



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Milene Caroline Koch

Associação entre fenótipos tomográficos, aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Florianópolis

2021

Milene Caroline Koch

Associação entre fenótipos tomográficos, aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como pré-requisito para obtenção do título de doutora em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof.a Rosemeri Maurici da Silva, Dr.a

Florianópolis

2021

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

Koch, Milene Caroline

Associação entre fenótipos tomográficos, aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica / Milene Caroline Koch ; orientador, Rosemeri Maurici da Silva, 2021.

61 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, , Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Novo, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 3. Tomografia computadorizada quantitativa. 4. Fenótipos tomográficos. 5. Espirometria. I. Silva, Rosemeri Maurici da. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. III. Título.

Milene Caroline Koch

Associação entre fenótipos tomográficos, aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

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

Prof.(a) Rosemeri Maurici da Silva, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Maíra Junckes Cunha, Dr.(a)
Universidade do Estado de Santa Catarina

Prof.(a) José Tavares de Melo Júnior, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Nayala Lírio Gomes Gazola, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do projeto de tese que foi julgado adequado na qualificação como pré-requisito para obtenção do título de doutora em Ciências Médicas.

Prof.a Kátia Lin, Dr.a
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof.a Rosemeri Maurici da Silva, Dr.a
Orientadora

Florianópolis, 2021.

Este trabalho é dedicado aos pacientes do Hospital Universitário
Professor Polydoro Ernani de São Thiago e à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pela compreensão nos momentos de ausência, especialmente aos meus filhos Daniel, Vinícius e Bárbara.

Agradeço também à professora Dr.a Rosemeri Maurici da Silva pelo desafio de orientar este trabalho, o qual realizou de forma impecável, sendo um exemplo a seguir pelo profissionalismo e amor ao que faz.

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”

(NEWTON, Isaac, 1676)

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida pela limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível e que pode resultar em aumento na produção de muco (bronquite crônica) ou destruição tecidual (enfisema). O diagnóstico é estabelecido pela espirometria e as alterações clínicas, sendo a tomografia um exame auxiliar na caracterização da doença.

Objetivos: avaliar a associação entre fenótipos tomográficos, aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com DPOC. **Método:** participaram os pacientes com DPOC integrantes do estudo FOCOS (*follow-up COPD cohort study*) atendidos no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, HU-UFSC. As tomografias computadorizadas (TC) foram realizadas na primeira visita do estudo, em conjunto com a avaliação clínica, aplicação de questionário de sintomas (CAT), escala de dispneia (mMRC) e espirometria. Os dados das TC foram o percentual de enfisema na inspiração, densidade do enfisema no percentil 15, porcentagem de aprisionamento aéreo, lobo pulmonar com maior acometimento pelo enfisema, avaliação da parede brônquica em corte transversal (diâmetro externo do brônquio, espessura brônquica, área interna e externa do brônquio, porcentagem de parede e $Pi10$ -raiz quadrada da área da parede da via aérea com perímetro luminal de 10 mm) e volume pulmonar na inspiração e expiração. Foram selecionadas na literatura as cinco classificações de fenótipos tomográficos mais relevantes, pertencentes aos autores Hoesein, Fleishner, Kitaguchi, Subramanian e Han. Cada paciente do estudo foi classificado em fenótipos tomográficos com predomínio enfisematoso, de via aérea ou misto de acordo com os diferentes critérios destes cinco autores. Foram avaliadas as associações entre os fenótipos tomográficos, questionário CAT, escala de dispneia e as variáveis tomográficas. **Resultados:** dos 46 pacientes analisados, 26 (56,5%) eram homens, com média de idade de 64,9 anos. A maioria apresentou classificação espirométrica da GOLD moderada (17 pacientes, 37%) e GOLD B (19 pacientes, 41,3%). O fenótipo que predominou para Mohamed Hoesein e Fleischer foi o de enfisema (100%), para Kitaguchi o de via aérea (56,5%), para Subramanian o enfisematoso (80,4%) e para Han o de via aérea (43,5%). Kitaguchi demonstrou uma associação entre obesos e o fenótipo de via aérea ($p=0,01$) e o enfisema visual nas TC e sua mensuração quantitativa ($p=0,01$). Han observou uma associação entre maior gravidade espirométrica pela GOLD e os subtipos misto e de via aérea ($p=0,01$). Em relação às variáveis tomográficas, houve uma associação entre a relação VEF_1/CVF e a porcentagem de enfisema (Pearson=-0,71) e de aprisionamento aéreo (Pearson=-0,73). **Conclusão:** não houve concordância entre as cinco classificações avaliadas quanto ao fenótipo predominante pelas TC. Foram identificadas associações em algumas classificações. Uma classificação identificou uma associação entre o IMC e o fenótipo de via aérea, enfisema visual e porcentagem de enfisema e outra classificação identificou uma relação entre maior gravidade espirométrica da GOLD e os fenótipos misto e de via aérea. A porcentagem do enfisema e a porcentagem de aprisionamento aéreo demonstraram associação com a relação VEF_1/CVF . Não há consenso entre as diferentes classificações de fenótipos na literatura, não sendo possível afirmar qual fenótipo tomográfico é o predominante na DPOC e qual melhor se associa às variáveis clínicas e espirométricas.

Palavras-chave: DPOC. Tomografia computadorizada quantitativa. Fenótipos tomográficos. Espirometria.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as airflow limitation that is not fully reversible and can result in increased mucus production (chronic bronchitis) or tissue destruction (emphysema). The diagnosis is established by spirometry and clinical changes, with tomography being an auxiliary test in the characterization of the disease.

Objectives: to evaluate the association between tomographic phenotypes, clinical and respiratory functional aspects in individuals with COPD. **Method:** COPD patients from the FOCOS study (follow-up COPD cohort study) attended at the Polydoro Ernani University Hospital in São Thiago, HU-UFSC participated. Computed tomography (CT) scans were performed at the first study visit, together with clinical evaluation, application of symptom questionnaire (CAT), dyspnea scale (mMRC) and spirometry. The CT data were the percentage of emphysema on inspiration, density of emphysema in the 15th percentile, percentage of air trapping, pulmonary lobe with greater involvement by emphysema, evaluation of the bronchial wall in cross-section (external diameter of the bronchus, bronchial thickness, internal areas and external of the bronchus, percentage of wall and Pi10) and lung volume at inspiration and expiration. The five most relevant classifications of tomographic phenotypes were selected in the literature, belonging to the authors Hoesein, Fleischner, Kitaguchi, Subramanian and Han. Each patient in the study was classified into CT phenotypes with a predominance of emphysematous, airway or mixed according to the different criteria of these five authors. Associations between tomographic phenotypes, CAT questionnaire, dyspnea scale and tomographic variables were evaluated.

