



# Sintomas respiratórios (Teste de Avaliação da DPOC e pontuação modificada de dispneia do Conselho de Pesquisa Médica) e classificação GOLD-ABCD COPD: o estudo LASSYC

Maria Montes de Oca<sup>1</sup> , Maria Victorina Lopez Varela<sup>2</sup> ,  
Ana Maria B. Menezes<sup>3</sup> , Fernando C. Wehrmeister<sup>3</sup> , Larissa Ramirez<sup>4</sup> ,  
Marc Miravittles<sup>5</sup>

1. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
2. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
3. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
4. AstraZeneca, Costa Rica.
5. Department of Pneumology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute, CIBER de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain.

**Recebido:** 16 abril 2021.

**Aprovado:** 28 julho 2021.

Trabalho realizado na Argentina, Chile, Colômbia, Costa Rica, Guatemala, México e Uruguai.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a frequência e gravidade dos sintomas respiratórios de 24 horas de acordo com a classificação COPD GOLD-ABCD (versão 2017), a distribuição dos pacientes com DPOC nas categorias GOLD usando escores mMRC ( $\geq 2$ ) ou CAT ( $\geq 10$ ) e concordância entre esses pontos de corte. **Métodos:** Neste estudo transversal (estudo LASSYC), os sintomas respiratórios diários de 24 horas foram avaliados pelo questionário Avaliando os Sintomas Respiratórios em DPOC (*Evaluating Respiratory Symptoms - E-RS*), Instrumento de Sintomas Noturnos de DPOC (*Nighttime Symptoms of COPD Instrument - NiSCI*), Instrumento de Sintomas Matinais de DPOC (*Early Morning Symptoms of COPD Instrument - EMSCI*), pontuações CAT e mMRC. **Resultados:** Entre os 734 pacientes com DPOC, 61% eram do sexo masculino, idade  $69,6 \pm 8,7$  anos, VEF1% pós-BD  $49,1 \pm 17,5\%$ , mMRC  $1,8 \pm 1,0$  e CAT  $15,3 \pm 0,8,1$ . Por mMRC 33,7% eram do grupo A, 29,2% do grupo B, 10,2% do grupo C e 26,9% do grupo D. Por CAT, 22,3% eram do grupo A, 41% do grupo B, 4,8% do grupo C e 31,9% do grupo D. Usando o mMRC, a gravidade dos escores E-RS, NiSCI e EMSCI aumentou do grupo A para D. Usando o CAT, os grupos B e D tiveram os escores mais altos. A concordância entre mMRC e CAT foi de 89,5% (estatística Kappa = 75,7%). Para a pontuação mMRC de 2, a pontuação CAT  $\geq 11$  mostrou o índice de Youden máximo (1,34). Para a pontuação mMRC de 1, a pontuação CAT  $\geq 9$  e  $\geq 10$  mostrou o índice de Youden máximo (1,48). **Conclusão:** A classificação GOLD COPD por CAT parece discriminar melhor os sintomas de 24 horas. Os resultados não suportam o uso equivalente de CAT  $\geq 10$  e mMRC  $\geq 2$  para avaliação dos sintomas.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Sintomas e DPOC

## INTRODUÇÃO

A ferramenta de avaliação de DPOC "ABCD" proposta pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*)<sup>(1)</sup> é baseada na combinação do nível de sintomas respiratórios do paciente e risco futuro de exacerbações. A espirometria é necessária para o diagnóstico e extensão da limitação do fluxo de ar. Para avaliação dos sintomas, o documento GOLD recomenda o uso da escala modificada de dispneia do British Medical Research Council (mMRC) ou do teste de avaliação da DPOC (CAT) de forma equivalente.<sup>(1)</sup>

A escala mMRC tem sido considerada uma ferramenta unidimensional adequada para avaliação de sintomas na DPOC devido à sua relação com outras medidas do estado de saúde e valor prognóstico.<sup>(2,3)</sup> É reconhecido

que a DPOC afeta os pacientes além da dispneia.<sup>(4,5)</sup> Portanto, uma avaliação abrangente e multidimensional, em vez de uma avaliação unidimensional dos sintomas, é recomendada. Por esse motivo, e por seu valor preditivo em desfechos importantes da DPOC, o escore CAT foi proposto como uma ferramenta substituta para avaliar os sintomas na DPOC.<sup>(6-11)</sup>

Nós relatamos anteriormente que em pacientes com DPOC os escores mMRC e CAT aumentaram progressivamente conforme a intensidade dos sintomas diurnos piorava (de leve a grave) e que havia uma relação entre os sintomas diurnos com mMRC e os escores CAT.<sup>(12)</sup> No entanto, até onde sabemos, não existe informação sobre a presença de sintomas ao longo do dia de 24 horas em pacientes classificados nos diferentes subgrupos GOLD-ABCD usando escores CAT ou mMRC.

