: total sleep time. *Statistically significant difference.

Comparing the ability to identify major depression using cutoffs of BDI II (≥ 14) and CAT (> 20) we found that BDI-II had a specificity of 80% (95% CI 61.4%-92.3%); sensitivity of 80% (95% CI 61.4%-92.3%); positive and negative predictive values of 80% (95% CI 65.7%-89.3%), and 80% (95% CI 65.7%-89.3%), respectively; area under the ROC curve 0.80 (95% CI 0.70-0.90). CAT > 20 had a specificity of 90% (95% CI 73.5%-97.9%); sensitivity of 46.7% (95% CI 28.3%-65.7%); positive and negative predictive values of 82.4% (95% CI 59.9%-87.2%), and 61% (95% CI 51.9%-61.4%), respectively; and area under the ROC curve 0.65 (95% CI 0.54-0.76).

Discussion

Our findings showed that CAT may be a predictor variable of major depression among COPD patients with mild hypoxemia. As CAT score is routinely used among COPD patients, value above 20 may be used as a screening test for an additional evaluation with a specific depression

questionnaire. Although it is not the first time that CAT is associated with depression, it is the first manuscript demonstrating the association between CAT and major depression diagnosed by DSM IV. The majority of the studies that reported CAT-depression association [11,13-16] were not designed specifically to investigate this issue, but addressing other primary objectives found weak to moderate correlations as a secondary finding: Hilmarsen et al. [11], using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), assessing COPD patients with symptoms of anxiety and/or depression reported a worse disease-specific health status assessed by CAT in comparison with patients without these symptoms ($r = 0.35$). Miyazaki et al., studying a COPD cohort designed to prospectively investigate the management of COPD comorbidities, found that the presence of depression (HADS-D ≥ 11) was significantly associated with increased scores of CAT ($r^2 = 0.15$) [13]. Different studies found weak correlations (0.30 to 0.39) between CAT scores and depression scores measured by HADS [14-16]. A study designed to investigate the association between CAT and depression specifically among COPD patients found a good correlation ($r = 0.63$) between CAT ≥ 21 and depression as diagnosed by the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) [12].

The ability of CAT to be a predictor variable of depression may be due to the capture the health status impairment of the COPD patient, as loss of functionality is a strong mediator of the development of depression in chronic illness, with an attributable risk measured at 34% [7]. This health status impairment that includes decreased mobility, inability to carry out prior occupational activities and decreased ability to participate in previously enjoyed recreational activities could act as a trigger

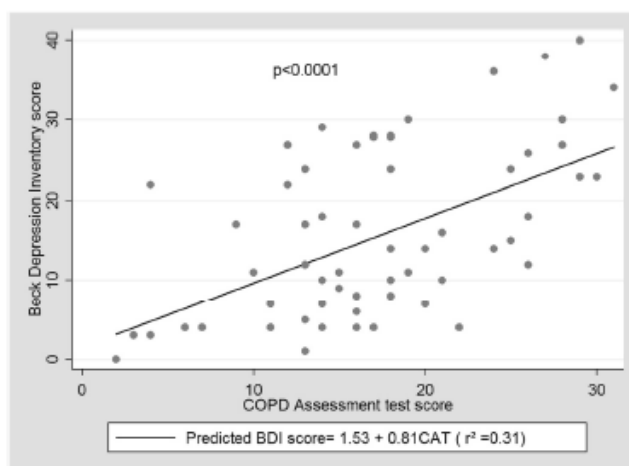


Figure 2 Linear regression of Beck Depression Inventory and COPD Assessment Test scores.

in an inherited vulnerability to develop depression [7]. One alternate view could explain the results in the other way around: the depressive subject could make a poor self evaluation of his health status impairment causing the CAT score to increase according with the depression score. Based on this, we assessed the CAT/BDI correlation among cases and controls in order to verify if CAT would significantly correlate just in the case group. As it was shown, there was also correlation on control group, suggesting that health status impairment could be a mediator of depression in this group of patients.

The increase of the proportion of TST of sleep stage II and a reduction of the proportion of TST of REM sleep stage findings of this study are in concordance with sleep findings of older adults with depression, as they include decreased sleep efficiency, poor sleep continuity, increases in stage I and II sleep [32] and a reduction on REM sleep in the last 1/3 of the night [33].

Although there are several screening tools available to identify depressive patients (Beck Depression Inventory, second revision, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)) [17], none of them are currently used in the level of the primary care setting [12,34]. CAT is a COPD-specific health status measure [20] and although it has already been demonstrated that it correlates with depression symptoms [11-16], we showed that it could not replace a specific case finding tool [22] to identify major depression. However, our findings suggests that a CAT >20 was strongly associated with major depression (OR 7.88; 95% CI 1.96 - 31.7) and could be an important tool for depression screening purposes among COPD patients with mild hypoxemia.

Our study had several limitations. We used the Student's t test and a continuous outcome variable to estimate an appropriate number of subjects for this study design. It is known that this procedure permits a smaller sample size for a given power, but as small samples sizes are more prone to variability, this may lead to concealed bias. The choice of a dichotomous outcome, instead of a continuous one, would increase the sample size estimation and reduce variability. However, as we use a different methodology to establish the case status and our results are in concordance with others, our relatively small sample size may have not been a problem. We designed the study to address CAT as a predictor of major depression in a subgroup of COPD patients with hypoxemia. However, we exclude moderate and severe hypoxic patients in order to address in a group of hypoxemic subjects with less compromised functional status. Furthermore, the inclusion of moderate and severe hypoxic patients would increase the mean CAT score in the

control group reducing the power of the sample. Consequently, a selection bias was introduced because patients of the daily ambulatory practice have different levels of hypoxemia, varying from the normoxemia to severe hypoxemia.

Conclusions

In our sample the CAT score >20 was a predictor variable of major depression among COPD patients with mild hypoxemia, suggesting the need of an additional investigation with a specific depression questionnaire. If the evaluation by a specific instrument also indicates depression, appropriate treatment for depression and/or a referral to psychiatric assessment should be done.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JLRSJ and MFR contributed to conceiving this study and participated in the design and drafting of the manuscript. CS, LSP, JLRSJ contributed to data collection, data interpretation, and drafting of the manuscript. KSC and MBC participated in the study design and coordination and helped draft the manuscript. JLRSJ performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript. JLRSJ is the guarantor of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article.

Acknowledgments

This study was financially supported by Novartis. The authors did not receive any reimbursement or financial benefits, and declare no competing interests. Novartis had no role in the design, methods, data management, analysis, or the decision to publish. Mr Silva Júnior received training by the Hopkins-Brazil International Clinical Operational Research Training Award, financed by Fogarty International Center/ National Institutes of Health [Grant: USNIH # U2R TW006885 ICORHTA].

Author details

¹Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás/UFG, Goiânia, Brazil. ²Clinica do Aparelho Respiratório (CLARE), Av. B, n 483 setor oeste, 74110-030 Goiânia, Brazil. ³Faculdade de Medicina de Petrópolis/FASE, Petrópolis, Brazil. ⁴Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás/UFG, Goiânia, Brazil.

Received: 11 August 2014 Accepted: 19 November 2014

Published: 28 November 2014

References

- Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F: Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011, **17**(Suppl 1):S21-S28.
- Maurer J, Rebhappagada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, Hanania NA: ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD: Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008, **134**(4 Suppl):435-465.
- van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ: Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999, **54**(8):688-692.
- Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucheik J, Richardson P, Way NP, Stanley MA: Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005, **127**(4):1205-1211.
- Kim HF, Kunik ME, Molinari VA, Hillman SL, Lalani S, Orenco CA, Petersen NJ, Nahas Z, Goodnight-White S: Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000, **41**(6):465-471.
- Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Hallin R, Bakke P: Depression, anxiety and health

- status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med* 2006, **100**(1):87-93.
7. Norwood RJ: A review of etiologies of depression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007, **2**(4):485-491.
 8. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y: Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008, **31**(3):667-677.
 9. Schröder CM, O'Hara R: Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry* 2005, **27**(4):13.
 10. Jain A, Lolak S: Psychiatric aspects of chronic lung disease. *Curr Psychiatry Rep* 2009, **11**(3):219-225.
 11. Hilmarson CW, Wilke S, Engan H, Spruit MA, Rodenburg J, Janssen DJ, Steinshamn S, Jones PW, Wouters EF, Oldervoll L, Franssen FM: Impact of symptoms of anxiety and depression on COPD Assessment Test scores. *Eur Respir J* 2014, **43**(3):898-900. doi:10.1183/09031936.00163913.
 12. Lee YS, Park S, Oh YM, Lee SD, Park SW, Kim YS, In KH, Jung BH, Lee KH, Ra SW, Hwang YI, Park YB, Jung KS, Korean COPD Study Group: Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci* 2013, **28**(7):1048-1054. doi: 10.3346/jkms.2013.28.7.1048.
 13. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, Tsuduki K, Shirahata T, Takahashi S, Minematsu N, Koh H, Nakamura M, Sakamaki F, Terashima T, Sayama K, Jones PW, Asano K, Betuyaku T, Keio COPD Comorbidity Research (K-COR) Group: Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res* 2014, **6**(15):13. doi:10.1186/1465-9921-15-13.
 14. Dodd JW, Hogg I, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, Falzon C, Garrod R, Lee C, Polkey MI, Jones PW, Man WD, Hopkinson NS: The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011, **66**(5):425-429. doi:10.1136/thx.2010.156372.
 15. McDonnell LM, Hogg I, McDonnell L, White P: Pulmonary rehabilitation and sleep quality: a before and after controlled study of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014, **10**(24):14028. doi:10.1038/nppcr.2014.28.
 16. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED: Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2013, **39**(4):402-408. doi:10.1590/S1806-37132013000400002.
 17. Smarr KL, Keefer AL: Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, **63**(Suppl 11):S454-S466. doi:10.1002/acr.20556.
 18. Nascimento OA, Cameller A, Rosa FW, Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Latin American Project For The Investigation Of Obstructive Lung Disease (Platino) Group: Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res* 2007, **40**:887-895.
 19. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999, **54**(7):581-586.
 20. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009, **34**(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509.
 21. ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa: Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo: Associação Nacional de Empresas de Pesquisa; 2009.
 22. Beck AT, Steer RA, Brown GK: *Beck Depression Inventory: second edition manual*. San Antonio (TX): The Psychological Corporation; 1996.
 23. Burge S, Wedzicha JA: COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003, **Suppl 41**:46s-53s.
 24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Cigarette smoking among adults—United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994, **43**(19):342-346. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994 Nov 4; **43**(43):801-3.
 25. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2014. http://www.goldcopd.org.
 26. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Baghrioli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Wütemberger G: Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992, **5**(3):301-307. Erratum in: *Eur Respir J* 1992 May; **5**(5):645.
 27. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunoy L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J: Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997, **10**(8):1730-1735.
 28. Toraldo DM, Nicolardi G, De Nuccio F, Lorenzo R, Ambrosino N: Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. *Chest* 2005, **128**(6):3828-3837.
 29. Collop N: Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010, **80**(1):78-86. doi:10.1159/000258676.
 30. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A Jr, Quan SF: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
 31. Zhou YM, Chen SY, Tian J, Cui JY, Li XC, Hong W, Zhao ZX, Hu GP, He F, Qiu R, Wang XP, Wang DL, Zheng JP, Zhong NS, Ran PX: Development and validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013, **17**(12):1645-1651. doi:10.5588/ijtld.12.0995.
 32. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49**(6):651-668. discussion 669-70.
 33. Gresham SC, Agnew HW Jr, Williams RL: The sleep of depressed patients. An EEG and eye movement study. *Arch Gen Psychiatry* 1965, **13**(6):503-507.
 34. Rebhappagada V, Hanania NA: Can we predict depression in COPD? *COPD* 2007, **4**(1):3-4.