Results: of the 46 patients analyzed, 26 (56.5%) were men, with a mean age of 64.9 years. The majority had a moderate GOLD spirometric classification (17 patients, 37%) and Gold B (19 patients, 41.3%). The predominant phenotype for Mohamed Hoesein and Fleischner was emphysema (100%), for Kitaguchi the airway (56.5%), for Subramanian the emphysematous (80.4%) and for Han, the airway (43.5%). Kitaguchi demonstrated an association between obese individuals and the airway phenotype ($p=0,01$) and a relationship between visual emphysema on CT and its quantitative measurement ($p=0,01$). Han observed an association between greater GOLD spirometric severity and the mixed and airway subtypes ($p=0,01$). Regarding tomographic variables, there was an association between the FEV1 / FVC ratio and the percentage of emphysema (Pearson=-0,71) and air trapping (Pearson=-0,73). **Conclusion:** there was no agreement between the five classifications evaluated regarding the predominant CT phenotype. One classification identified association between BMI and the airway phenotype, visual emphysema and percentage of emphysema and other classification identified association between Gold's highest spirometric severity classification and the mixed and airway phenotypes. The percentage of emphysema and the percentage of air trapping demonstrated an association with the FEV1 / FVC ratio. There is no consensus among the different classifications of phenotypes in the literature, and it is not possible to state which tomographic phenotype is the predominant in COPD and which is the best associated with clinical and spirometric variables.

Keywords: COPD. Quantitative computed tomography. Tomographic phenotypes. Spirometry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Nova classificação da GOLD.....	21
Figura 2 – Avaliação da via aérea no <i>software Slicer 4.8</i>	23
Figura 3 – Representação da quantificação de enfisema no <i>software Slicer 4.8</i>	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Exemplos de fenótipos tomográficos descritos na literatura.....	34
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados descritivos das variáveis espirométricas.....	37
Tabela 2 – Resultados descritivos das variáveis tomográficas.....	37
Tabela 3 – Distribuição dos fenótipos tomográficos segundo os autores.....	38
Tabela 4 – Associação das variáveis clínicas e os fenótipos tomográficos segundo os autores	39
Tabela 5 – Correlações clínicas e espirométricas e os dados da TC quantitativa.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FOCOS	Estudo de seguimento na DPOC (<i>Follow-up COPD cohort study</i>)
sRAGE	Receptor para produtos finais de glicação avançada (<i>Receptor for Advanced Glycation End-products</i>)
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
CVF	Capacidade Vital Forçada
CPT	Capacidade Pulmonar Total
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)
GOLD	Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
TC	Tomografia Computadorizada
UH	Unidades Hounsfield
Ep	Espessura da parede brônquica
Ai	Área interna brônquica
Ae	Área externa brônquica
WA	% Espessura de parede ou fração de parede
Pi10	Raiz quadrada da área da parede da via aérea com perímetro luminal de 10 mm
DP	Desvio padrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	DEFINIÇÃO DA DPOC.....	15
1.2	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA DPOC.....	15
1.3	PREVALÊNCIA.....	19
1.4	DIAGNÓSTICO.....	20
1.5	CLASSIFICAÇÃO DA DPOC.....	20
1.6	O PAPEL DA TC E DA TC QUANTITATIVA.....	22
1.6.1	Análises da TC quantitativa.....	25
1.7	FENÓTIPOS CLÍNICOS E TOMOGRÁFICOS.....	27
1.8	OBJETIVOS.....	31
1.8.1	Objetivo geral.....	31
1.8.2	Objetivos específicos.....	31
2	MÉTODO.....	32
2.1	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	32
2.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	32
2.3	CRITÉRIO DE INCLUSÃO E AMOSTRA.....	32
2.4	COLETA DOS DADOS TOMOGRÁFICOS.....	32
2.4.1	Variáveis da TC quantitativa.....	33
2.4.1.1	<i>Percentual de enfisema na inspiração.....</i>	<i>33</i>
2.4.1.2	<i>Densidade do enfisema no percentil 15 (p15).....</i>	<i>33</i>
2.4.1.3	<i>Porcentagem de aprisionamento aéreo.....</i>	<i>33</i>
2.4.1.4	<i>Lobo pulmonar com maior acometimento pelo enfisema.....</i>	<i>33</i>
2.4.1.5	<i>Avaliação da parede brônquica em corte transversal.....</i>	<i>34</i>
2.4.1.6	<i>Volume pulmonar na inspiração e expiração.....</i>	<i>34</i>
2.5	COLETA DOS DADOS CLÍNICOS.....	35
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
3	RESULTADOS.....	36
4	DISCUSSÃO.....	43
5	CONCLUSÃO.....	46
	REFERÊNCIAS.....	47
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP.....	54

ANEXO B – Termo de consentimento esclarecido.....	58
ANEXO C – CAT: COPD.....	60
ANEXO D – mMRC: escala de dispnea.....	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DA DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma doença caracterizada pela limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível, associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões, que pode resultar em aumento na produção de muco (bronquite crônica) ou destruição tecidual (enfisema) (THE DEFINITION, 1985). A limitação ao fluxo aéreo é produzida por uma combinação desta inflamação, remodelamento em pequenas vias aéreas (HOGG; MACKLEM; THURLBECK, 1968) e enfisema (MEAD et al., 1967), os quais variam em distribuição e gravidade.

1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA DPOC

O principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC é o tabagismo, responsável por 80 a 90% dos casos (VESTBO et al., 2013). Cerca de 10 a 15% de todos os fumantes desenvolvem obstrução ao fluxo aéreo clinicamente significativa (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1996).

Na DPOC, observa-se um desequilíbrio entre proteases e antiproteases, oxidantes e antioxidantes, além de um aumento do número de macrófagos e linfócitos T (CD8 mais do que CD4) nos pulmões. Essas células inflamatórias liberam uma variedade de citocinas e mediadores que contribuem para o dano tecidual, como o leucotrieno B, interleucina 8, fator de necrose tumoral, dentre outros (MacNEE, 2006).

A inflamação e a fumaça do cigarro produzem um estresse oxidativo, com ativação de proteases e inativação de antiproteases. As principais proteases envolvidas são as produzidas pelos neutrófilos (elastase, catepsina G e protease 3) e macrófagos (proteases de cisteína e catepsinas E, A, L e S), além de várias metaloproteinases. As principais antiproteases na patogênese do enfisema incluem a alfa1-antitripsina, inibidor da leucoprotease e inibidores de metaloproteinases (MacNEE, 2006).