### Endereço para correspondência:

Maria Montes de Oca. Universidad Central de Venezuela, Avenida los Erasos, Edificio Anexo B, piso 4, consultorio 4B, Centro Medico de Caracas, Urbanización San Bernardino, Caracas, Venezuela.  
Tel.: 582125559387. E-mail: montesdeoca.maria@gmail.com

**Apoio financeiro:** Este estudo observacional foi financiado pela AstraZeneca América Latina. O financiador não teve nenhuma contribuição para o desenho do estudo, análise ou interpretação dos resultados.

Por outro lado, vários relatos indicaram que a atribuição do grupo GOLD de pacientes com DPOC é diferente dependendo da escala de sintomas utilizada.<sup>(3-22)</sup> Embora um simples ponto de corte de falta de ar não possa ser equiparado a um corte de pontuação de sintoma abrangente ou completo, e pacientes com mMRC <1 também podem ter uma série de outros sintomas de DPOC,<sup>(23)</sup> o uso do mMRC é generalizado e mMRC de  $\geq 2$  como um limite para separar “menos falta de ar” de “mais falta de ar” é usado junto com um CAT  $\geq 10$  na ferramenta de avaliação GOLD. As controvérsias permanecem em relação ao ponto de corte do escore CAT ideal equivalente a um valor de mMRC ou à extensão da concordância entre os dois escores.<sup>(24)</sup>

O Estudo Latino-Americano de Sintomas de 24 horas na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (LASSYC) descreve a prevalência, gravidade e inter-relação dos sintomas matinais, diurnos e noturnos em pacientes com DPOC recrutados em clínicas<sup>(12)</sup> pacientes ambulatoriais. Este estudo oferece uma oportunidade para explorar a distribuição dos sintomas respiratórios diários de 24 horas de acordo com as categorias GOLD usando os escores mMRC ou CAT em uma grande amostra de pacientes estáveis. Portanto, o objetivo principal do presente estudo foi determinar a frequência e a gravidade dos sintomas do dia de 24 horas de acordo com a classificação GOLD-ABCD pelos escores mMRC e CAT. Também avaliamos a distribuição dos pacientes com DPOC em cada uma das categorias GOLD-ABCD usando os pontos de corte de pontuação mMRC ou CAT recomendados (CAT  $\geq 10$  ou mMRC  $\geq 2$ ) e analisamos a concordância entre os pacientes atribuídos em GOLD-Categorias ABCD usando os pontos de corte GOLD.

## MÉTODOS

O LASSYC foi um estudo prospectivo observacional, multicêntrico, multinacional, transversal, não intervencionista (Registro de Ensaio Clínico: NCT02789540), em pacientes com DPOC de sete países latino-americanos: Argentina, Chile, Colômbia, Costa Rica, Guatemala, México e Uruguai.<sup>(12)</sup> O objetivo principal do estudo original foi descrever a prevalência, a gravidade e a inter-relação dos sintomas matinais, diurnos e noturnos com a gravidade da DPOC, exacerbações e resultados relatados pelo paciente (PROs) em pacientes estáveis.

Inscreveram-se 795 pacientes com DPOC, os quais foram distribuídos entre especialistas em medicina respiratória nos países selecionados. Cada país recrutou entre 100-130 pacientes e cada local cerca de 10-15. O recrutamento foi competitivo dentro de cada país após o tempo de recrutamento do local previsto de um mês até um período total de recrutamento de três meses. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética de cada centro e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

A metodologia do estudo foi previamente descrita,<sup>(12,25)</sup> resumidamente, pacientes ambulatoriais  $\geq 40$  anos de idade com diagnóstico de DPOC há pelo menos 1 ano,

pelo menos um valor espirométrico com diagnóstico de DPOC usando o volume expiratório forçado pós-broncodilatador em 1 segundo/capacidade vital forçada (VEF1/CVF)  $< 0,70$  critérios nos 12 meses anteriores, fumantes atuais ou ex-fumantes ( $\geq 10$  anos-maço), doença estável (sem tratamento para uma exacerbação ou mudanças no tratamento atual nos 2 meses anteriores) foram incluídos no estudo.<sup>(12,25)</sup> Pacientes com diagnóstico de apneia do sono ou qualquer outra doença respiratória crônica, qualquer condição aguda ou crônica que limitaria a capacidade de um paciente de participar do estudo foram excluídos.

As seguintes informações foram coletadas para cada paciente: demografia social, sistema de seguro de saúde, estilo de vida, história de tabagismo, presença de comorbidades, nível de dispneia, gravidade da doença, tratamentos prescritos para DPOC, histórico de exacerbações e utilização de recursos de saúde durante os últimos 12 meses. O nível de dispneia foi medido por meio da escala mMRC<sup>(2)</sup> e o escore CAT foi usado para avaliar o impacto da doença.<sup>(6)</sup>

A classificação da DPOC foi realizada de acordo com as categorias GOLD-ABCD (versão 2017) usando os escores CAT e mMRC separadamente.<sup>(1)</sup> Os pacientes foram categorizados em grupos GOLD-ABCD duas vezes com mMRC ou pontuação CAT para avaliação dos sintomas, respectivamente.