doi:10.1186/1471-2466-14-186

Cite this article as: Silva Júnior et al.: COPD Assessment Test (CAT) score as a predictor of major depression among subjects with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia: a case-control study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014 **14**:186.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das doenças respiratórias do sono e a depressão serem comorbidades frequentes em pacientes com DPOC, com severos impactos negativos na qualidade de vida e prognóstico, elas continuam a ser pouco identificadas e tratadas. A escassez de diretrizes sobre o uso de recursos para diagnóstico e/ou as dificuldades inerentes a essas comorbidades, como a sintomatologia pouco específica, podem contribuir para passarem desacebadas por médicos e pacientes.

Se consideradas em conjunto, a depressão e os distúrbios respiratórios do sono estão presentes em grande parte dos pacientes portadores de DPOC atendidos, em particular no subgrupo de pacientes com hipoxemia leve, como foi demonstrado no presente estudo.

Esse estudo traz novos conhecimentos, apontando características clínicas que podem ajudar a vencer as barreiras que dificultam a identificação dessas enfermidades na prática clínica diária. Distúrbios respiratórios do sono devem ser pesquisados em pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve em vigília ($\text{PaO}_2 \leq 70\text{mmHg}$); enquanto depressão maior deve ser considerada em um paciente com escore de CAT > 20.

As razões para a associação entre o CAT e a depressão maior não foram objeto do estudo. Entretanto, considerando que a perda de funcionalidade (restrições às atividades de trabalho, sociais e recreativas) que o paciente experimenta no decorrer da doença respiratória crônica podem ser mediadoras de depressão, é provável que o CAT esteja medindo um dos fatores causais de depressão maior. Como a depressão maior é uma doença multicausal, a interação de outros fatores (predisposição genética, tabagismo, hipoxemia, inflamação sistêmica) com aqueles medidos pelo CAT, poderiam contribuir para o aparecimento da doença nesses pacientes. Outra possibilidade para explicar a associação entre o CAT e a depressão maior seria o fato de que o paciente deprimido, ao avaliar seu estado de

saúde, julgaria estar como mesmo muito comprometido, causando aumento do escore do CAT proporcional ao nível de depressão.

O estudo apresentou duas principais limitações. A primeira foi o tamanho amostral relativamente baixo, pois sabe-se que amostras pequenas são naturalmente mais predispostas a variabilidade, o que pode causar vieses ocultos. Se a amostra utilizada fosse maior, talvez diferenças significativas entre os grupos estudados poderiam ter sido verificadas. A segunda foi a opção de incluir somente pacientes portadores de hipoxemia leve, o que deixou a amostra muito homogênea e, por conseguinte, não representativa dos pacientes que procuram assistência médica na prática diária, que apresentam diferentes níveis de gravidade. Estudos com amostras maiores e incluindo pacientes portadores de DPOC com uma gama maior de níveis de gravidade são necessários para confirmar os achados do presente estudo e, para verificar se os resultados encontrados podem ser aplicados na prática diária.

7 REFERÊNCIAS

AGUSTI, A.; HEDNER, J.; MARIN, J. M.; BARBÉ, F.; CAZZOLA, M.; RENNARD, S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. **Eur. Respir. Rev.**, v. 20, n.121, p.183-194, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA - ABEP: **Critério de classificação econômica Brasil**. São Paulo: Associação Nacional de Empresas de Pesquisa, 2009.

ALOIA, M. S.; ARNETT, J. T.; DAVIS, J. D.; RIGGS, R. L.; BYRD, D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. **J. Int. Neuropsychol. Soc.**, v.10, n.5, p.772-785, 2004.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. **Eur. Respir. J.**, v.33, n.5, p.1165-1185, 2009.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. K. **Beck Depression Inventory: second edition manual**. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.

BEDNAREK, M.; PLYWACZEWSKI, R.; JONCZAK, L.; ZIELINSKI, J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. **Respiration**, v.72, n.2, p.142-149, 2005.

BESTALL, J. C.; PAUL, E. A.; GARROD, R.; GARNHAM, R.; JONES, P. W.; WEDZICHA, J. A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v.54, n.7, p.581-586. 1999.

BHULLAR, S.; PHILLIPS, B. Sleep in COPD patients. **COPD**, v.2, n.3, p.355-361, 2005.

BURGE, S.; WEDZICHA, J. A. COPD exacerbations: definitions and classifications. **Eur. Respir. J.**, v.41, p. 46s-53s, 2003. Suppl.

CAMARGO, L. A.; PEREIRA, C. A. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. **J. Bras. Pneumol.**, v.36, n.5, p.571-578, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION-CDC. Cigarette smoking among adults--United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v.43, n.19, p.342-346, 1994. Published erratum appears in: **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v.43, n.43, p.801-803, 1994.

CHAOUAT, A.; WEITZENBLUM, E.; KESSLER, R.; CHARPENTIER, C.;

EHRHART, M.; LEVI-VALENSI, P.; ZIELINSKI, J.; DELAUNOIS, L.; CORNUDELLA, R.; MOUTINHO DOS SANTOS, J. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. **Eur. Respir. J.**, v.10, n.8, p.1730-1735, 1997.

CHEN, Y. H.; KELLER, J. K.; KANG, J. H.; HSIEH, H. J.; LIN, H. C. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. **J. Clin. Sleep Med.**, v.9, n.5, p.417-423, 2013.

COLLOP, N. Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiration**, v.80, n.1, p.78-86, 2010.

CORSONELLO, A.; ANTONELLI INCALZI, R.; PISTELLI, R.; PEDONE, C.; BUSTACCHINI, S.; LATTANZIO, F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, v.17, n.1, p.S21-S28, 2011. Suppl.

DENG, X.; CAI, Y.; FANG, Z. The effects of long-term domiciliary oxygen therapy on patients of chronic obstructive pulmonary disease with hypoxaemia. **Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi**, v.24, n.11, p.655-659, 2001.

DODD, J. W.; GETOV, S. V.; JONES, P. W. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J*, v.35, n.4, p.913-922, 2010. Published erratum appears in: **Eur. Respir. J.**, v.36, n.1, p.223, 2010.

DODD, J. W.; HOGG, L.; NOLAN, J.; JEFFORD, H.; GRANT, A.; LORD, V. M.; FALZON, C.; GARROD, R.; LEE, C.; POLKEY, M. I.; JONES, P. W.; MAN, W. D.; HOPKINSON, N. S. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. **Thorax**, v.66, n.5, p.425-429, 2011.

FERREIRA, C. A.; CUKIER, A. Evaluating COPD from the perspective of the patient. **J. Bras. Pneumol.**, v.32, n.2, p. 7-8, 2006.

FLETCHER, E. C.; MILLER, J.; DIVINE, G. W.; FLETCHER, J. G.; MILLER, T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. **Chest**, v.92, n.4, p.604-608, 1987.

GAMI, A. S.; SOMERS, V. K. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, v.19, n.9, p.997-1003, 2008.

GAY, P. C. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. **Respir. Care**, v.49, n.1, p.39-51, 2004.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE –

GOLD. **Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD - 2014**. Available from: <<http://www.goldcopd.org/>>. Accessed 10 July 2014.

GUDMUNDSSON, G.; GISLASON, T.; JANSON, C.; LINDBERG, E.; SUPPLI ULRIK, C.; BRØNDUM, E.; NIEMINEN, M. M.; AINE, T.; HALLIN, R.; BAKKE, P. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. **Respir. Med.**, v.100, n.1, p.87-93, 2006.

HAYLEY, A. C.; WILLIAMS, L. J.; VENUGOPAL, K.; KENNEDY, G. A.; BERK, M.; PASCO, J. A. The relationships between insomnia, sleep apnoea and depression: Findings from the American National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. **Aust. N. Z. J. Psychiatry**, 2014. In press.

HILL, K.; GEIST, R.; GOLDSTEIN, R. S.; LACASSE, Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. **Eur. Respir. J.**, v.31, n.3, p.667-677, 2008.

HILMARSEN, C. W.; WILKE, S.; ENGAN, H.; SPRUIT, M. A.; RODENBURG, J.; JANSSEN, D. J.; STEINSHAMN, S.; JONES, P. W.; WOUTERS, E. F.; OLDERVOLL, L.; FRANSSEN, F. M. Impact of symptoms of anxiety and depression on COPD Assessment Test scores. **Eur. Respir. J.**, v.43, n.3, p.898-900, 2014.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R. Estimating Sample Size and Power: Applications and Examples. In: _____. **Designing clinical research**. 3th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2007.

IBER, C.; ANCOLI-ISRAEL, S.; CHESSON, A. Jr.; QUAN, S. F. **The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications**. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

JONES, P. W.; HARDING, G.; BERRY, P.; WIKLUND, I.; CHEN, W. H.; KLINE LEIDY, N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. **Eur. Respir. J.**, v.34, n.3, p.648-654, 2009.

JONES, P. W. Health status and the spiral of decline. **COPD**, v.6, n.1, p.59-63, 2009.

KIM, H. F.; KUNIK, M. E.; MOLINARI, V. A.; HILLMAN, S. L.; LALANI, S.; ORENGO, C. A.; PETERSEN, N. J.; NAHAS, Z.; GOODNIGHT-WHITE, S. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. **Psychosomatics**, v.41, n.6, p.465-471, 2000.

KUNIK, M. E.; ROUNDY, K.; VEAZEY, C.; SOUCHEK, J.; RICHARDSON, P.; WRAY, N. P.; STANLEY, M. A. Surprisingly high

prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. **Chest**, v.27, n.4, p.1205-1211, 2005.