De fato, mais de 50 citocinas já foram identificadas no processo inflamatório da DPOC, havendo um aumento nas suas concentrações tanto no soro como no escarro destes pacientes (BARNES, 2009). Em uma meta-análise publicada em 2016, a DPOC foi associada à PCR sérica elevada, aumento dos leucócitos, de IL-6, de IL-8 e dos níveis de fibrinogênio,

quando comparada ao grupo controle. A DPOC não foi significativamente associada aos níveis de TNF- α (SU et al., 2016).

No estudo COPDGene (REGAN; HOKANSON; MURPHY, 2010), os biomarcadores CC16, sRAGE (*Receptor for Advanced Glycation End-products*), fibrinogênio, proteína C reativa (PCR) e proteína do surfactante S (SP-D) foram associados à limitação ao fluxo aéreo (relação VEF₁/CVF), os biomarcadores SP-D, PCR, sRAGE e fibrinogênio ao enfisema, os biomarcadores CC16, fibrinogênio e sRAGE ao declínio do VEF₁ e progressão do enfisema. Todos os cinco marcadores combinados associaram-se à mortalidade. Estas relações foram também validadas em outro estudo, o ECLIPSE (VESTBO et al., 2008), no qual a combinação de SP-D, PCR e fibrinogênio foi o melhor modelo para mortalidade (VESTBO et al., 2008).

Na DPOC, além das alterações inflamatórias, também são descritas outras alterações, que incluem (MacNEE, 2006; BANKIER et al., 1999):

- **Aumento na secreção de muco e disfunção ciliar:** responsável pela tosse produtiva crônica. É consequência da metaplasia escamosa do epitélio, aumento no número das células caliciformes que secretam muco e aumento no tamanho das glândulas da submucosa brônquica, em resposta à irritação crônica provocada pelas partículas nocivas. Esta metaplasia escamosa promove disfunção ciliar, com consequente dificuldade de expectoração.

- **Obstrução ao fluxo aéreo e aprisionamento aéreo:** ocorre principalmente nas pequenas vias aéreas (< 2 mm). Os fatores que contribuem para o remodelamento e estreitamento da luz brônquica incluem a inflamação parietal, exsudatos na luz brônquica e perda do recolhimento elástico pulmonar devido à destruição dos alvéolos.

A exposição crônica à fumaça de cigarro promove lesão das vias aéreas, com remodelamento e hiperplasia celular epitelial, hipertrofia do músculo liso e metaplasia mucosa. A metaplasia mucosa é considerada a principal causa para a obstrução ao fluxo aéreo (HOGG; MACKLEM; THURLBECK, 1968). A hipertrofia do músculo liso e fibrose das paredes das vias aéreas são outros achados que podem ser encontrados em pacientes com DPOC (KUWANO et al., 1993).

O grau de espessamento peribrônquico é um preditor importante independente do risco de exacerbações e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) nos exames de espirometria (HAN et al., 2009; HASEGAWA; NASUHARA; ONODERA, 2006). No entanto, geralmente apenas de 10 a 20% do total da resistência das vias aéreas está localizada nas pequenas vias aéreas. Até mesmo uma obstrução considerável nas vias aéreas periféricas, com acometimento da ventilação e trocas gasosas, teria pouco efeito na resistência

total das vias aéreas e nos testes de função pulmonar designados para revelar a obstrução (HOGG; PARE; HACKETT, 2017). Esta obstrução ao fluxo aéreo também promove um aprisionamento progressivo de ar dentro dos pulmões, resultando em hiperinsuflação, que reduz a capacidade inspiratória pulmonar, contribuindo para a dispneia e limitação aos exercícios físicos (BANKIER et al., 1999).

Um grande estudo observacional multicêntrico, a coorte denominada ECLIPSE (VESTBO et al., 2008) com mais de 2 mil pacientes, buscou identificar biomarcadores e características genéticas capazes de prever a progressão da DPOC, comparando estes doentes com fumantes sem DPOC e não fumantes. A gravidade da limitação ao fluxo aéreo nos pacientes com DPOC não se relacionou à dispneia, comorbidades, capacidade de exercício e número de exacerbações (VESTBO et al., 2008).

- **Anormalidades das trocas gasosas:** alguns pacientes com DPOC desenvolvem hipercapnia, definida como uma $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (NIZET et al., 2005). Esta hipercapnia surge da dificuldade para as trocas gasosas imposta pela destruição alveolar do enfisema e da hipoventilação alveolar secundária ao espessamento brônquico, com aumento da resistência nas vias aéreas e aprisionamento aéreo. Existem mecanismos compensatórios para reorganizar o desequilíbrio ácido-básico provocado pela hipercapnia, o qual depende fundamentalmente da função renal e de quimiorreceptores que estimulam a hiperventilação. Em pacientes com disfunção destes mecanismos compensatórios, a hipercapnia pode se desenvolver de forma aguda ou crônica. Alguns estudos já demonstraram uma menor sobrevida em pacientes com hipercapnia (HAN et al., 2009).

- **Hipertensão pulmonar com hipertrofia do ventrículo direito (*cor pulmonale*):** ocorre nos estágios mais tardios da DPOC, sendo uma combinação de vasoconstrição pela hipóxia, disfunção endotelial, hipertrofia da musculatura lisa das artérias e destruição do leito capilar pulmonar (HASEGAWA; NASUHARA; ONODERA, 2006).

Estreitamento e redução no número das artérias podem ser observados nos pacientes com DPOC grave (CORDASCO et al., 1968). A compressão vascular passiva secundária ao enfisema e a vasoconstrição hipóxica também são alterações clássicas nestes pacientes.

Vários pesquisadores já demonstraram uma correlação entre o enfisema e a disfunção endotelial. A disfunção endotelial resulta de alterações na expressão e liberação de mediadores vasoativos, em particular o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Kanazawa et al. (2003) observaram que os níveis de VEGF no escarro induzido de pacientes com enfisema encontravam-se reduzidos em relação aos pacientes com bronquite crônica.

Percebe-se, portanto, que na DPOC existem dois componentes, um restritivo pela destruição dos septos alveolares com enfisema e perda de superfície para as trocas gasosas e outro obstrutivo, pelo remodelamento das pequenas vias aéreas e perda do recolhimento elástico (MacNEE, 2006). No sistema mecânico respiratório, existe um equilíbrio entre as forças elásticas do pulmão, que tendem ao colapso, e as forças elásticas da caixa torácica, cuja tendência é a expansão. A destruição das fibras elásticas na DPOC promove uma redução da força de recolhimento elástico pulmonar, com predomínio das forças de expansão da caixa torácica e, com isso, há aumento do volume pulmonar no nível da capacidade residual funcional (CRF) (MacNEE, 2006).