### *Avaliação dos sintomas respiratórios diários de 24 horas (sintomas matinais, diurnos e noturnos)*

O questionário “Evaluating Respiratory Symptoms in COPD” E-RS™ 2016 (anteriormente EXACT-RS)<sup>(26)</sup> foi usado para avaliar os sintomas diurnos. Os sintomas noturnos e matinais foram avaliados com o Instrumento de Sintomas Noturnos de DPOC (*Nighttime Symptoms of COPD Instrument - NiSCI*) e o Instrumento de Sintomas Matutinos de DPOC (*Early Morning Symptoms of COPD Instrument - EMSCI*).<sup>(27-29)</sup> Uma explicação detalhada da metodologia utilizada no estudo para avaliação dos sintomas respiratórios de 24 horas por dia e a validação dos instrumentos em espanhol já foi descrita anteriormente.<sup>(12,30)</sup>

Resumidamente, foram construídas variáveis dicotômicas para definir os sintomas diurnos, matinais e noturnos. Para os sintomas diurnos, o terceiro tercil da pontuação foi considerado sintomas diurnos; os sintomas da madrugada foram definidos de acordo com a gravidade da dispneia, classificada em moderada ou maior, somada aos demais sintomas, classificados como moderados ou mais graves; para os sintomas noturnos, foram considerados aqueles que acordaram pelo menos uma vez à noite devido aos sintomas da DPOC.

### *Análise estatística*

A estatística descritiva incluiu as frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as numéricas. Nenhum indivíduo foi excluído da análise.

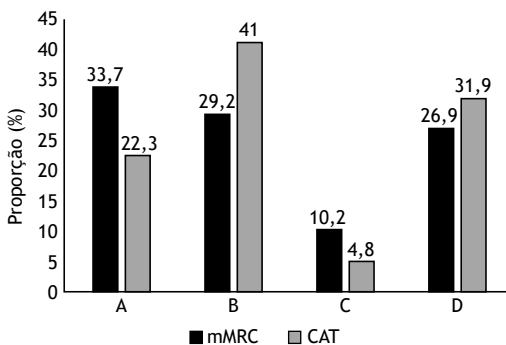
Calculamos a concordância da classificação GOLD-ABCD da DPOC para os limiares das escalas CAT e mMRC por meio da estatística Kappa (ponderada e não ponderada). Além disso, calculamos a área sob a curva para o escore CAT, usando como referência a escala mMRC  $\geq 2$  desenhando o gráfico. Sensibilidade, especificidade, valores previstos positivos (PPV) e negativos (NPV) para cada um dos pontos de corte na escala mMRC foram calculados com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Além disso, o índice de Youden ( $\frac{\text{sensibilidade} + \text{especificidade}}{100}$ ) foi calculado para

estabelecer o melhor valor do escore CAT relacionado à escala mMRC.

Consideramos um valor de p inferior a 5% como estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas usando Stata 13.1 (StatCorp LP, 2013. Stata Statistical Software: Versão 13. College Station, TX, EUA).

### RESULTADOS

Do total de 795 pacientes incluídos entre maio e agosto de 2016, 61% eram do sexo masculino com idade média



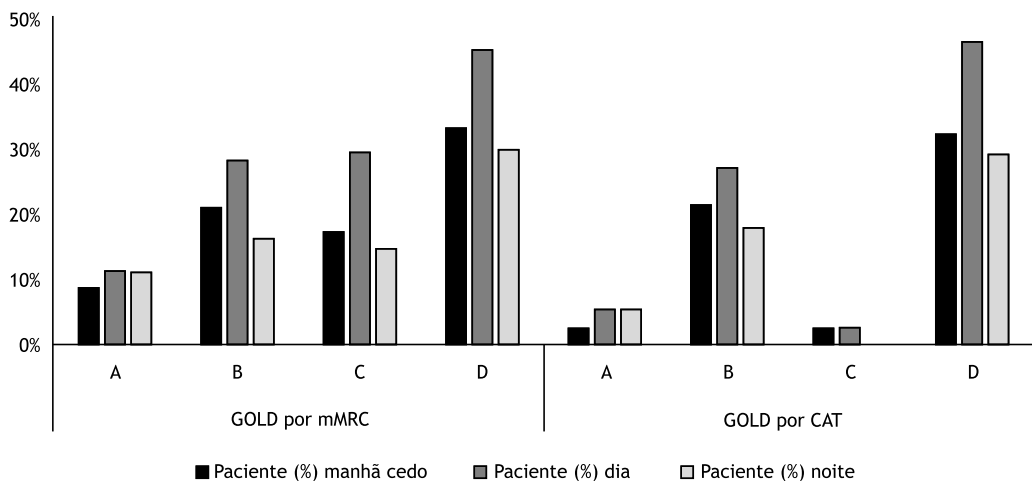
**Figura 1.** Atribuição do paciente nas categorias GOLD-ABCD usando o ponto de corte da pontuação CAT  $\geq 10$  ou o ponto de corte da escala mMRC  $\geq 2$ .