LACASSE, Y.; SÉRIÈS, F.; VUJOVIC-ZOTOVIC, N.; GOLDSTEIN, R.; BOURBEAU, J.; LECOURS, R.; AARON, S. D.; MALTAIS, F. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. **Respir. Med.**, v.105, n.9, p.1331-1337, 2011.

LANGHAMMER, A.; JONES, R. Usefulness of the COPD assessment test (CAT) in primary care. **Prim. Care Respir. J.**, v.22, n.1, p.8-9, 2013.

LEE, Y. S.; PARK, S.; OH, Y. M.; LEE, S. D.; PARK, S. W.; KIM, Y. S.; IN, K. H.; JUNG, B. H.; LEE, K. H.; RA, S. W.; HWANG, Y. I.; PARK, Y. B.; JUNG, K. S.; KOREAN COPD STUDY GROUP. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. **J. Korean Med. Sci.**, v.28, n.7, p.1048-1054, 2013.

LEVI-VALENSI, P.; WEITZENBLUM, E.; RIDA, Z.; AUBRY, P.; BRAGHIROLI, A.; DONNER, C.; APRILL, M.; ZIELINSKI, J.; WÜRTEMBERGER, G. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. **Eur. Respir. J.**, v.5, n.3, p.301-307, 1992.

LEWIS, C.A.; FERGUSON, W.; EATON, T.; ZENG, I.; KOLBE, J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. **Thorax**, v.64, n.2, p.133-138, 2009.

LÓPEZ-ACEVEDO, M. N.; TORRES-PALACIOS, A.; ELENA OCASIO-TASCÓN, M.; CAMPOS-SANTIAGO, Z.; RODRÍGUEZ-CINTRÓN, W. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? : A pilot study. **Sleep Breath.**, v.13, n.4, p.409-413, 2009.

LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. **Sample size determination in health studies: a practical manual**. Geneva: World Health Organization, 1991.

MACHADO, M. C.; VOLLMER, W. M.; TOGEIRO, S. M.; BILDERBACK, A. L.; OLIVEIRA, M. V.; LEITÃO, F. S.; QUEIROGA, F. Jr.; LORENZI-FILHO, G.; KRISHNAN, J. A. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. **Eur. Respir. J.**, v.35, n.1, p.132-137, 2010.

MARRONE, O.; SALVAGGIO, A.; INSALACO, G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. **Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.**, v.1, n.4, p.363-372, 2006.

MAURER, J.; REBBAPRAGADA, V.; BORSON, S.; GOLDSTEIN, R.; KUNIK, M. E.; YOHANNES, A. M.; HANANIA, N. A.; ACCP WORKSHOP PANEL ON ANXIETY AND DEPRESSION IN COPD. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and

research needs. **Chest**, v.134, n.4, p.:43S-56S, 2008. Suppl.

MCDONNELL, L. M.; HOGG, L.; MCDONNELL, L.; WHITE, P. Pulmonary rehabilitation and sleep quality: a before and after controlled study of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **NPJ Prim. Care Respir. Med.**, v.10, n.24, 2014. Available from: <file:///D:/Downloads/npjpcrm201428%20(1).pdf>. Accessed 20 July 2014.

MCNICHOLAS, W. T.; VERBRAECKEN, J.; MARIN, J. M. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. **Eur. Respir. Rev.**, v.22, n.129, p.365-375, 2013.

MILLMAN, R. P.; FOGEL, B. S.; MCNAMARA, M. E.; CARLISLE, C. C. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. **J. Clin. Psychiatry**, v. 50, n.9, p.348-351, 1989.

MIYAZAKI, M.; NAKAMURA, H.; CHUBACHI, S.; SASAKI, M.; HARAGUCHI, M.; YOSHIDA, S.; TSUDUKI, K.; SHIRAHATA, T.; TAKAHASHI, S.; MINEMATSU, N.; KOH, H.; NAKAMURA, M.; SAKAMAKI, F.; TERASHIMA, T.; SAYAMA, K.; JONES, P. W.; ASANO, K.; BETSUYAKU, T.; KEIO COPD COMORBIDITY RESEARCH (K-CCR) GROUP. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. **Respir. Res.**, v. 15, n.13, 2014.

MUELLER, Pde. T.; GOMES, M. D.; VIEGAS, C. A.; NEDER, J. A. Systemic effects of nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease without obstructive sleep apnea syndrome. **J. Bras. Pneumol.**, v.34, n.8, p.567-574, 2008.

NAQVI, H. A.; WANG, D.; GLOZIER, N.; GRUNSTEIN, R. R. Sleep-disordered breathing and psychiatric disorders. **Curr, Psychiatry Rep.**, v.16, n.12, 2014. Available from:<<http://link.springer.com/article/10.1007/s11920-014-0519-z>>. Accessed 30 July 2014.

NASCIMENTO, O. A.; CAMELIER, A.; RAOS, F. W.; MENEZES, A. M. B.; PÉREZ-PADILLA, R.; JARDIM, Jr.; LATIN AMERICAN PROJECT FOR THE INVESTIGATION OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (PLATINO) GROUP. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.40, n. 7, p.887-895, 2007.

NORWOOD, R. J. A review of etiologies of depression in COPD. **Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.**, v.2, n.4, p.485-491, 2007.

OHAYON, M. M. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. **J. Clin. Psychiatry**, v.64,

n.10, p. 1274-1276, 2003.

OWENS, R. L.; MALHOTRA, A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. **Respir. Care**, v.55, n.10, p.1333-1344, 2010.

PATTEN, S. B.; LOVE, E. J. Drug-induced depression. Incidence, avoidance and management. **Drug Saf.**, v.10, n. 3, p.203-219, 1994.

PHILLIPS, B. A.; BERRY, D. T.; LIPKE-MOLBY, T. C. Sleep-disordered breathing in healthy, aged persons. Fifth and final year follow-up. **Chest**, v.110, n.3, p.654-658, 1996.

PILLAR, G.; LAVIE, P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. **Chest**, v.114, n.3, p.697-703, 1998.

PORTO, C. C.; LEMOS PORTO, A. **Semiologia médica**. 7^oed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

POULAIN, M.; DURAND, F.; PALOMBA, B.; CEUGNIET, F.; DESPLAN, J.; VARRAY, A.; PRÉFAUT, C. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. **Chest**, v.123, n.5, p.1401-1407, 2003.

QUAN, S. F.; BUDHIRAJA, R.; BATOOL-ANWAR, S.; GOTTLIEB, D. J.; EICHLING, P.; PATEL, S.; SHEN, W.; WALSH, J. K.; KUSHIDA, C. A. Lack of Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea on Sleepiness, Mood and Quality of Life. **Southwest J. Pulm. Crit. Care**, v.9, n.1, p.44-56, 2014.

SANDERS, M. H.; NEWMAN, A. B.; HAGGERTY, C. L.; REDLINE, S.; LEBOWITZ, M.; SAMET, J.; O'CONNOR, G. T.; PUNJABI, N. M.; SHAHAR, E. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.167, n.1, p.7-14, 2003.

SCHRÖDER, C. M.; O'HARA, R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (AOS). **Ann. Gen. Psychiatry**, v.4, n.13. 2005. Available from:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1181621/pdf/1744-859X-4-13.pdf>>. Accessed 25 July 2014.

SILVA, G. P. F.; MORANO, M. T. A. P.; VIANA, C. M. S.; MAGALHÃES, C. B. A.; PEREIRA, E. D. B. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. **J Bras Pneumol**, v.39, n.4, p.402-408, 2013.

SMARR, K. L.; KEEFER, A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient

Health Questionnaire-9 (PHQ-9). **Arthritis Care Res.** V.63, n.11, p.454s-466s, 2011. Suppl.

TIRLAPUR, V. G.; MIR, M. A. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. **N. Engl. J. Med.**, v.306, n.3, p.125-130, 1982.

TORALDO, D. M.; NICOLARDI, G.; De NUCCIO, F.; LORENZO, R.; AMBROSINO, N. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. **Chest**, v.128, n.6, p.3828-3837, 2005.

TURCANI, P.; SKRICKOVA, J.; PAVLIK, T.; JANOUSOVA, E.; ORBAN, M. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients hospitalized for COPD exacerbation. **Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.**, 2014. doi: 10.5507/bp.2014.002. Available from: <<http://biomed.papers.upol.cz/corproof.php?tartkey=bio-000000-0728#.VHo77zHF98E>>. Accessed 21 July 2014.

Van EDE, L.; YZERMANS, C. J.; BROUWER, H. J. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. **Thorax**, v.54, n.8, p.688-692, 1999.

VOS, P. J.; FOLGERING, H. T.; Van HERWAARDEN, C. L. Sufficient indication of nocturnal oxygen saturation and breathing pattern in COPD patients, from a single night's study. **Respir. Med.**, v.89, n.9, p.615-616, 1995.

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C. A. Nocturnal desaturation: predictors and the effect on sleep patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant mild daytime hypoxemia. **J. Bras. Pneumol.**, v.32, n.3, p.207-212, 2006.

8 ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – TCLE

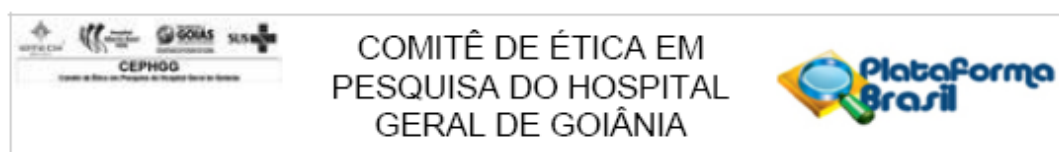
Anexo 3 – Normas de publicação do periódico Sleep Science

Anexo 4 – Normas de publicação do periódico BMC Pulmonary Medicine

Anexo 5 – Comprovante de submissão do artigo 1 para o periódico Sleep Science

Anexo 6- Comprovante de publicação do artigo 2 no periódico BMC Pulmonary Medicine.

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): Um Estudo de Caso-controle.

Pesquisador: MARCELO FOUAD RABAHI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12127413.5.0000.0035

Instituição Proponente: Clínica de Pneumologia S/S

Patrocinador Principal: NOVARTIS BIOCIENTIAS SA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 198.344

Data da Relatoria: 14/02/2013

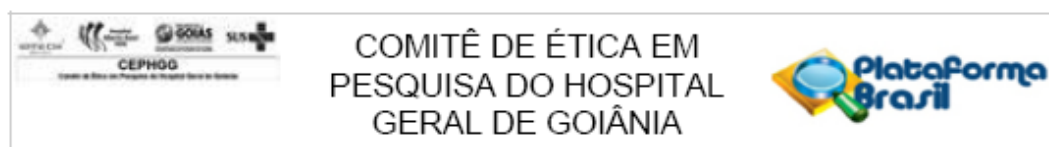
Apresentação do Projeto:

Um estudo caso controle será conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da Clare. Pacientes consecutivamente diagnosticados com DPOC e depressão (casos) serão avaliados e comparados com pacientes portadores de DPOC sem depressão (controles) pareados em relação à idade (± 2 anos), ao sexo, ao status de tabagismo e à classe funcional respiratória (classificação GOLD A até D). Iniciando com o desfecho (depressão), o estudo irá investigar a presença de hipoxemia noturna (exposição) em ambos os grupos.