O enfisema pulmonar é definido como o "aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal acompanhado de destruição das paredes alveolares, sem fibrose óbvia" (THE DEFINITION, 1985).

A classificação anatomopatológica atual do enfisema foi proposta por Reid (1966) fundamentada na sua distribuição em relação ao ácino. É dividida em quatro grandes grupos: centroacinar (centrolobular), parasseptal ou periacinar, panacinar e irregular, que correspondem também aos subtipos de enfisema identificados visualmente pela tomografia computadorizada (TC), de acordo com a sociedade Fleischner (LYNCH et al., 2015). O enfisema centrolobular afeta os lóbulos em torno do bronquíolo respiratório central, sendo o tipo mais comum de enfisema relacionado ao tabagismo. É tipicamente encontrado nos lobos superiores, com áreas de enfisema intercaladas com parênquima normal. Pode ser classificado em mínimo (menos de 0,5%), leve (0,5 a 5%), moderado (mais de 5%) e confluyente (com áreas maiores coalescentes). O enfisema parasseptal caracteriza-se por pequenas áreas radioluzentes justapleurais, alinhadas junto à superfície, podendo ser leve ou acentuado, quando cada foco é maior do que 1,0 cm. O enfisema panacinar (panlobular) afeta de forma uniforme todo o lóbulo pulmonar secundário, caracterizando-se por uma redução difusa dos coeficientes de atenuação tomográficos, predominando nos lobos inferiores. Embora esse padrão esteja tipicamente relacionado à deficiência de alfa1-antitripsina, também pode ser encontrado em casos de enfisema grave associado ao tabagismo (FOSTER Jr. et al., 1993). O enfisema irregular caracteriza-se por distorção do parênquima pulmonar adjacente, geralmente em torno de alterações fibrocicatriciais (LYNCH et al., 2015).

A combinação de uma resistência normal ao fluxo na inspiração e uma limitação grave ao fluxo na expiração é a característica do enfisema, e é explicada pela perda da sustentação das vias aéreas com colapso na expiração. No entanto, é difícil entender as

consequências do estreitamento das pequenas vias aéreas, onde se esperaria uma resistência aumentada tanto na inspiração como na expiração (KUROSAWA; KOHZUKI, 2004).

As vias aéreas normais mantêm sua permeabilidade devido ao recolhimento elástico do parênquima pulmonar. O enfisema promove limitação ao fluxo aéreo por meio da redução deste recolhimento. Lamb et al. (1993) observaram que a destruição das paredes dos espaços aéreos (particularmente daquelas adjacentes aos bronquíolos periféricos) foi mais importante em determinar a obstrução ao fluxo aéreo do que o próprio tamanho bronquiolar. Nos pacientes com DPOC, a destruição do parênquima pulmonar leva à perda das ligações entre os alvéolos e as pequenas vias aéreas e conseqüentemente redução do recolhimento elástico, o que causa colapso das pequenas vias aéreas durante a expiração (LAMB et al., 1993). Além disso, a hiperinsuflação do pulmão enfisematoso causa compressão e obstrução das pequenas vias aéreas (REID, 1966).

No entanto, a DPOC é uma doença complexa que está relacionada apenas em parte à destruição enfisematosa. Paradoxalmente, alguns pacientes com enfisema grave não apresentam evidências clínicas de DPOC. Também a extensão do enfisema nem sempre se correlaciona com a gravidade da limitação ao fluxo aéreo (GELB et al., 1993).

1.3 PREVALÊNCIA

A DPOC é reconhecida como um problema da saúde pública. Trata-se de uma das principais causas de morbidade crônica e mortalidade. Em 2010, a prevalência mundial foi estimada em 11,7% da população acima de 30 anos (ADELOYE et al., 2015). No Brasil, o estudo PLATINO, um estudo de base populacional realizado na cidade de São Paulo, demonstrou uma prevalência de DPOC na população de 40 anos ou mais de 15,8% em 2005 (MENEZES et al., 2017). Em Florianópolis, Cavalli, Pizzichini e Pizzichini (2015) em tese defendida em 2015 demonstraram uma prevalência de 8,7%.

Estimativas da GOLD (PAUWELS et al., 2001), uma iniciativa global para o estudo da DPOC, sugerem que a partir de 2020 a DPOC passou de sexta para a terceira causa mais comum de morte no mundo inteiro, o que já acontece nos Estados Unidos (MININO et al., 2011).

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DPOC baseia-se na combinação de achados clínicos e alterações nos testes de função pulmonar, além da exposição aos agentes nocivos. Clinicamente, é caracterizada por tosse, expectoração, dispneia e intolerância ao exercício (GELB et al., 1993).

A avaliação da função pulmonar é essencial para o diagnóstico e caracterização da DPOC. Em geral, a espirometria é o método mais utilizado para detectar a obstrução das vias aéreas. Os parâmetros primários necessários para o diagnóstico espirométrico são o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF). A redução da relação VEF_1/CVF caracteriza a obstrução das vias aéreas. O critério para o diagnóstico de DPOC é uma relação VEF_1/CVF menor do que 0,7 que persiste após o uso de broncodilatador, portanto não reversível, excluindo desta maneira os pacientes asmáticos. Além desses parâmetros, as medidas da capacidade de difusão do monóxido de carbono permitem a detecção de enfisema em pacientes com obstrução das vias aéreas (GELB et al., 1993).

No entanto, os testes de função pulmonar não são capazes de determinar a contribuição real de cada uma das alterações pulmonares na deterioração da função respiratória. Esta diferenciação é importante quando se avalia o tipo de tratamento a ser oferecido. Por exemplo, a espirometria não é capaz de determinar se existem alterações morfológicas como enfisema, espessamento brônquico, hiperinsuflação, aprisionamento aéreo e alterações vasculares (GELB et al., 1993).

1.5 CLASSIFICAÇÃO DA DPOC

Em 1998, um grupo de especialistas incentivou o *US National Heart, Lung, and Blood Institute* e a Organização Mundial da Saúde a formarem a Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) (VOGELMEIER et al., 2017). Os objetivos principais da GOLD são os de ampliar o conhecimento da DPOC e seu tratamento. O primeiro passo no programa da GOLD foi preparar um relatório de consenso publicado em 2001 e constantemente revisado (MENEZES et al., 2017).

Para sistematizar as abordagens terapêuticas, a GOLD (VOGELMEIER et al., 2017) elaborou uma classificação que agrupa os pacientes em classes de gravidade. Cada estágio é

caracterizado pela combinação de três parâmetros: espirométrico, sintomas e número de exacerbações ou internações por ano.