de  $69,5 \pm 8,7$  anos, VEF1 pós-broncodilatador médio de  $49,1 \pm 17,5\%$  do escore mMRC previsto de  $1,8 \pm 1,0$  e  $15,2 \pm 8,2$  Pontuação CAT. As características gerais da população geral de pacientes e por país foram publicadas em outro lugar.<sup>(31)</sup>

A Figura 1 mostra a atribuição do paciente nas categorias GOLD-ABCD usando o ponto de corte da pontuação CAT  $\geq 10$  e o ponto de corte da escala mMRC  $\geq 2$ . Quando a classificação foi realizada pela escala mMRC, a distribuição (%) dos pacientes nos grupos ABCD foi de 33,7%, 29,2%, 10,2% e 26,9%, respectivamente; com base na pontuação do CAT, a distribuição foi de 22,3%, 41%, 4,8% e 31,9%, respectivamente. Quando a estratificação dos sintomas foi feita pelo escore CAT, a proporção de grupos de sintomas altos (B e D) foi aumentada.

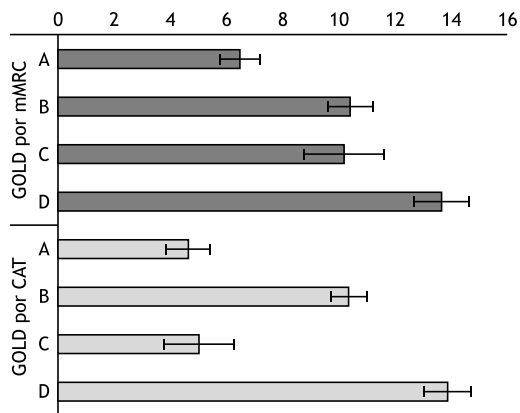
A frequência dos sintomas respiratórios de 24 horas por dia de acordo com a classificação GOLD-ABCD por mMRC e pontuações CAT é mostrada na Figura 2. A frequência de sintomas por dia de 24 horas em todas as categorias de DPOC é baixa, atingindo menos de 50% dos pacientes no grupo mais grave D.

As Figuras 3-5 mostram os escores de gravidade dos sintomas E-RS, NiSCI e EMSCI de acordo com a classificação GOLD-ABCD pelos escores mMRC e CAT, respectivamente. Quando a classificação GOLD-ABCD foi realizada usando a escala mMRC, a gravidade dos escores de sintomas E-RS, NiSCI e EMSCI aumentou progressivamente dos grupos GOLD A a D. Em contraste, quando o escore CAT foi usado, os grupos B e D foram aqueles com as pontuações mais altas. De acordo com a definição de pacientes sintomáticos pelo escore E-RS (10 unidades distinguem pacientes menos vs. mais sintomáticos) quando a classificação GOLD-ABCD foi realizada usando a escala mMRC, a pontuação média dos pacientes nos grupos B, C e D classificou-os como altamente sintomáticos e os do grupo A como sintomáticos leves. Usando o escore CAT, apenas



**Figura 2.** Frequência dos sintomas do dia de 24 horas de acordo com as categorias GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

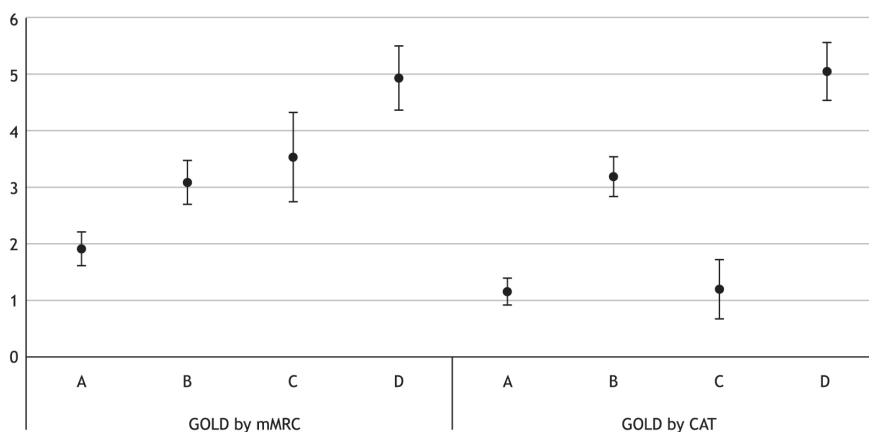
os pacientes dos grupos B e D foram classificados como altamente sintomáticos e os do grupo A e C como levemente sintomáticos.