HIPÓTESE: Indivíduos portadores de DPOC e hipoxemia noturna apresentam estimativas de risco relativo (Odds ratio) para depressão maiores que indivíduos portadores de DPOC sem hipoxemia noturna.

METODOLOGIA: Um estudo caso controle será conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da Clare. Pacientes consecutivamente diagnosticados com DPOC e depressão (casos) serão avaliados e comparados com pacientes portadores de DPOC sem depressão (controles) pareados em relação à idade (± 2 anos), ao sexo, ao status de tabagismo e à classe funcional respiratória (classificação GOLD A até D). Iniciando com o desfecho (depressão), o estudo irá investigar a presença de hipoxemia noturna (exposição) em ambos os grupos. Como a verificação da presença de hipoxemia noturna não é realizada de rotina nesses pacientes, não será possível determinar a presença desse fator de risco retrospectivamente. Portanto, optou-se por avaliar esse fator de risco no presente, considerando que a hipoxemia noturna diagnosticada nesse momento já existia

Endereço: Avenida Anhangüera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste **CEP:** 74.110-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3201-8217 **Fax:** (62)3201-8281 **E-mail:** hgg.cep@idtech.org.br



no passado, por ser uma consequência da deterioração da doença pulmonar obstrutiva crônica que o indivíduo é portador. Para seleção de participantes, todos os indivíduos portadores de DPOC em acompanhamento ambulatorial ou com suspeita clínica de DPOC que não estiverem sob oxigenioterapia domiciliar serão considerados elegíveis e serão convidados a participar do estudo. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, eles inicialmente serão submetidos a um procedimento de triagem que consiste na realização de espirometria e oximetria. O primeiro procedimento será utilizado para confirmar o diagnóstico de DPOC, o segundo para selecionar somente os indivíduos com níveis de

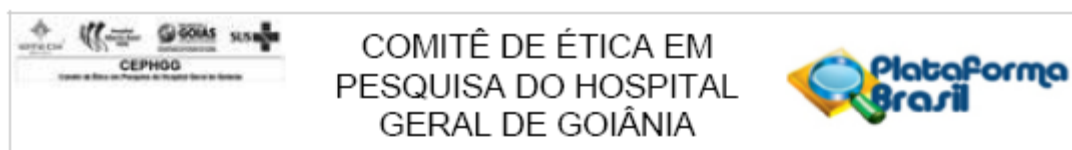
saturação de oxigênio entre 90% a 94%. Os indivíduos com saturação maior ou igual a 95% serão submetidos ao teste de caminhada de 6min e serão considerados para avaliação se houver queda da saturação basal maior ou igual a 4%. A seleção de indivíduos com esses níveis é necessária, já que a presença de hipoxemia noturna é improvável com saturação igual ou maior que 95% em repouso ou nos que não desaturam em exercício, além de permitir a exclusão de indivíduos com significativa hipoxemia diurna (saturação menor que 90%). Os indivíduos selecionados serão subsequentemente avaliados por um psiquiatra para determinar a presença ou não de depressão, que é o critério adotado pelo estudo para definição de caso ou controle, respectivamente. Todos os casos e controles serão submetidos em uma semana à avaliação clínica (anamnese, exame físico e dados demográficos), medidas antropométricas, polissonografia, ecocardiografia, gasometria arterial de repouso, radiografia de tórax e questionário de dispnéia, comprometimento da saúde e status socioeconômico. Para eliminar o viés de medida diferencial, nem o entrevistador, ou os observadores realizando as medidas laboratoriais saberão quais indivíduos são casos ou controles. A dispnéia será avaliada pelo Modified British

Medical Research Council Questionnaire (mMRC)¹³ e o comprometimento da saúde será medido pelo COPD Assessment Test (CAT).¹⁴ O status socioeconômico será avaliado pelo questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Todos os indivíduos terão sua doença pulmonar obstrutiva crônica classificada utilizando os critérios internacionais GOLD 2011 (classificação A até D)¹⁶ e hipoxemia noturna

será definida como saturação durante o sono medida pela polissonografia 89% por pelo menos 5 minutos contínuos como um nadir de 85% ou ainda se a saturação diminuir 5% ou mais por pelo menos 5 minutos contínuos¹⁷, pois focar em episódios mais leves (pelo menos 30% da noite com saturação menor que 90%) não mostrou relevância clínica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Critérios de inclusão de casos: Indivíduos do sexo masculino ou feminino com 40 anos ou mais, com diagnóstico de DPOC e depressão que não estejam em oxigenioterapia domiciliar. Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Critérios de

Endereço: Avenida Anhangüera nº 6.479 - 5º Andar
 Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
 UF: GO Município: GOIÂNIA
 Telefone: (62)3201-8217 Fax: (62)3201-8281 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br



inclusão de controles: Indivíduos do sexo masculino ou feminino com 40 anos ou mais, com diagnóstico de DPOC e sem depressão que não estejam em oxigenioterapia domiciliar, pareados aos casos em relação à idade (± 2 anos), ao sexo, ao status de tabagismo e à classe funcional respiratória. Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO: Gravidez, Infarto do miocárdio recente (menos de 3 meses), História de asma ou outra doença pulmonar concomitante, Uso de drogas associadas com depressão (bloqueadores, esteroides anabolizantes, digoxina, levodopa, benzodiazepínicos e pemolina), História de diagnóstico de câncer, Presença de insuficiência renal, Presença de diabetes insulino-dependente, Presença de apneia do sono central, Presença de

PaO₂ 60 mmHg na gasometria arterial em repouso, Presença de qualquer anormalidade pulmonar radiológica, clinicamente significativa, não atribuível ao DPOC, Redução menor que 4% da saturação basal no teste de caminhada de 6 min. Incapacidade de entender ou completar todos os testes, questionários ou entrevistas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO: Estimar a associação entre hipoxemia noturna e depressão em uma população ambulatorial de pacientes com DPOC.

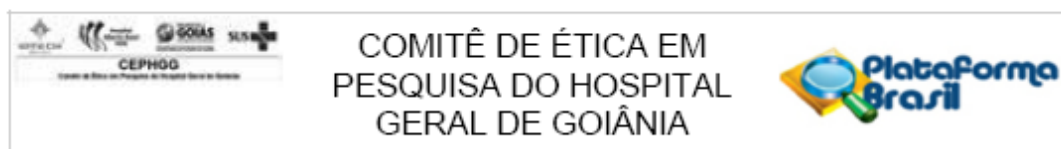
OBJETIVO SECUNDÁRIO: Estimar a influência do índice de massa corpórea, tabagismo, escore de dispnéia, volume de ar expiratório forçado no primeiro segundo, pressão parcial de oxigênio arterial em repouso, doença cardiovascular, status socioeconômico e escolaridade no desfecho depressão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: A pesquisa é de baixo risco para os indivíduos avaliados, uma vez que eles serão somente submetidos à entrevista e questionários e serão observadas as contraindicações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para a realização dos exames complementares.

BENEFÍCIOS: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição clínica com múltiplas comorbidades.¹ A depressão está entre as mais comuns e menos tratadas.² Ela está associada a baixa qualidade de vida e ocorre em 10 a 42% dos indivíduos portadores de DPOC, sendo até quatro vezes mais frequente em indivíduos com DPOC do que na população geral.³ Dois estudos mostraram que menos de um terço dos pacientes portadores de DPOC com depressão recebem tratamento apropriado para a doença psiquiátrica.^{4,5} Se a depressão não for tratada ou for tratada de forma inadequada, ela está associada a aumento na frequência de hospitalizações, hospitalização prolongada, aumento do número de consultas, baixa aderência ao tratamento e a morte prematura.^{4,6} A etiologia da depressão na DPOC é complexa. Cronologicamente o risco mais precoce é a predisposição genética, este é seguido pelas agressões impostas pela própria doença respiratória, e finalmente, pelos efeitos neuropsiquiátricos da doença respiratória crônica.⁷

Endereço: Avenida Anhangüera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3201-8217 Fax: (62)3201-8281 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br



Pouco é conhecido sobre a contribuição da hipoxemia crônica para os sintomas de depressão no DPOC.⁸ A maioria

dos estudos de hipoxemia e depressão vem da literatura da apnéia do sono, onde uma das sequelas primárias de hipoxemia recorrente noturna é o humor deprimido.⁹ Pela própria natureza do processo de doença, a DPOC é associada a hipoxemia crônica, frequentemente subclínica. A hipoxemia crônica pode ocasionar baixa oxigenação nas regiões periventriculares e subcorticais do cérebro e originar mudanças cerebrais na

ressonância nuclear magnética similares as vistas em pacientes com depressão.¹⁰ Além disso, foi demonstrado que a oxigenioterapia a longo prazo pode significativamente melhorar os escores de depressão.¹¹

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo unicêntrico, nacional com uma amostra de 60 sujeitos de pesquisa a ser conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da Clare.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Consta os documentos e declarações pertinentes em concordância com o preconizado pela Res. CNS 196 de 1996 e suas complementares.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo está bem desenhado e coerente com os objetivos traçados. Os critérios de inclusão e exclusão são bem definidos e não apresentam restrições éticas. O Termo de Consentimento Livre Esclarecido está claro e completo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Goiânia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa nos termos que está proposto.

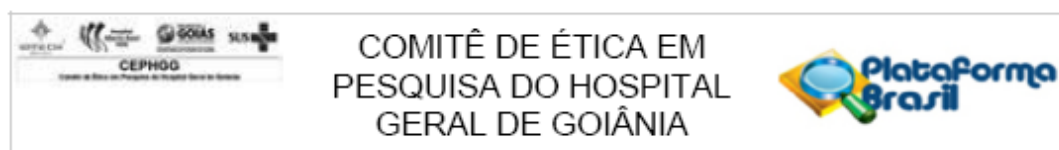
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Anhangüera nº 6.479 - 5º Andar
 Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (62)3201-8217 Fax: (62)3201-8281 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br



Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador que nos encaminhe os Relatórios Parciais semestralmente, o Relatório Final-Encerramento ou o Relatório de Suspensão do Estudo. Solicitamos que nos envie possíveis Emendas, Adendos, novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido ou qualquer modificação relevante para que possamos fazer o devido acompanhamento deste estudo.