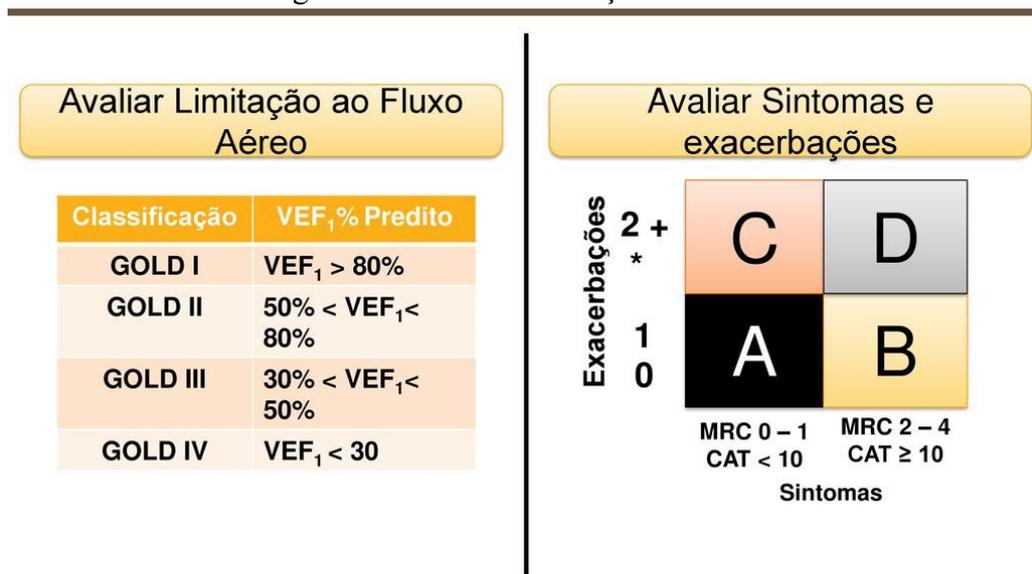
Os estágios da GOLD (VOGELMEIER et al., 2017) conforme a espirometria são:

- Estágio 1: leve $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto;
- Estágio 2: moderado $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto;
- Estágio 3: grave $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto;
- Estágio 4: muito grave $VEF_1 < 30\%$ do previsto.

Os sintomas são avaliados conforme as escalas de dispneia do *Medical Research Council* modificada (mMRC) (FERRIS, 1978) que varia de 0 a 4 dependendo do esforço que desencadeia a falta de ar, e pela avaliação do *COPD Assessment Test* (CAT) (JONES et al., 2009) que avalia a presença de tosse, secreção, aperto no peito, falta de ar para subir escadas, atividade caseira, confiança ao sair de casa e profundidade do sono e energia, variando de 0 a 40 pontos.

Em 2017, a GOLD classificou os pacientes em quatro grupos, A, B, C ou D conforme os sintomas e o histórico de exacerbações (MENEZES et al., 2017). A função pulmonar foi separada das classificações clínicas conforme ilustra a Figura 1. Estes grupos têm sido amplamente utilizados para auxiliar na opção terapêutica, avaliar o impacto da doença para o paciente e os riscos de futuras exacerbações (MENEZES et al., 2017).

Figura 1 – Nova classificação da GOLD



Fonte: Gold (AGUSTÍ; VOGELMEIER; FANER, 2020).

1.6 O PAPEL DA TC E DA TC QUANTITATIVA

Durante a vida, o risco para câncer de pulmão nos indivíduos tabagistas é de cerca de 15% (SPITZ et al., 2003), e aproximadamente 1% dos pacientes com DPOC desenvolvem câncer de pulmão a cada ano (SEKINE et al., 2012). O estudo *Multiple Risk Factor Intervention* (KULLER et al., 1990) demonstrou que pacientes com obstrução ao fluxo aéreo dentro dos critérios para DPOC apresentaram uma maior prevalência de câncer de pulmão do que os pacientes sem obstrução, após ajustar para o tabagismo (3,02 versus 0,43 por 1.000 pessoas).

Em estudo publicado em 2011 com 53.454 participantes americanos em risco para câncer de pulmão de 33 centros americanos, observou-se uma redução na taxa de mortalidade de 20% nos pacientes que foram submetidos à TC pulmonar de baixa dose comparados aos pacientes que realizaram apenas radiografias de tórax (ABERLE et al., 2011).

A força tarefa norte americana (*US Preventive Services Task Force*), buscando identificar os casos mais precoces de câncer de pulmão, recentemente passou a recomendar a TC de baixa dose para os pacientes entre 50-55 até 80 anos, fumantes ou ex-fumantes nos últimos 15 anos, com uma carga tabágica de pelo menos 20 anos-maço (MEZA et al., 2021), critérios estes mais abrangentes em relação aos de 2013. No entanto, os estudos são divergentes em demonstrar se a extensão do enfisema medida pelas tomografias se associa ao risco de se desenvolver câncer de pulmão (GIERADA et al., 2011; WILSON et al., 2008). De qualquer modo, a TC é atualmente um método de escolha para a avaliação não invasiva das alterações no enfisema, demonstrando boa correlação com os achados da patologia (NEWELL Jr.; HOGG; SNIDER, 2004).

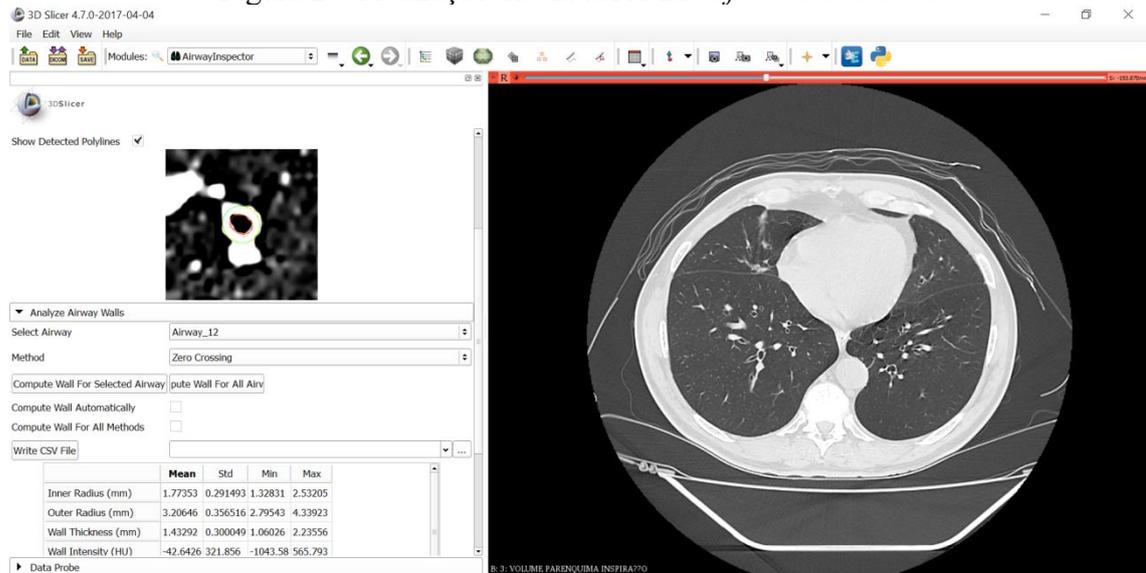
A TC por mostrar todos os compartimentos anatômicos vem sendo utilizada para diferenciar os pacientes com DPOC e predomínio de doença nas vias aéreas daqueles com predomínio de enfisema (MAKITA et al., 2007).