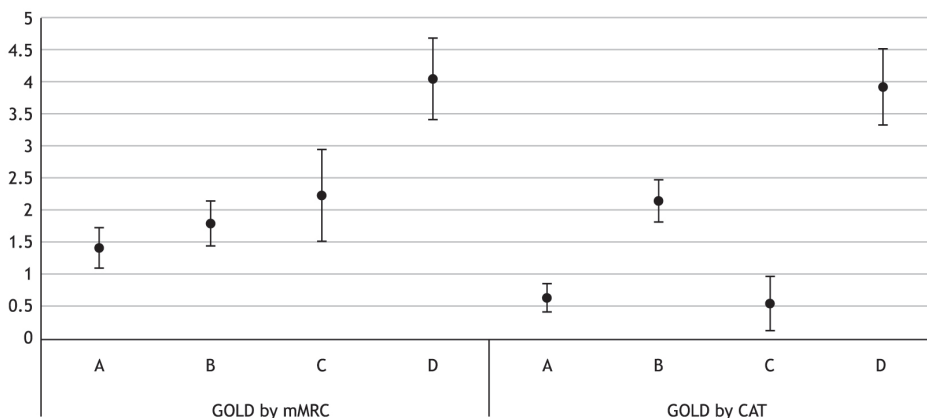
**Figura 3.** Escore de gravidade dos sintomas diurnos (E-RS) de acordo com a classificação GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

A concordância entre a atribuição do paciente em categorias GOLD usando o ponto de corte do escore CAT  $\geq 10$  e o ponto de corte da escala mMRC  $\geq 2$  é mostrada na Tabela 1. A concordância observada para os grupos GOLD pelos escores CAT e mMRC foi de 89,5% (Estatística Kappa = 75,7%), sugerindo concordância substancial, mas não idêntica (Tabela 1).

A concordância entre as pontuações mMRC e CAT para cada ponto de corte é mostrada na Tabela Suplementar S1. Para uma pontuação mMRC de 2, uma pontuação CAT  $\geq 11$  mostrou o valor máximo do índice de Youden (1,34) com uma sensibilidade e especificidade de 84,8 e 49,3, respectivamente (AUC 67,1; IC 95% 63,9-70,2). Para a pontuação mMRC de 1, uma pontuação CAT  $\geq 9$  e  $\geq 10$  mostrou os valores máximos do índice de Youden (1,48). A sensibilidade e especificidade para o escore CAT  $\geq 9$  foram 80,8 e 67,3 (AUC 74,0; IC 95% 67,6-80,5), respectivamente, e para o escore CAT  $\geq 10$  a sensibilidade e especificidade foram 77,4 e 70,9 (AUC 74,2; IC 95% 67,9-80,4), respectivamente. A Figura Suplementar S1 mostra a curva ROC para o poder



**Figura 4.** Escore de Gravidade dos Sintomas Matinais (EMSCI) de acordo com a classificação GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.



**Figura 5.** Escore de Gravidade dos Sintomas Noturnos (NiSCI) de acordo com a classificação GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

**Tabela 1.** Acordo entre as atribuições do paciente nas categorias GOLD usando o ponto de corte da pontuação CAT  $\geq 10$  ou o ponto de corte da escala mMRC  $\geq 2$ .

		Classificação CAT							
		A	B	C	D	Análise ponderada		Análise não ponderada	
						Acordo observado (%)	Estatísticas de Kappa	Acordo observado (%)	Estatísticas de Kappa
mMRC	A	140 (17.6)	128 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	89.5	75.7	69.2	56.9
	B	34 (4.3)	198 (24.9)	0 (0.0)	0 (0.0)				
	C	1 (0.1)	0 (0.0)	19 (2.4)	61 (7.7)				
	D	2 (0.3)	0 (0.0)	19 (2.4)	193 (24.3)				

discriminante da pontuação CAT para cada ponto de corte da pontuação mMRC. Para uma pontuação mMRC  $\geq 1$  e  $\geq 2$ , a AUC foi de 0,83 e 0,74, respectivamente, indicando que a pontuação CAT teve um melhor poder discriminatório para o grau mMRC  $\geq 1$ .

## DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo sobre os sintomas respiratórios e a classificação GOLD-ABCD DPOC em pacientes da América Latina foram: primeiro, a distribuição dos pacientes com DPOC nas categorias GOLD pelos escores mMRC ou CAT não é igual, mostrando a estratificação dos sintomas pelo escore CAT uma maior proporção de pacientes nos grupos com sintomas elevados (B e D); em segundo lugar, a classificação GOLD-ABCD pelo escore CAT parece discriminar melhor os pacientes sintomáticos do dia de 24 horas do que a escala mMRC e, terceiro, o uso de um escore mMRC de 1 com um escore CAT  $\geq 10$  e um escore mMRC de 2 com um CAT escore  $\geq 11$  parece ser em nossa população os melhores limiares para tornar CAT e mMRC equivalentes.

Vários estudos relataram diferenças na distribuição do paciente nas categorias GOLD-ABCD usando os escores de CAT  $\geq 10$  ou mMRC  $\geq 2$ .<sup>(13-22)</sup> Karloh et al.<sup>(24)</sup> realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre a classificação dos pacientes em categorias GOLD por CAT  $\geq 10$  ou mMRC  $\geq 2$  escores com base nos dados de 10 estudos. Ao usar a escala mMRC, a proporção de pacientes nos grupos variou de 20,3-53% (média de 32%) no grupo A, 6,8-24,7% (média de 16%) no grupo B, 5-36,7% (média de 20,4%) no grupo C e 12-38,2% (média 31,6%) no grupo D; usando o escore CAT, a proporção entre os grupos variou de 5-34,3% (média 18,8%) no grupo A, 19,2-48,5% (média 29,7%) no grupo B, 0,7-19,8% (média 7,8%) no grupo C, e 20-63,3% (média 44,1%) no grupo D.<sup>(23)</sup> Em todos os estudos, a proporção de grupos com sintomas elevados (B e D) aumentou quando a estratificação dos sintomas foi feita pelo escore CAT.<sup>(24)</sup> Em média, a distribuição foi 13% diferente de acordo com o instrumento utilizado. Outro estudo mostrou que a discrepância mais frequente foi ter um baixo nível de dispneia, mas um alto escore CAT, o que de acordo com a opinião dos autores pode ser explicado por variáveis que impactam o estado de saúde, mas com