GOIANIA, 18 de Fevereiro de 2013

Assinador por:
Fábio Péclat dos Santos
 (Coordenador)

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
 Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (62)3201-8217 Fax: (62)3201-8281 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Um Estudo de Caso-controle.

Pesquisador Responsável: Marcelo Fouad Rabahi

Equipe de Pesquisa: José Laerte Rodrigues da Silva Júnior, Krislainy de Sousa Corrêa, Christina da Silva, Leonardo da Silva Prestes, Helena Rabahi, Adeliâne Castro da Costa e Marcos Barreto Conde.

Nome do Sujeito de Pesquisa:

Você está sendo convidado(a) para participar como sujeito de pesquisa, voluntariamente, em um projeto de pesquisa intitulado: Associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Um Estudo de Caso-controle, porque é portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e pode também estar com baixa oxigenação noturna e depressão. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, os objetivos da mesma, todos os procedimentos a serem realizados, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos.

A qualquer momento, antes e durante a pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o Pesquisador Responsável Dr. Marcelo Fouad Rabahi nos telefones 99753381 ou 35213333. Se você tiver alguma dúvida sobre os seus direitos ou questões éticas como participante de uma pesquisa, você pode entrar em contato com o um dos Comitês de Ética em Pesquisa em Goiânia, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Goiânia, situado no endereço: Avenida Anhanguera, nº 6.479, setor oeste, Goiânia, Goiás, pelo telefone (62) 3201-8217 no horário de 07:00 às 13:00 h (e-mail hgg.cep@idtech.org.br) ou Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, situado na 1ª Avenida, s/n - Setor Universitário, pelo telefone (62) 3269-8338 e 3269-8426 ou **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br.

Você tem total liberdade para se recusar a participar. Esta recusa em nada interferirá na assistência que você receberá e você não será penalizado(a) ou responsabilizado de forma alguma. Se aceitar participar e depois retirar seu consentimento em nada será prejudicado(a).

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa. Os dados coletados serão

utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

Após ser esclarecido sobre as informações abaixo descritas, no caso de aceitar fazer parte do estudo, você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias, que também será rubricado em todas as páginas e assinado pelo Pesquisador Responsável, devendo uma via ficar com você ou com seu representante legal e uma com o pesquisador.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

- ✓ Justificativa: É bem estabelecido pela medicina que Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) causa baixa da oxigenação do sangue e que a depressão é mais comum nos portadores dessa doença do que nas pessoas que não tem DPOC. Existem indícios, mas ainda não se sabe com certeza se a baixa oxigenação causa a depressão. Esse estudo está sendo realizado para ajudar a responder essa questão.
 - ✓ Objetivo: Marcelo Fouad Rabahi do Centro de Pesquisa Clínica da Clare está realizando uma pesquisa para saber se a falta de oxigenação do corpo durante a noite de pessoas com doença pulmonar crônica causa depressão.
 - ✓ número de participantes e população alvo da pesquisa: Serão selecionados 60 indivíduos para a pesquisa, 30 indivíduos com DPOC e depressão e 30 indivíduos com DPOC, mas sem depressão. Serão realizados exames para verificar se a baixa oxigenação noturna ocorre mais nos indivíduos com depressão.
 - ✓ Detalhamento dos procedimentos: Você será convidado para participar da pesquisa pelo Dr. José Laerte Rodrigues da Silva Júnior que apresentará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que está à disposição para esclarecer eventuais dúvidas. Se consentir em participar, você realizará uma espirometria e uma oximetria (o primeiro exame de soprar em um aparelho e o segundo de colocar o dedo em um sensor).
 - ✓ Após fará uma consulta com um psiquiatra, quando responderá a um questionário sobre depressão e ansiedade (tempo de avaliação estimado em trinta minutos).
 - ✓ Após a avaliação inicial, irá retornar a clínica mais duas vezes. Uma para consulta com um pneumologista, quando responderá mais questionários (sobre escolaridade, história de tabagismo, medicações em uso, sobre nível de falta de ar, comprometimento da saúde e situação socioeconômica) e quando realizará um exame médico (tempo de avaliação estimado em trinta minutos). Após a avaliação do pneumologista, será realizada uma radiografia do tórax, um exame do coração (ecocardiograma) e um de retirada de sangue da artéria do antebraço com agulha (gasometria arterial)
-

- ✓ No último dia de avaliação você retornará à clínica para fazer um exame do sono (polissonografia).
 - ✓ Durante todo o período de avaliação você irá ser acompanhado por uma pessoa da equipe de pesquisa do Dr. Marcelo Fouad Rabahi e poderá realizar contato por telefone (062 35213333) ou retornar à clínica sempre que for necessário.
 - ✓ Desconfortos e riscos possíveis: Caso sinta desconfortável com qualquer pergunta você pode interromper a entrevista a qualquer momento e do mesmo modo os exames (espirometria, oximetria, radiografia de tórax, ecocardiograma e gasometria arterial) que podem causar desconforto, mas podem ser interrompidos a qualquer momento. A espirometria é um exame em que o indivíduo deve soprar no aparelho o mais forte e rápido possível e deste modo há risco de sensação de cansaço (fadiga) no momento do exame e tonturas. A oximetria é um exame em que o indivíduo coloca o dedo por alguns segundos em um sensor que emite luz, deste modo não há riscos previsíveis. Para a radiografia de tórax o indivíduo deve ficar imóvel por alguns segundos segurando a respiração enquanto o técnico expõe o indivíduo a Raios X para formar uma imagem do tórax em um filme, deste modo há risco de desconforto respiratório durante o exame. Durante o ecocardiograma, o médico irá passar um sensor que emite ondas imperceptíveis e inócuas no tórax para avaliar o coração, portanto não há riscos previsíveis. Para a coleta de gasometria arterial, uma agulha é utilizada para retirar sangue de uma artéria do antebraço, portanto há baixo risco de intensa dor, trombose, infecção ou hemorragia local.
 - ✓ Descrever os benefícios esperados: Ao final da pesquisa você receberá o resultado de seus exames em uma consulta médica com pneumologista que informará se apresenta ou não depressão, ansiedade ou baixa oxigenação noturna. No caso de ser encontrado algum problema de saúde o médico irá prescrever o tratamento inicial e irá encaminhá-lo para acompanhamento clínico. Além dos benefícios para o participante, a pesquisa contribuirá para aumentar os conhecimentos científicos que no futuro poderão reverter em melhoria no atendimento a doenças respiratórias.
 - ✓ Não existe outro método para definir se o indivíduo é portador de depressão ou ansiedade além da consulta médica e da mesma forma, não é possível estabelecer se há baixa oxigenação noturna no sangue além da monitorização contínua da oximetria durante o sono.
 - ✓ Você será reembolsado em 18,00 pelos custos de transporte para vir à clínica para participar do estudo.
 - ✓ Os pesquisadores se comprometem em reparo e/ou indenização de algum dano eventual à saúde que a pesquisa causar no participante do estudo que
-

se inicia no momento da assinatura do Termo de Consentimento livre e Esclarecido até a realização do último exame (polissonografia).

Local e data: _____

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável:

Consentimento da participação da pessoa como sujeito

(OBS: Não colocar em folha separada; é uma continuidade do TCLE)

Eu,

_____,
RG _____, CPF endereço _____

_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo associação entre Hipoxemia Noturna e Depressão em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Um Estudo de Caso-controle. Fui devidamente informado e esclarecido pelo Pesquisador José Laerte Rodrigues da Silva Júnior sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento / assistência / tratamento e que todas as informações obtidas serão mantidas sob sigilo. Recebi uma cópia deste documento com todas as páginas rubricadas e assinada por mim e pelo Pesquisador Responsável. Autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Local e data: _____

Nome e assinatura do sujeito ou responsável legal:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO 3 - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA RESPIRATORY MEDICINE

Instruções Redatoriais

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após aprovação pelo Conselho Editorial serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal por e-mail ou telefone, para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International

Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaio Clínico validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o Jornal Brasileiro de Pneumologia adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. As intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc".

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou em pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores, auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos, não

diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial.

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo.

Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível aqui: **Declaração de Conflito de Interesse"**

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na

devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do jornal.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui ([Lista de Abreviaturas e Siglas](#)). Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Ao longo do texto igualmente evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..."

No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ..."

PREPARO**DO****MANUSCRITO**

	Artigo Original	Artigo de Revisão / Atualização	Relato de Caso	Ensaio Pictórico	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Correspo ndência	Imagens em Pneumologia
N.º máximo de autores	8	5	5	5	5	5	3	3
N.º máximo de palavras	250 com estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	100 sem estrutura	-	-	-
N.º máximo de palavras	3.000	5.000	1.500	3.000	1.500	1000	500	400
N.º máximo de referências	40	60	20	30	20	6	3	3
N.º de tabelas e figuras	6	8	2	12	2	1	-	3

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver. Essa página deve ser enviada como um arquivo a parte, separado do manuscrito principal. (enviar como TITLE PAGE)

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho.

Texto:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 6 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de grande interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos apresentados exceder 3, o manuscrito será classificado como uma Série de Casos, e serão aplicadas as mesmas regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Cartas ao Editor: Devem contribuições originais contendo resultados

preliminares, não ultrapassando 1000 palavras e com não mais do que 10 referências bibliográficas e 2 tabelas e/ou figuras.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 400 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>).

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no

texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. Eur Respir J. 1999;14(6):1204-13.

Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:A863.

Capítulos de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpastures syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. Encyclopedia of Immunology. 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/Tb, 1994;178:1-24.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São

Paulo; 1998.

Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from:
<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

ANEXO 4 - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO BMC PULMONARY MEDICINE

1. Instructions for authors

2. Research articles

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from BioMed Central customer support team. See 'About this journal' for information about policies and the refereeing process. We also provide a collection of links to useful tools and resources for scientific authors on our page.

2.1. Criteria

Research articles should report on original primary research, but may report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in our Editorial Policies. Please note that non-commissioned pooled analyses of selected published research will not be considered.

2.2. Submission process

Manuscripts must be submitted by one of the authors of the manuscript, and should not be submitted by anyone on their behalf. The submitting author takes responsibility for the article during submission and peer review.

Please note that *BMC Pulmonary Medicine* levies an article-processing charge on all accepted Research articles; if the submitting author's institution is a BioMed Central member the cost of the article-processing charge may be covered by the membership (see About page for detail). Please note that the membership is only automatically recognised on submission if the submitting author is based at the member institution.

To facilitate rapid publication and to minimize administrative costs, *BMC Pulmonary Medicine* prefers online submission.

Files can be submitted as a batch, or one by one. The submission process can be interrupted at any time; when users return to the site, they can carry on where they left off.

See below for examples of word processor and graphics file formats that can be accepted for the main manuscript document by the online submission system. Additional files of any type, such as movies, animations, or original data files, can also be submitted as part of the manuscript.