A TC pode ainda revelar alterações em pacientes com espirometria normal. O estudo de Regan et al. (2015) demonstrou que indivíduos fumantes, mesmo sem preencher os critérios da GOLD (MENEZES et al., 2017) para DPOC, apresentaram maior espessamento brônquico, sendo que 26% apresentaram enfisema nas tomografias.

A medida do enfisema por meio da quantificação tomográfica da densidade pulmonar iniciou há mais de 30 anos (MULLER et al., 1988) e atualmente tem sido aceita como um marcador de prognóstico em vários estudos, como, por exemplo, os realizados em pacientes com deficiência de alfa1-antitripsina (DIRKSEN et al., 2009). Também foram

desenvolvidos *softwares* para a avaliação das vias aéreas, permitindo que a morfometria das paredes brônquicas possa ser utilizada na quantificação do remodelamento aéreo na DPOC e asma (BUSACKER et al., 2009). A Figura 2 ilustra a avaliação de uma via aérea em corte transversal em um desses *softwares* (*Slicer* 4.8) (FEDOROV et al., 2012).

Figura 2 – Avaliação da via aérea no *software Slicer* 4.8



Fonte: elaborada pela autora.

Em 1980, Hayhurst et al. (1984) foram os primeiros a quantificar a gravidade do enfisema com a TC, demonstrando que as curvas de densidade eram diferentes entre os pacientes com enfisema e sem enfisema histologicamente demonstrado. Porém, foi em 1988 que o termo “máscara de densidade” passou a ser utilizado, com o surgimento de tomografias de alta resolução, as quais permitem um mapeamento de todo o pulmão, em cortes finos e em uma única inspiração (MULLER et al., 1988). Cada pixel formador da imagem 2D possui agora um *voxel*, que é o pixel volumétrico. Cada *voxel* possui uma densidade, a qual é medida em unidades Hounsfield (UH) (NEWELL Jr.; HOGG; SNIDER, 2004).

Esta escala é dividida em 2.048 densidades, sendo 0 (zero) a densidade da água e -1.000 UH a densidade do ar, que aparece preto nas imagens tomográficas, pois permite a passagem do feixe de raios-X (NEWELL Jr.; HOGG; SNIDER, 2004). As áreas enfisematosas encontram-se em uma faixa de densidades inferiores ao parênquima pulmonar normal e, portanto, podem ser diferenciadas e mensuradas. Com isto, a quantificação do volume de enfisema pulmonar se dá por uma porcentagem de enfisema ou índice de enfisema pulmonar, que são representadas pelos volumes pulmonares com densidade semelhante à de enfisema dividido pelos volumes pulmonares com densidade de pulmão normal (NEWELL

Jr.; HOGG; SNIDER, 2004). A Figura 3 ilustra a quantificação do enfisema no *software Slicer 4.8* (MULLER et al., 1988).

Figura 3 – Representação da quantificação de enfisema no *software Slicer 4.8*



Fonte: elaborada pela autora.

Vários estudos têm demonstrado a relação entre o índice de enfisema pulmonar nas TC e testes de função pulmonar (SANDERS; NATH; BAILEY, 1988).. Tem sido relatado que a TC é melhor para demonstrar as alterações na DPOC precoce quando comparada aos testes de função pulmonar e capacidade de difusão (SANDERS; NATH; BAILEY, 1988).

Também a distribuição do enfisema, que difere de acordo com o subtipo, é outro fator importante que afeta o fluxo aéreo. Embora as densidades tomográficas possam ser utilizadas como marcadores da extensão enfisematosa, elas não fornecem informações sobre a distribuição do enfisema. Além disso, o enfisema localizado nas regiões centrais e nos lobos inferiores apresenta uma maior correlação com os testes de função pulmonar, pelo fato destes lobos apresentarem maior ventilação e perfusão (NAKANO et al., 1999). Portanto, a distribuição anatômica do enfisema deve ser sempre relatada nas TC quantitativas.

As TC quantitativas podem ser utilizadas em estudos comparativos de enfisema. Uma das preocupações nestes casos é a variação do volume pulmonar entre os exames, o que pode ser corrigido pelos *softwares*. Konietzke et al. (2020) demonstraram que a TC quantitativa é capaz de detectar a progressão da doença em 3 meses. Estes autores identificaram um aumento na porcentagem de enfisema e densidade média na inspiração de

1,5%, as quais não foram detectadas pela espirometria. Dirksen et al. (1997) em pacientes com deficiência grave de alfa-1-antitripsina concluíram que o declínio na densidade do enfisema por meio da análise do p15 foi a medida mais sensível para a progressão da doença. Um fato interessante observado por Matsuoka et al. (2006) foi o de que o tamanho médio de cada área de enfisema confluyente aumentou com a duração da doença, o que não foi observado em relação ao número total destas áreas.

De forma paradoxal, alguns estudos demonstram que a extensão do enfisema (ou seja, das áreas de baixa densidade) pode aumentar com a interrupção do tabagismo, refletindo a consequente redução do infiltrado de células inflamatórias que aumentam a atenuação pulmonar nos indivíduos fumantes (GRYDELAND et al., 2009).

Embora ainda não exista um protocolo formal para a aquisição das imagens de TC quantitativa, vários grupos têm se reunido com o objetivo de minimizar a variabilidade entre os observadores. O estudo SPIROMICS (SIEREN et al., 2016), utilizando TC de diferentes centros de pesquisa demonstrou recentemente um protocolo detalhado para as análises quantitativas.