pouco impacto na dispneia, como depressão, ansiedade ou exacerbações frequentes.<sup>(32)</sup>

Os resultados do presente estudo são consistentes com aqueles relatados em outras populações, mostrando que a proporção de pacientes categorizados nos grupos A a D diferiu de acordo com o uso de um ponto de corte do sintoma GOLD de mMRC  $\geq 2$  ou pontuação CAT  $\geq 10$ . Portanto, a escolha da escala de sintomas pode alterar a atribuição de grupo na classificação GOLD-ABCD porque as pontuações mMRC e CAT não se comportam da mesma maneira na distinção de grupos de sintomas. Esses achados apoiam o conceito de que os escores CAT e mMRC não são equivalentes para o propósito de avaliar os sintomas dos pacientes.

Os sintomas da DPOC variam ao longo das 24 horas do dia, por isso há um interesse crescente em avaliar os padrões das 24 horas do dia. Alguns autores sugerem que a terapia adaptada de acordo com o padrão do sintoma de 24 horas por dia pode trazer benefícios importantes no manejo de pacientes com DPOC.<sup>(33)</sup> De acordo com o escore E-RS, geralmente é definido como paciente sintomático aquele que possui pelo menos dez unidades no escore. Este limiar foi selecionado com base em evidências que sugerem que 10 unidades poderiam distinguir entre pacientes menos sintomáticos (grupos GOLD A e C) e mais sintomáticos (grupos GOLD B e D).<sup>(34,35)</sup>

Resultados de um estudo observacional na Europa mostraram que mais de 50% dos pacientes com DPOC relatam sintomas respiratórios durante as 24 horas do dia.<sup>(30)</sup> Além disso, mostrou uma relação entre os sintomas do dia de 24 horas e os piores resultados relatados pelo paciente.<sup>(30,36)</sup> Relatamos anteriormente a frequência de sintomas respiratórios durante as 24 horas do dia em pacientes com DPOC da América Latina.<sup>12</sup> A frequência dos sintomas do dia de 24 horas em nossa população foi menor (20% e 18%) em comparação com outras.<sup>(5,30,37)</sup> O estudo também mostrou que os escores mMRC e CAT aumentaram progressivamente conforme a intensidade dos sintomas diurnos piorava (de leve a grave) e que havia uma forte correlação entre o escore global E-RS com mMRC e o escore CAT ( $r = 0,715$ ;  $p < 0,001$ ).<sup>(12)</sup>

Até onde sabemos, nenhum estudo anterior avaliou a distribuição dos sintomas respiratórios de 24 horas por dia de acordo com as categorias GOLD-ABCD bem

como as diferenças na frequência e gravidade desses sintomas quando a estratificação GOLD dos sintomas foi realizada usando o mMRC ou pontuações CAT.

Os resultados do presente estudo mostram que a classificação GOLD-ABCD pelo escore CAT parece discriminar melhor os pacientes mais sintomáticos (grupo B e D) por apresentar escore E-RS superior a 10 unidades apenas nos grupos sintomáticos GOLD B e D e abaixo desse limiar nos grupos sintomáticos baixos A e C. Além disso, os resultados expandem os achados de outros estudos que demonstram a capacidade preditiva do escore CAT em desfechos importantes da DPOC, como exacerbações e mortalidade.<sup>(7-11)</sup> Curiosamente, o documento GOLD-2019 usa os escores multidimensionais CAT para categorizar os pacientes como altamente sintomáticos no grupo de alto risco D (CAT  $\geq 20$ ), recomendando o tratamento inicial com dois broncodilatadores, sugerindo, assim, um papel central do escore CAT para a classificação dos pacientes. Portanto, novos esquemas de classificação devem ser comparados com a pontuação do CAT.