During submission you will be asked to provide a cover letter. Use this to explain why your manuscript should be published in the journal, to elaborate on any issues relating to our editorial policies in the 'About *BMC Pulmonary Medicine*' page, and to declare any potential competing interests. You will be also asked to provide the contact details (including email addresses) of potential peer reviewers for your manuscript. These should be experts in their field, who will be able to provide an objective assessment of the manuscript. Any suggested peer reviewers should not have published with any of the authors of the manuscript within the past five years, should not be current collaborators, and should not be members of the same research institution. Suggested reviewers will be considered alongside potential reviewers recommended by the Editorial team, Editorial Advisors, Section Editors and Associate Editors.

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from BioMed Central customer support team.

We also provide a collection of links to useful tools and resources for scientific authors on our Useful Tools page.

2.2.1. File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- Microsoft word (DOC, DOCX)
- Rich text format (RTF)
- Portable document format (PDF)
- TeX/LaTeX (use BioMed Central's TeX template)
- Device Independent format (DVI)

TeX/LaTeX users: Please use BioMed Central's TeX template and BibTeX stylefile if you use TeX format. During the TeX submission process, please submit your TeX file as the main manuscript file and your bib/bbl file as a dependent file. Please also convert your TeX file into a PDF and submit this PDF as an additional file with the name 'Reference PDF'. This PDF will be used by internal staff as a reference point to check the layout of the article as

the author intended. Please also note that all figures must be coded at the end of the TeX file and not inline.

If you have used another template for your manuscript, or if you do not wish to use BibTeX, then please submit your manuscript as a DVI file. We do not recommend converting to RTF.

For all TeX submissions, all relevant editable source must be submitted during the submission process. Failing to submit these source files will cause unnecessary delays in the publication procedures.

2.2.2. Publishing Datasets

Through a special arrangement with LabArchives, LLC, authors submitting manuscripts to BMC Pulmonary Medicine can obtain a complimentary subscription to LabArchives with an allotment of 100MB of storage. LabArchives is an Electronic Laboratory Notebook which will enable scientists to share and publish data files in situ; you can then link your paper to these data. Data files linked to published articles are assigned digital object identifiers (DOIs) and will remain available in perpetuity. Use of LabArchives or similar data publishing services does not replace preexisting data deposition requirements, such as for nucleic acid sequences, protein sequences and atomic coordinates.

Instructions on assigning DOIs to datasets, so they can be permanently linked to publications, can be found on the LabArchives website. Use of LabArchives' software has no influence on the editorial decision to accept or reject a manuscript.

Authors linking datasets to their publications should include an Availability of supporting data section in their manuscript and cite the dataset in their reference list.

2.3. Preparing main manuscript text

General guidelines of the journal's style and language are given below.

2.3.1. Overview of manuscript sections for Research articles

Manuscripts for Research articles submitted to *BMC Pulmonary Medicine* should be divided into the following sections (in this order):

- Title page
 - Abstract
 - Keywords
-

- Background
- Methods
- Results and discussion
- Conclusions
- List of abbreviations used (if any)
- Competing interests
- Authors' contributions
- Authors' information
- Acknowledgements
- Endnotes
- References
- Illustrations and figures (if any)
- Tables and captions
- Preparing additional files

The **Accession Numbers** of any nucleic acid sequences, protein sequences or atomic coordinates cited in the manuscript should be provided, in square brackets and include the corresponding database name; for example, [EMBL:AB026295, EMBL:AC137000, DDBJ:AE000812, GenBank:U49845, PDB:1BFM, Swiss-Prot:Q96KQ7, PIR:S66116].

The databases for which we can provide direct links are: EMBL Nucleotide Sequence Database (EMBL), DNA Data Bank of Japan (DDBJ), GenBank at the NCBI (GenBank), Protein Data Bank (PDB), Protein Information Resource (PIR) and the Swiss-Prot Protein Database (Swiss-Prot).

You can download a template (Mac and Windows compatible; Microsoft Word 98/2000) for your article.

For reporting standards please see the information in the about section.

2.3.2. Title page

The title page should:

- provide the title of the article
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
- indicate the corresponding author

Please note:

- the title should include the study design, for example "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial X is a risk factor for Y: a case control study"
 - abbreviations within the title should be avoided
-

2.3.3. Abstract

The Abstract of the manuscript should not exceed 350 words and must be structured into separate sections: **Background**, the context and purpose of the study; **Methods**, how the study was performed and statistical tests used; **Results**, the main findings; **Conclusions**, brief summary and potential implications. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. **Trial registration**, if your research article reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number (e.g. **Trial registration**: Current Controlled Trials ISRCTN73824458). Please note that there should be no space between the letters and numbers of your trial registration number. We recommend manuscripts that report randomized controlled trials follow the CONSORT extension for abstracts.

2.3.4. Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

2.3.5. Background

The Background section should be written in a way that is accessible to researchers without specialist knowledge in that area and must clearly state - and, if helpful, illustrate - the background to the research and its aims. Reports of clinical research should, where appropriate, include a summary of a search of the literature to indicate why this study was necessary and what it aimed to contribute to the field. The section should end with a brief statement of what is being reported in the article.

2.3.6. Methods

The methods section should include the design of the study, the setting, the type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the type of analysis used, including a power calculation if appropriate. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses in the Methods section.

For studies involving human participants a statement detailing ethical approval and consent should be included in the methods section. For further details of the journal's editorial policies and ethical guidelines see 'About this journal'.

For further details of the journal's data-release policy, see the policy section in 'About this journal'.

2.3.7. Results and discussion

The Results and discussion may be combined into a single section or presented separately. Results of statistical analysis should include, where appropriate, relative and absolute risks or risk reductions, and confidence intervals. The Results and discussion sections may also be broken into subsections with short, informative headings.

2.3.8. Conclusions

This should state clearly the main conclusions of the research and give a clear explanation of their importance and relevance. Summary illustrations may be included.

2.3.9. List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations can be provided, which should precede the competing interests and authors' contributions.

2.3.10. Competing interests

A competing interest exists when your interpretation of data or presentation of information may be influenced by your personal or financial relationship with other people or organizations. Authors must disclose any financial competing interests; they should also reveal any non-financial competing interests that may cause them embarrassment were they to become public after the publication of the manuscript.

Authors are required to complete a declaration of competing interests. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles. Where an author gives no competing interests, the listing will read 'The author(s) declare that they have no competing interests'.

When completing your declaration, please consider the following questions:

Financial competing interests

- In the past five years have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? Is such an organization financing this manuscript (including the article-processing charge)? If so, please specify.
-

- Do you hold any stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? If so, please specify.
- Do you hold or are you currently applying for any patents relating to the content of the manuscript? Have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript? If so, please specify.
- Do you have any other financial competing interests? If so, please specify.

Non-financial competing interests

Are there any non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to this manuscript? If so, please specify.

If you are unsure as to whether you, or one your co-authors, has a competing interest please discuss it with the editorial office.

2.3.11. Authors' contributions

In order to give appropriate credit to each author of a paper, the individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section.

According to ICMJE guidelines, An 'author' is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. To qualify as an author one should 1) have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; 3) have given final approval of the version to be published; and 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship.

We suggest the following kind of format (please use initials to refer to each author's contribution): AB carried out the molecular genetic studies, participated in the sequence alignment and drafted the manuscript. JY carried out the immunoassays. MT participated in the sequence alignment. ES participated in the design of the study and performed the statistical

analysis. FG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support.

2.3.12. Authors' information

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

2.3.13. Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data, or who was involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, but who does not meet the criteria for authorship. Please also include the source(s) of funding for each author, and for the manuscript preparation. Authors must describe the role of the funding body, if any, in design, in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. Please also acknowledge anyone who contributed materials essential for the study. If a language editor has made significant revision of the manuscript, we recommend that you acknowledge the editor by name, where possible.

The role of a scientific (medical) writer must be included in the acknowledgements section, including their source(s) of funding. We suggest wording such as 'We thank Jane Doe who provided medical writing services on behalf of XYZ Pharmaceuticals Ltd.'

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

2.3.14. Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

2.3.15. References

All references, including URLs, must be numbered consecutively, in square brackets, in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. Each reference must have an individual reference number. Please avoid excessive referencing. If automatic numbering systems are used, the reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission.

Only articles, datasets, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited; unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE. Citations in the reference list should include all named authors, up to the first 30 before adding '*et al.*'..

Any *in press* articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

Style files are available for use with popular bibliographic management software: BibTeX, EndNote style file, Reference Manager, Zotero, Examples of the *BMC Pulmonary Medicine* reference style are shown below. Please ensure that the reference style is followed precisely; if the references are not in the correct style they may have to be retyped and carefully proofread.

All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, in the following format: **The Mouse Tumor Biology Database** [<http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>]. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

2.3.15.1 Examples of the *BMC Pulmonary Medicine* reference style

Article within a journal

Koonin EV, Altschul SF, Bork P: **BRCA1 protein products: functional motifs**. *Nat Genet* 1996,**13**:266-267.

Article within a journal supplement

Orengo CA, Bray JE, Hubbard T, LoConte L, Sillitoe I: **Analysis and assessment of ab initio three-dimensional prediction, secondary structure, and contacts prediction**. *Proteins* 1999,**43**(Suppl 3):149-170.

In press article

Kharitonov SA, Barnes PJ: **Clinical aspects of exhaled nitric oxide**. *Eur Respir J*, in press.

Published abstract

Zvaifler NJ, Burger JA, Marinova-Mutafchieva L, Taylor P, Maini RN: **Mesenchymal cells, stromal derived factor-1 and rheumatoid arthritis [abstract]**. *Arthritis Rheum* 1999, **42**:s250.

Article within conference proceedings

Jones X: **Zeolites and synthetic mechanisms**. In *Proceedings of the First National Conference on Porous Sieves: 27-30 June 1996; Baltimore*. Edited by Smith Y. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1996:16-27.

Book chapter, or article within a book

Schnepf E: **From prey via endosymbiont to plastids: comparative studies in dinoflagellates**. In *Origins of Plastids. Volume 2*. 2nd edition. Edited by Lewin RA. New York: Chapman and Hall; 1993:53-76.

Whole issue of journal

Ponder B, Johnston S, Chodosh L (Eds): **Innovative oncology**. In *Breast Cancer Res* 1998, **10**:1-72.

Whole conference proceedings

Smith Y (Ed): *Proceedings of the First National Conference on Porous*

Sieves: 27-30 June 1996; Baltimore. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1996.

Complete *book*

Margulis L: *Origin of Eukaryotic Cells*. New Haven: Yale University Press; 1970.