As análises que podem ser realizadas na TC quantitativa incluem (HERTH et al., 2018):

1.6.1 Análises da TC quantitativa

- Medidas de densidade:

- Áreas de baixa atenuação: a extensão do enfisema na TC é geralmente avaliada por meio da atenuação (densidade), ou seja, da proporção de parênquima pulmonar com valores de atenuação inferiores a um limite pré-estabelecido. Embora inúmeros valores de referência tenham sido relatados na literatura para as regiões de baixa atenuação, os valores de -950 UH ou menos se correlacionam bem com os testes de função pulmonar (GEVENOIS et al., 1996). Estes valores de referência variam de acordo com a espessura do corte tomográfico e de acordo com os algoritmos de reconstrução. Em um estudo recente, valores de atenuação entre -960 UH e -970 UH foram considerados adequados para a quantificação do enfisema em TC com multidetectors e volume contínuo (MADANI et al., 2006).

Uma vantagem da TC quantitativa é que ela demonstra não apenas a porcentagem de valores com atenuação abaixo de -950 UH, como também como os mesmos estão distribuídos e em qual lobo há maior predominância. Outra vantagem da TC quantitativa é sua alta

reprodutibilidade entre os observadores. No estudo de Bankier et al. (1999) com peças macroscópicas de ressecção pulmonar, a avaliação apenas visual do enfisema (0, até 25%, de 25 a 50%, de 51 a 75% e mais de 75%) foi inferior à quantitativa. A concordância intra-observador foi de boa à excelente (índice de concordância *kappa* de 0,738-0,936) (BARNES, 2009).

- Percentil 15 (p15): o valor da densidade no p15 indica que 15% das demais densidades pulmonares são menores do que este valor. Quanto menor, mais grave o enfisema (FEDOROV et al., 2012).

- Aprisionamento aéreo: corresponde ao percentual de áreas de baixa atenuação que persistem na expiração, portanto relacionadas à hiperinsuflação ou aprisionamento aéreo, secundário à doença das pequenas vias aéreas. O aprisionamento aéreo é definido como os *voxels* que apresentam densidade menor que um determinado valor, o mais utilizado sendo o de -856 UH, sendo este o valor de densidade normal do pulmão na inspiração (JAIN et al., 2005). Como já mencionado, os *voxels* menores do que -950 UH representam as lesões enfisematosas (HAYHURST et al., 1984). Em alguns *softwares* existem mapas, chamados de mapas de resposta paramétrica, que conseguem parear as imagens em inspiração e expiração e assim separar estas duas densidades, de aprisionamento aéreo e de enfisema, demonstrando de forma isolada as porcentagens de cada uma. Um estudo com este mapa evidenciou que o aprisionamento aéreo predomina na DPOC leve à moderada enquanto o enfisema predomina na DPOC grave (BHATT et al., 2016). Esta observação também vai ao encontro do estudo de McDonough et al. (2011) o qual sugeriu que a doença de pequenas vias aéreas precede o desenvolvimento do enfisema. No trabalho publicado de Eda et al. (1997), as áreas de baixa atenuação relacionadas ao aprisionamento aéreo nas TC expiratórias se correlacionaram melhor com a gravidade da obstrução (valores de VEF₁) em relação às medidas inspiratórias de espessamento brônquico.

- *Medidas das vias aéreas:*

- Espessura da parede brônquica (Ep), áreas internas (Ai) e externas (Ae) do brônquio em corte transversal: o espessamento das paredes brônquicas e a redução de seu lume podem ser avaliados tanto qualitativamente quanto quantitativamente por meio das TC. Técnicas tomográficas com a ajuda de *softwares* permitem medir automaticamente essas dimensões das vias aéreas. No estudo COPDGene (HAN et al., 2011), independentemente da gravidade de obstrução ao fluxo aéreo, um aumento de 5% no percentual de enfisema dos

pacientes com enfisema $\geq 35\%$ esteve associado com um aumento de 1,18 vezes no número de exacerbações anuais, enquanto que um aumento de 1 mm no espessamento brônquico esteve associado com um aumento de 1,84 vezes no número destas exacerbações.

- Espessura de parede ou fração de parede (% WA): é a porcentagem da área total da via aérea ocupada pela sua parede. Sabe-se que as alterações nas vias aéreas segmentares e subsegmentares refletem às encontradas nas vias aéreas de pequeno calibre (NAKANO; WONG; de JONG, 2005). As vias aéreas de pacientes asmáticos são mais espessas comparadas às de indivíduos hígidos e se correlacionam com a duração da doença e gravidade (NIIMI et al., 2000). No trabalho de Nakano et al. (1999) em pacientes com DPOC (SIEREN et al., 2016) que utilizou o brônquio apical direito como referência, a WA% mostrou um coeficiente de correlação (valor de r) com o FEV₁ previsto de -0,338, com $p < 0,001$.

- Pi10: é a raiz quadrada da área da parede da via aérea com perímetro luminal de 10 mm. Portanto, a medida do Pi10 normaliza o espessamento brônquico para um determinado valor teórico preestabelecido da via aérea, permitindo a comparação entre pacientes com vias aéreas de tamanhos distintos. É uma espessura padrão de parede e se correlaciona com medidas histológicas (GRYDELAND et al., 2009; NAKANO; WONG; de JONG, 2005).

1.7 FENÓTIPOS CLÍNICOS E TOMOGRÁFICOS

Muitos estudos tentam dividir os pacientes com DPOC em vários grupos ou fenótipos. Um fenótipo descreve atributos da doença que diferem entre os indivíduos e se relacionam aos resultados clínicos, como exacerbações, progressão da doença e morte (FILLEY et al., 1968).

Em relação aos fenótipos clínicos, já em 1968, Filley et al. (1968) descreveram a clássica divisão dos pacientes com DPOC em dois grupos: enfisematoso (*pink puffer*) e bronquítico (*blue bloater*).

Entre todos os fenótipos clínicos descritos, três estão associados com o prognóstico e, especialmente, diferente resposta a terapias disponíveis: exacerbador, sobreposição DPOC-asma e sobreposição enfisema-hiperinsuflação (MIRAVITLLES; CALLE; SOLER-CATALUNA, 2012).

Em meta-análise publicada pela Sociedade Respiratória Europeia em 2014, quatro fenótipos metabólicos na DPOC e seus riscos nutricionais foram relatados: a) os pacientes com tomografias, distribuição adiposa, tecido muscular e artérias normais, b) pacientes em caquexia associados ao enfisema, c) pacientes obesos associados à bronquite e d)

sarcopênicos com obesidade intra-abdominal não claramente relacionados a um subtipo tomográfico (HONG et al., 2016).