A concordância entre CAT ( $\geq 10$ ) e (mMRC  $\geq 2$ ) para categorizar os pacientes no sistema de classificação GOLD é outra questão controversa. Os resultados de uma meta-análise com base nos dados de 8 estudos<sup>(13-21)</sup> indicam que, usando esses pontos de corte, a concordância entre CAT e mMRC variou de pobre a substancial (coeficientes k entre 0,13 a 0,77) com um coeficiente k agrupado de 0,548 (IC de 95%, 0,35-0,70;  $p < 0,0001$ ) e alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 99,3$ ;  $z = 4,84$ ). Como consequência disso, alguns autores sugeriram usar o ponto de corte para pontuação mMRC  $\geq 1$  em vez de  $\geq 2$ , para mostrar a maior concordância (coeficiente k 0,66-0,79) com uma pontuação de ponto de corte CAT  $\geq 10$ .<sup>(38)</sup>

Outro estudo mostrou que um escore CAT  $\geq 10$  tinha sensibilidade de 82%, mas especificidade de 24% para identificar grau de mMRC  $\geq 2$ , enquanto um escore de 17 tinha especificidade de 98%, mas baixa sensibilidade de 52% e não melhorou a concordância.<sup>(39)</sup> Os autores recomendam que o uso de mMRC  $\geq 2$  e pontuação CAT  $\geq 17$  para identificar mais sintomas evitaria a categorização discordante, o que também é consistente com o esquema para avaliação de risco de exacerbação.<sup>(39)</sup> Outros autores realizaram uma análise conjunta para encontrar os pontos de corte mais adequados para as medidas dos sintomas do GOLD, com um grau de dispneia mMRC  $\geq 2$  como ponto de referência em um total de 18.577 pacientes com DPOC.<sup>(40)</sup> Os resultados indicam que usando mMRC  $\geq 2$  pontos como referência, um ponto de corte do CAT  $\geq 18$  pontos alcançou a maior concordância.<sup>(40)</sup>

Nossos resultados estão de acordo com estudos anteriores,<sup>(13-21)</sup> mostrando que a concordância observada para os grupos GOLD pelo escore CAT  $\geq 10$  e mMRC  $\geq 2$  foi substancial, mas não idêntica e que um escore mMRC de 1, com um escore CAT  $\geq 9$  e  $\geq 10$ , mostrou o valor máximo do índice de Youden com AUC de 74,0 e 74,2, respectivamente.<sup>(14,38)</sup> Essa abordagem provavelmente melhoraria os pacientes sendo classificados no mesmo grupo GOLD, independentemente do instrumento usado para avaliação dos sintomas, e evitaria diferenças no

manejo do paciente, incluindo a escolha da terapia farmacológica adequada.

Este estudo possui algumas limitações que devem ser mencionadas. Apesar de o estudo incluir um grande número de pacientes com DPOC de sete países, não é possível concluir que esta amostra seja representativa de toda a população com DPOC da América Latina; no entanto, a amostra incluiu pacientes com diferentes categorias GOLD-ABCD e pode fornecer uma estimativa válida das características dos pacientes da região. Finalmente, as definições de gravidade dos sintomas diurnos e de sintomas matinais e noturnos "significativos" são arbitrárias, pois não existem definições universalmente aceitas. Portanto, as definições propostas identificaram pacientes com diferentes graus de comprometimento e diferentes desfechos. Embora o uso de questionários seja a única forma de investigar a frequência e a gravidade dos sintomas, sua interpretação pode estar sujeita a viés.

Em conclusão, nossos resultados não suportam o uso equivalente de um escore CAT  $\geq 10$  e mMRC  $\geq 2$  com o propósito de avaliar os sintomas do paciente na classificação GOLD-ABCD. A classificação GOLD-ABCD pelo escore CAT parece discriminar melhor os pacientes com mais sintomas de 24 horas do que a escala mMRC.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os membros da equipe LASSYC da Argentina, Brasil, Colômbia, México, Uruguai, Chile, Costa Rica, Venezuela e Espanha: Alejandro Casas (Colômbia), Maria Montes de Oca (Venezuela), Ana Menezes e Fernando C Wehrmeister (Brasil), Maria Victorina Lopez Varela (Uruguai), Luis Ugalde (Costa Rica), Alejandra Ramirez-Venegas (México), Laura Mendoza (Chile), Ana López (Argentina), Larissa Ramirez (Costa Rica) e Marc Miravittles (Espanha).

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MMO, MVLV, AMBM, FCW, LR e MM contribuíram substancialmente para o desenho do estudo, coleta de dados, interpretação e revisão do manuscrito. AMBM e FCW realizaram a análise dos dados enquanto todos os autores estavam envolvidos na interpretação dos dados. MMO escreveu o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e concordaram com sua submissão à Medicina Respiratória.

## CONFLITOS DE INTERESSE

MM recebeu honorários de palestrante ou consultoria da AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Mereo Biopharma, Novartis, pH Pharma, Rovi, Verona, Pharma e Zambon, e bolsas de pesquisa da GlaxoSmithKline e Grifols. AMBM recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca pela análise estatística do estudo LASSYC. MMO, MVLV e FCW: nenhum conflito de interesses real ou percebido. LR: Funcionária da AstraZeneca.