Monograph *or* *book* *in* *a* *series*

Hunninghake GW, Gadek JE: **The alveolar macrophage**. In *Cultured Human Cells and Tissues*. Edited by Harris TJR. New York: Academic Press; 1995:54-56. [Stoner G (Series Editor): *Methods and Perspectives in Cell Biology*, vol 1.]

Book *with* *institutional* *author*

Advisory Committee on Genetic Modification: *Annual Report*. London; 1999.

PhD *thesis*

Kohavi R: **Wrappers for performance enhancement and oblivious decision graphs**. *PhD thesis*. Stanford University, Computer Science Department; 1995.

Link */* *URL*

The Mouse Tumor Biology Database [<http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>]

Link */* *URL* *with* *author(s)*

Corpas M: **The Crowdfunding Genome Project: a personal genomics community with open source values** [<http://blogs.biomedcentral.com/bmcblog/2012/07/16/the-crowdfunding-genome-project-a-personal-genomics-community-with-open-source-values/>]

Dataset *with* *persistent* *identifier*

Zheng, L-Y; Guo, X-S; He, B; Sun, L-J; Peng, Y; Dong, S-S; Liu, T-F; Jiang, S; Ramachandran, S; Liu, C-M; Jing, H-C (2011): **Genome data from sweet and grain sorghum (Sorghum bicolor)**. *GigaScience Database*. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Clinical trial registration record with persistent identifier

Mendelow, AD (2006): **Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage**. *Current Controlled Trials*. <http://dx.doi.org/10.1186/ISRCTN22153967>

2.4. Preparing illustrations and figures

Illustrations should be provided as separate files, not embedded in the text file. Each figure should include a single illustration and should fit on a single

page in portrait format. If a figure consists of separate parts, it is important that a single composite illustration file be submitted which contains all parts of the figure. There is no charge for the use of color figures.

Please read our figure preparation guidelines for detailed instructions on maximising the quality of your figures.

2.4.1. Formats

The following file formats can be accepted:

- PDF (preferred format for diagrams)
- DOCX/DOC (single page only)
- PPTX/PPT (single slide only)
- EPS
- PNG (preferred format for photos or images)
- TIFF
- JPEG
- BMP

2.4.2. Figure legends

The legends should be included in the main manuscript text file at the end of the document, rather than being a part of the figure file. For each figure, the following information should be provided: Figure number (in sequence, using Arabic numerals - i.e. Figure 1, 2, 3 etc); short title of figure (maximum 15 words); detailed legend, up to 300 words.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have previously been published elsewhere.

2.5. Preparing tables

Each table should be numbered and cited in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, 2, 3 etc.). Tables should also have a title (above the table) that summarizes the whole table; it should be no longer than 15 words. Detailed legends may then follow, but they should be concise. Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

Smaller tables considered to be integral to the manuscript can be pasted into the end of the document text file, in A4 portrait or landscape format. These will be typeset and displayed in the final published form of the article. Such

tables should be formatted using the 'Table object' in a word processing program to ensure that columns of data are kept aligned when the file is sent electronically for review; this will not always be the case if columns are generated by simply using tabs to separate text. Columns and rows of data should be made visibly distinct by ensuring that the borders of each cell display as black lines. Commas should not be used to indicate numerical values. Color and shading may not be used; parts of the table can be highlighted using symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend. Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files.

Larger datasets or tables too wide for a portrait page can be uploaded separately as additional files. Additional files will not be displayed in the final, laid-out PDF of the article, but a link will be provided to the files as supplied by the author.

Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). As with all files, please use the standard file extensions.

2.6. Preparing additional files

Although *BMC Pulmonary Medicine* does not restrict the length and quantity of data included in an article, we encourage authors to provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

Please note: All Additional files **will be published** along with the article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files should be sent by email to editorial@biomedcentral.com, quoting the Manuscript ID number.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" can and should be included as additional files. Since many weblinks and URLs rapidly become broken, *BMC Pulmonary Medicine* requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission.

Additional files can be in any format, and will be downloadable from the final published article as supplied by the author. We recommend CSV rather than PDF for tabular data. Certain supported files formats are recognized and can be displayed to the user in the browser. These include most movie formats (for users with the Quicktime plugin), mini-websites prepared according to our guidelines, chemical structure files (MOL, PDB), geographic data files (KML). If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

- File name (e.g. Additional file 1)
- File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)
- Title of data
- Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'.

2.6.1. Additional file formats

Ideally, file formats for additional files should not be platform-specific, and should be viewable using free or widely available tools. The following are examples of suitable formats.

- Additional documentation
 - PDF (Adobe Acrobat)
- Animations
 - SWF (Shockwave Flash)
- Movies
 - MP4 (MPEG 4)
 - MOV (Quicktime)
- Tabular data
 - XLS, XLSX (Excel Spreadsheet)
 - CSV (Comma separated values)

As with figure files, files should be given the standard file extensions.

2.6.2. Mini-websites

Small self-contained websites can be submitted as additional files, in such a way that they will be browsable from within the full text HTML version of the article. In order to do this, please follow these instructions:

1. Create a folder containing a starting file called index.html (or index.htm) in the root.
2. Put all files necessary for viewing the mini-website within the folder, or sub-folders.
3. Ensure that all links are relative (ie "images/picture.jpg" rather than "/images/picture.jpg" or "http://yourdomain.net/images/picture.jpg" or "C:\Documents and Settings\username\My Documents\mini-website\images\picture.jpg") and no link is longer than 255 characters.
4. Access the index.html file and browse around the mini-website, to ensure that the most commonly used browsers (Internet Explorer and Firefox) are able to view all parts of the mini-website without problems, it is ideal to check this on a different machine.
5. Compress the folder into a ZIP, check the file size is under 20 MB, ensure that index.html is in the root of the ZIP, and that the file has .zip extension, then submit as an additional file with your article.

2.7. Style and language

2.7.1. General

Currently, *BMC Pulmonary Medicine* can only accept manuscripts written in English. Spelling should be US English or British English, but not a mixture. There is no explicit limit on the length of articles submitted, but authors are encouraged to be concise.

BMC Pulmonary Medicine will not edit submitted manuscripts for style or language; reviewers may advise rejection of a manuscript if it is compromised by grammatical errors. Authors are advised to write clearly and simply, and to have their article checked by colleagues before submission. In-house copyediting will be minimal. Non-native speakers of English may choose to make use of a copyediting service.

2.7.2. Language editing

For authors who wish to have the language in their manuscript edited by a native-English speaker with scientific expertise, BioMed Central recommends Edanz. BioMed Central has arranged a 10% discount to the fee charged to BioMed Central authors by Edanz. Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication. Please contact Edanz directly to make arrangements for editing, and for pricing and payment details.

2.7.3. Help and advice on scientific writing

The abstract is one of the most important parts of a manuscript. For guidance, please visit our page on Writing titles and abstracts for scientific articles.

Tim Albert has produced for BioMed Central a list of tips for writing a scientific manuscript. American Scientist also provides a list of resources for science writing. For more detailed guidance on preparing a manuscript and writing in English, please visit the BioMed Central author academy.

2.7.4. Abbreviations

Abbreviations should be used as sparingly as possible. They should be defined when first used and a list of abbreviations can be provided following the main manuscript text.

2.7.5. Typography

- Please use double line spacing.
- Type the text unjustified, without hyphenating words at line breaks.
- Use hard returns only to end headings and paragraphs, not to rearrange lines.
- Capitalize only the first word, and proper nouns, in the title.
- All lines and pages should be numbered. Authors are asked to ensure that line numbering is included in the main text file of their manuscript at the time of submission to facilitate peer-review. Once a manuscript has been accepted, line numbering should be removed from the manuscript before publication. For authors submitting their manuscript in Microsoft Word please do not insert page breaks in your manuscript to ensure page numbering is consistent between your text file and the PDF generated from your submission and used in the review process.
- Use the *BMC Pulmonary Medicine* reference format.
- Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted.
- Please do not format the text in multiple columns.
- Greek and other special characters may be included. If you are unable to reproduce a particular special character, please type out the name of the symbol in full. **Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF.**

2.7.6. Units

SI units should be used throughout (liter and molar are permitted, however).

ANEXO 5 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 PARA O PERIÓDICO RESPIRATORY MEDICINE

Thank you for your submission to Respiratory Medicine

Respiratory Medicine Editorial Office

para mim

Entrada x

21:03 (Há 5 minutos)

Dear Mr. Silva Junior,

Thank you for sending your manuscript Sleep respiratory disorders in chronic obstructive pulmonary disease subjects with mild daytime hypoxemia for consideration to Respiratory Medicine. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

For Respiratory Medicine, the average editorial time (in weeks) from submission to first decision is: 4.9 and from submission to final decision is: 6.96.

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Elsevier Editorial System (EES).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EES will be "With Editor".

2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Respiratory Medicine, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/150/p/8045/

How can I track the progress of my submission?

You can track the status of your submission at any time at <http://ees.elsevier.com/YR/IED>.

Once there, simply:

1. Enter your username: Your username is: joselacarteir@gmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/YR/IED/automatic_query.asp

2. Click on [Author Login]. This will take you to the Author Main Menu

3. Click on [Submissions Being Processed]

Many thanks again for your interest in Respiratory Medicine.