## REFERÊNCIAS

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>. PMID:28128970.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.7.581>. PMID:10377201.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>. PMID:12006425.
- Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.11.880>. PMID:11641515.
- Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):67. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-017-0548-3>. PMID:28431503.
- 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):648-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00102509>. PMID:19720809.
- Papaioannou M, Pitsiou G, Manika K, Kontou P, Zarogoulidis P, Sichelidis L, et al. COPD assessment test: a simple tool to evaluate disease severity and response to treatment. *COPD*. 2014;11(5):489-95. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.898034>. PMID:24766370.
- Lee YS, Park S, Oh YM, Lee SD, Park SW, Kim YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci*. 2013;28(7):1048-54. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.7.1048>. PMID:23853488.
- Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh YM, et al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med*. 2014;108(4):600-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.12.014>. PMID:24456695.
- Pothirat C, Chaiwong W, Deesomchok A, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Theerakittikul T, et al. Detection of acute deterioration in health status visit among COPD patients by monitoring COPD assessment test score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:277-82. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S76128>. PMID:25678783.
- Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015;148(1):159-68. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2449>. PMID:25612228.
- Miravittles M, Menezes A, López Varela MV, Casas A, Ugalde L, Ramirez-Venegas A, et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: the LASSYC observational study. *Respir Med*. 2018;134:62-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.018>. PMID:29413510.
- Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70044-9). PMID:24321803.
- Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 2013;42(3):647-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125612>. PMID:23258783.
- Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):35. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-13-35>. PMID:23731868.
- Pillai AP, Turner AM, Stockley RA. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 symptom/risk assessment in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2013;144(4):1152-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0161>. PMID:23787410.
- Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res*. 2014;15(1):3. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-15-3>. PMID:24417879.
- Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. *Respir Med*. 2014;108(1):129-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.015>. PMID:24041746.
- Price DB, Baker CL, Zou KH, Higgins VS, Bailey JT, Pike JS. Real-world characterization and differentiation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy classification. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:551-61. PMID:24920893.
- Rieger-Reyes C, Garcia-Tirado FJ, Rubio-Galán FJ, Marin-Trigo JM. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(4):129-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2014.03.003>. PMID:24268434.
- Zogg S, Dürr S, Miedinger D, Steveling EH, Maier S, Leuppi JD. Differences in classification of COPD patients into risk groups A-D: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):562. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-562>. PMID:25148698.
- Han J, Dai L, Zhong N, Young D. Breathlessness or health status in chronic obstructive pulmonary disease: the impact of different definitions. *COPD*. 2015;12(2):115-25. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.974741>. PMID:25474373.
- Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 2013;42(3):647-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125612>. PMID:23258783.
- Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest*. 2016;149(2):413-25. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1752>. PMID:26513112.
- Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186777. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186777>. PMID:29140978.
- Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW, et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res*. 2014;15(1):124. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0124-z>. PMID:25287629.
- Hareendran A, Palsgrove AC, Mocarski M, Schaefer ML, Setyawan J, Carson R, et al. The development of a patient-reported outcome measure for assessing nighttime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):104. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-11-104>. PMID:23799893.
- Mocarski M, Zaiser E, Trundell D, Make BJ, Hareendran A. Evaluation of the psychometric properties of the Nighttime Symptoms of COPD Instrument. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:475-87. PMID:25834415.
- Stephenson JJ, Cai Q, Mocarski M, Tan H, Doshi JA, Sullivan SD. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:577-86. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S76157>. PMID:25844033.
- Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15(1):122. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>. PMID:25331383.
- Casas Herrera A, Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1545-56. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S154097>. PMID:29785104.
- Miravittles M, Kobizek V, Esquinas C, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, et al. Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: the POPE study. *Respir Med*. 2019;150:141-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.007>. PMID:30961941.
- Singh D, Miravittles M, Vogelmeier C. Chronic obstructive pulmonary disease individualized therapy: tailored approach to symptom management. *Adv Ther*. 2017;34(2):281-99. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-016-0459-6>. PMID:27981495.
- Jones PW, Leidy NK, Hareendran A, Lamarca R, Chuecos F, Garcia Gil E. The effect of acclidinium bromide on daily respiratory symptoms of COPD, measured using the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD) diary: pooled analysis of two 6-month Phase III studies. *Respir Res*. 2016;17(1):61. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-016-0372-1>. PMID:27215749.

35. Miravittles M, Chapman K, Chuecos F, Ribera A, García-Gil E. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2041-53. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S114566>. PMID:27621610.
36. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. The relationship between 24-hour symptoms and COPD exacerbations and healthcare resource use: results from an Observational Study (ASSESS). *COPD.* 2016;13(5):561-8. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2016.1150447>. PMID:26983349.
37. Miravittles M, Izquierdo JL, Esquinas C, Pérez M, Calle M, López-Campos JL, et al. The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. *Respir Med.* 2017;129:165-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.017>. PMID:28732827.
38. Rhee CK, Kim JW, Hwang YI, Lee JH, Jung KS, Lee MG, et al. Discrepancies between modified Medical Research Council dyspnea score and COPD assessment test score in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1623-31. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S87147>. PMID:26316736.
39. Mittal R, Chhabra SK. GOLD classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk assessment. *COPD.* 2017;14(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2016.1230844>. PMID:27723367.
40. Smid DE, Franssen FME, Gonik M, Miravittles M, Casanova C, Cosio BG, et al. Redefining cut-points for high symptom burden of the global initiative for chronic obstructive lung disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(12):1097.e11-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2017.09.003>. PMID:29169740.