Kind regards,

Professor J Virchow

If you require further assistance, you are welcome to contact our Researcher Support team 24/7 by live chat and email or 24/5 by phone: <http://support.elsevier.com>

ANEXO 6- COMPROVANTE DA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 2 NO PERIÓDICO BMC PULMONARY MEDICINE

Log on  Journals Gateways

 **BMC Pulmonary Medicine** 

Search for

Advanced search

Home Articles **Authors** Reviewers About this journal My BMC Pulmonary Medicine

Research article Highly accessed Open Access

COPD Assessment Test (CAT) score as a predictor of major depression among subjects with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia: a case-control study

José Laerte R Silva Júnior*, Marcus Barreto Conde, Krislainy de Sousa Corrêa, Christina da Silva, Leonardo da Silva Prestes and Marcelo Fouad Rabahi

* Corresponding author: José Laerte R. Silva Júnior joselaertejr@gmail.com

BMC Pulmonary Medicine 2014, **14**:186 doi:10.1186/1471-2466-14-186

Article Metrics 

 671
Total accesses

 1
Altmetric score from Altmetric.com

[Article metric FAQ](#)

▼ **Accesses**

Last 30 days: 306 accesses
Last 365 days: 671 accesses
All time: 671 accesses

These numbers are accesses on BioMed Central websites only, and an underestimate of total usage. [More information](#)

► **Cited by**

BMC Pulmonary Medicine
 COPD and occupational lung disease
 Volume 14

Viewing options
[Abstract](#)
[Full text](#)
[PDF \(419KB\)](#)

Associated material
[PubMed record](#)
Article metrics
[Readers' comments](#)
[Pre-publication history](#)

Related literature
Cited by
[Google blog search](#)
 Other articles by authors
 ► on Google Scholar
 ► on PubMed
 Related articles/pages
 on Google
 on Google Scholar
 on PubMed

Tools
[Download references](#)
[Download XML](#)
[Email to a friend](#)
[Order reprints](#)
[Post a comment](#)

9 APÊNDICE

APENDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

DATA:

NÚMERO:

NOME:

FONES:

RESIDENCIAL:

CELULAR:

ENDEREÇO:

DATA DE NASCIMENTO (DD/MM/AAAA): _____ SEXO: ()

MASCULINO () FEMININO

Anos de estudo:

Marcar grau de instrução

() Analfabeto

() Primário incompleto / Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série do 1º Grau

() Primário completo/ Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º do Grau

() Ginásial completo / Fundamental completo/ 1º. Grau completo

() Colegial completo/ Médio completo/ 2º. Grau completo

() Superior completo

TABAGISMO: () TABAGISTA () EX-TABAGISTA () NÃO TABAGISTA

CARGA TABÁGICA: _____ **maços/ano** (número de cigarros fumados por dia x tempo de tabagismo em anos e divida por 20)

(Se cigarro artesanal usar seguinte proporção: 6 cigarros artesanais correspondem a 20 cigarros industrializados)

MEDICAÇÕES

EM

USO:

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

DADOS VITAIS

Estatura (cm): _____

PA (mmHg): _____

Peso (kg): _____

FC (bpm): _____

OXIMETRIA: SatO2 (%): _____

FR (irm): _____

ESPIROMETRIA

Relação VEF1/CVF pós BD: _____

VEF1 pós BD: _____ litros _____ % do previsto

ANAMNESE

NÚMERO DE EXACERBAÇÕES POR ANO (ÚLTIMO ANO): () 0 () 1 () 2 () 3 ou mais

Crítérios de exclusão (marcar se presente)

- () Gravidez
- () Infarto do miocárdio recente (menos de 3 meses)
- () História de asma ou outra doença pulmonar concomitante
- () Uso de drogas associadas com depressão (β -bloqueadores lipofílicos, esteroides anabolizantes, digoxina, levodopa, benzodiazepínicos e pemolina)
- () História de diagnóstico de câncer
- () Insuficiência renal
- () Diabetes insulino-dependente
- () Apneia do sono central

EXAME FÍSICO

Sinais ou sintomas de doença cardiovascular: () sim () não

Se _____ sim, _____ qual(is)?

Examinador: _____

QUESTIONÁRIO DE DISPNEIA mMRC

DATA:

NÚMERO:

NOME:

Marcar nível de dispnéia:

Escala de dispneia do Medical Research Council (mMRC)
Grau - Atividade
☐ 0 - Tenho falta de ar ao realizar exercício físico intenso
☐ 1 - Tenho falta de ar quando aperto meu passo ou subo escadas ou ladeira
☐ 2- Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que as outras pessoas da minha idade
☐ 3- Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100m ou poucos minutos de caminhada no plano.
☐ 4- Tenho tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

Resultado questionário de dispneia: _____

Examinador: _____

QUESTIONÁRIO DE COMPROMETIMENTO DA SAÚDE (CAT)

DATA: NÚMERO:

NOME: _____

Para cada um dos pontos a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve sua situação no presente. Selecione apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz 0 1 2 3 4 5 Estou muito triste

PONTUAÇÃO

Nunca tenho tosse	0 1 2 3 4 5	Estou sempre a tossir	
Não tenho nenhuma expectoração (catarro) no peito	0 1 2 3 4 5	O meu peito está cheio de expectoração (catarro)	
Não sinto nenhum aperto no peito	0 1 2 3 4 5	Sinto um grande aperto no peito	
Não sinto falta de ar ao subir uma ladeira ou um lance de escadas	0 1 2 3 4 5	Quando subo uma ladeira ou um lance de escadas sinto bastante falta de ar	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas actividades em casa	0 1 2 3 4 5	Sinto-me muito limitado nas minhas actividades em casa	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0 1 2 3 4 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	
Durmo profundamente	0 1 2 3 4 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	
Tenho muita energia	0 1 2 3 4 5	Não tenho nenhuma energia	
PONTUAÇÃO TOTAL			

Examinador: _____

QUESTIONÁRIO DE STATUS SOCIOECONÔMICO**DATA:****NÚMERO:****NOME:**

Marcar a pontuação segundo quantidade de itens e grau de instrução do chefe da família

SISTEMA DE PONTOS**Posse de itens**

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginasial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginasial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

Pontuação total: _____

FICHA DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA**DATA:****NÚMERO:****NOME:****ANAMNESE****CRITÉRIOS (MARCAR OS PRESENTES)****A. Nas duas últimas semanas:****() 1.** Humor deprimido a maior parte do dia e quase todos os dias**() 2.** Perda de interesse ou satisfação em relação à maior parte das atividades a maior parte do dia e quase todos os dias**() 3.** Perda ou aumento de peso significativo sem estar de dieta (mudança superior a 5% num mês) ou aumento ou perda de apetite quase todos os dias**() 4.** Insônia ou hipersônia quase todos os dias**() 5.** Agitação ou lentificação psicomotora quase todos os dias (constatável pelos outros, não meramente sentimentos subjetivos de inquietação ou de lentidão)**() 6.** Fadiga ou perda de energia quase todos os dias**() 7.** Falta de auto-estima ou sentimentos de inadequação e culpabilidade (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente auto-acusação por estar doente)**() 8.** Capacidade intelectual ou de concentração diminuída, ou indecisão e dúvida, quase todos os dias (quer por queixas sintomáticas quer por sinais relatados por terceiros)**() 9.** Ruminações sobre morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem que haja um plano traçado, ou tentativa de suicídio ou plano para atentar contra a vida**() B.** Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.**() C.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.**() D.** Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral**() E.** Os sintomas não são mais bem explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de dois meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.**DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO****CID****Examinador:** _____

ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK**DATA:****NÚMERO:****NOME:**

INSTRUÇÕES

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu **NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE**. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

A – TRISTEZA

- ☐ Não me sinto triste.
- ☐ Sinto-me melancólico(a) ou triste.
- ☐ Estou triste e melancólico(a) o tempo todo e não consigo sair disso.
- ☐ Estou tão triste e infeliz que isso é extremamente doloroso.
- ☐ Estou tão triste e infeliz que não consigo suportar.

B - PESSIMISMO

- ☐ Não estou particularmente triste ou desencorajado(a) em relação ao futuro.
- ☐ Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.
- ☐ Sinto que não tenho nada para alcançar.
- ☐ Sinto que nunca superarei meus problemas.
- ☐ Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

C – SENSO DE FRACASSO

- ☐ Não me sinto um fracassado(a).
- ☐ Sinto que tenho fracassado(a) mais que uma pessoa comum.
- ☐ Sinto que tenho realizado muito pouca coisa que valha.
- ☐ Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- ☐ Sinto que sou um completo fracasso como pessoa (pai, marido, mulher...).

D - INSATISFAÇÃO

- ☐ Não estou particularmente insatisfeito(a).
- ☐ Sinto-me entediado(a) a maior parte do tempo.
- ☐ Não tenho gosto pelas coisas como costumava ter.
- ☐ Não consigo ter satisfação por nada atualmente.
- ☐ Estou insatisfeito(a) com tudo.

E - CULPA

- ☐ Não me sinto particularmente culpado(a).
- ☐ Sinto-me mal ou indigno(a) uma boa parte do tempo.
- ☐ Sinto-me bastante culpado (a).
- ☐ Sinto-me mal ou indigno (a), praticamente o tempo todo, agora. Sinto-me mal ou indigno (a), praticamente o tempo todo, agora.
- ☐ Sinto-me como se estivesse bem ruim e sem valor.

F - EXPECTATIVA DE PUNIÇÃO

- ☐ Não acho que esteja sendo punido.
- ☐ Tenho um pressentimento de que alguma coisa ruim possa acontecer comigo.
- ☐ Sinto que estou sendo punido(a) ou que irei ser punido.
- ☐ Sinto que mereço ser punido(a).
- ☐ Quero ser punido(a).

G - AUTODESGOSTO

- ☐ Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo.
 - ☐ Estou desapontado(a) comigo mesmo.
 - ☐ Não gosto de mim.
 - ☐ Estou aborrecido(a) comigo mesmo.
 - ☐ Eu me odeio.
-

H – AUTO-ACUSAÇÕES

- () Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
- () Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
- () Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- () Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

I - IDÉIAS SUICÍDAS

- () Não tenho quaisquer pensamentos sobre prejudicar a mim mesmo(a).
- () Tenho pensamentos sobre prejudicar a mim mesmo(a), mas eu não os colocaria em prática.
- () Sinto que estaria em melhor situação morto(a).
- () Sinto que minha família estaria em melhor situação se eu estivesse morto(a).
- () Eu me mataria se pudesse.

J - CHORO

- () Não choro mais do que o habitual.
- () Choro mais agora do que costumava.
- () Agora, choro o tempo todo.
- () Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

K - IRRITABILIDADE

- () Não sou mais irritado agora do que já fui.
- () Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
- () Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- () Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.

L – INTERAÇÃO SOCIAL

- () Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
- () Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
- () Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
- () Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.

M - INDECISÃO

- () Tomo decisões tão bem quanto antes.
- () Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
- () Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
- () Não consigo mais tomar decisões.

N – MUDANÇA DA IMAGEM CORPORAL

- () Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
- () Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- () Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- () Acredito que pareço feio.

O – RETARDO PARA O TRABALHO

- () Posso trabalhar tão bem quanto antes.
- () Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
- () Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
- () Não consigo mais fazer trabalho algum.

P - INSÔNIA

- () Consigo dormir tão bem como o habitual.
 - () Não durmo tão bem quanto costumava.
 - () Acordo um a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
 - () Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
-

Q – SUCETIBILIDADE À FADIGA

- ☐) Não fico mais cansado do que o habitual.
- ☐) Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- ☐) Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- ☐) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

R - ANOREXIA

- ☐) Meu apetite não está pior do que o habitual.
- ☐) Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- ☐) Meu apetite está muito pior agora.
- ☐) Não tenho mais nenhum apetite.

S – PERDA DE PESO

- ☐) Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
- ☐) Perdi mais de dois quilos e meio.
- ☐) Perdi mais de cinco quilos.
- ☐) Perdi mais de sete quilos.

T – PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA

- ☐) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
- ☐) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
- ☐) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- ☐) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

U – PERDA DO INTERESSE SEXUAL

- ☐) Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- ☐) Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
- ☐) Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
- ☐) Perdi completamente o interesse por sexo.

Examinador: _____