Ainda na tentativa de classificar fenotipicamente os portadores de DPOC, artigos atuais têm utilizado o peso, o índice de massa corporal (IMC) e a composição corporal (conteúdo adiposo e massa muscular) para discriminar diferentes fenótipos metabólicos (SCHOLS et al., 2014). Pacientes com baixo peso (IMC < 18,5 kg/m²) e peso normal (entre 18,5 e 24,9 kg/m²) com obstrução moderada ou grave ao fluxo aéreo apresentaram aumento da mortalidade em relação aos pacientes com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²) ou obesos (IMC > 30 kg/m²) (LANDBO et al., 1999).

As tomografias computadorizadas também permitem categorizar diferentes fenótipos, com algumas classificações já propostas na literatura, as mais relevantes sendo descritas a seguir.

Mohamed Hoesein em um estudo da coorte holandesa e belga para rastreamento do câncer de pulmão (*Nelson trial* (HEUVELMANS et al., 2017)) arbitrariamente utilizaram o percentil 75 (p75) para determinar o fenótipo dominante em 1.140 indivíduos: enfisematoso, espessamento de via aérea ou aprisionamento aéreo. O p75 para o enfisema foi de 1,23% e 1,72% para fumantes e ex-fumantes respectivamente. O p75 para o aprisionamento aéreo foi de 87,8% e o p75 para o espessamento brônquico foi de 2,74 mm. Entre os sujeitos do estudo, 547 (49%) apresentaram todas as medidas tomográficas abaixo do p75 (porém ressalta-se que neste estudo 61,7% dos indivíduos não atingiram os critérios de GOLD para a DPOC). Entre os 573 sujeitos com alguma medida acima do p75, 64% apresentaram apenas uma medida e 36% formaram um grupo misto, com mais de uma medida acima do p75. Dos indivíduos, 143 (13%) obtiveram o fenótipo enfisema dominante, 91 (8%) o fenótipo de aprisionamento aéreo e 133 (12%) o fenótipo de espessamento brônquico dominante. Neste estudo, o fenótipo com espessamento brônquico apresentou um VEF₁ menor que os demais, e o fenótipo enfisematoso dominante apresentou pior relação VEF₁/CVF. A distribuição das categorias de GOLD foi semelhante nos três grupos. A presença de tosse e dispneia também não foi diferente entre os grupos, sendo a secreção mais comum no grupo do fenótipo de espessamento. Por fim, as hospitalizações foram semelhantes entre os três grupos (MOHAMED HOESEIN et al., 2014).

Kitaguchi et al. (2006) separaram os pacientes com DPOC em três grupos de fenótipos. O enfisema foi analisado visualmente em três campos pulmonares de cada lado, no nível do arco aórtico, no nível da carina e no nível das veias pulmonares inferiores. O escore para cada uma das seis imagens foi de: escore 0 (enfisema < 5%), escore 1 (enfisema ≥ 5 até 25%), escore 2 (enfisema ≥ 25 até 50%), escore 3 (enfisema ≥ 50 a 75%) e escore 4 (enfisema

$\geq 75\%$). Depois, a gravidade do enfisema foi classificada de acordo com o somatório dos escores das seis imagens: grau 0 (escore total 0), grau 1 (escore total de 1 a 6), grau 2 (escore total de 7 a 12), grau 3 (escore total de 13 a 18) e grau 4 (escore total de 19 a 24). O espessamento brônquico foi definido visualmente nestes três campos como grau 0 (espessamento $< 30\%$ em relação à artéria pulmonar adjacente), grau 1 (espessamento ≥ 30 até 50%), grau 2 (espessamento $\geq 50\%$).

Baseando-se nos critérios acima descritos, o fenótipo A foi definido como aquele sem enfisema ou com enfisema de grau ≤ 1 , independente da presença ou não do espessamento brônquico. O fenótipo E se caracterizou pela presença de enfisema de grau ≥ 2 sem espessamento brônquico. Por fim, o fenótipo M correspondeu aos pacientes com enfisema de grau ≥ 2 acompanhados de espessamento brônquico de grau ≥ 1 . Foram classificados 85 pacientes nos três fenótipos, sendo 24 pacientes no fenótipo A, 30 pacientes no fenótipo E e 31 pacientes no fenótipo M. A correlação destes fenótipos com os aspectos clínicos demonstrou que o fenótipo A apresentou maiores índices de massa corporal (IMC). A prevalência de não fumantes também foi maior para o fenótipo A. A correlação com os exames laboratoriais demonstrou que o fenótipo A esteve menos associado à hiperinsuflação pulmonar (RV/TLC), por outro lado apresentou relação de VEF_1/CVF e DLCO maiores em relação aos outros fenótipos. Não houve diferença no FEV_1 entre os três fenótipos.

Han et al. (2009) utilizaram a porcentagem de enfisema, um escore visual de espessamento brônquico em 12 regiões predeterminadas (modificação do sistema de Brasfield) e o WA% do brônquio apical para o lobo superior direito (S1) para correlacionar aos dados clínicos e laboratoriais. O estudo revelou uma associação entre o espessamento brônquico e a frequência de exacerbações. O enfisema foi um maior preditor para o índice BODE. O índice BODE é um índice publicado em 2004 por Celli et al. (2004) para a graduação de gravidade e risco de mortalidade na DPOC. Os parâmetros analisados e que apresentaram maior valor preditivo de mortalidade foram: índice de massa corporal (**B** de BMI), o VEF_1 em % de referência (**O** de obstrução), grau de dispneia pela escala do MRC – *Medical Research Council* (**D** de dispneia) e distância em metros percorrida no teste de 6 minutos de marcha (**E** de exercício). Cada variável tem uma pontuação e peso diferente, com uma pontuação que varia de 0 a 10. Por cada ponto de aumento na pontuação do índice, o risco de morte por qualquer causa foi de 1,34 (maior do que o índice de comorbidades de *Charlson* que foi de 1,05) e de morte por causa respiratória de 1,62. A média de pontuação nos sobreviventes foi de 3,6 *versus* 6,7 nas mortes por causa respiratória (SUN et al., 2015).

Em outra publicação, Subramanian et al. (2016) propuseram uma classificação diferente para os fenótipos tomográficos. Os pacientes selecionados foram os do estudo EvA (ZIEGLER-HEITBROCK et al., 2012), um estudo multicêntrico de DPOC, porém com indivíduos não mais tabagistas, realizado em cinco países europeus. O percentil 15 (p15) derivado dos histogramas de densidade pulmonar foi utilizado para graduar a gravidade do enfisema e a % WA do brônquio S1 para graduar a doença de via aérea. Quatro diferentes fenótipos foram estabelecidos utilizando-se o p95 do p15 dos pacientes normais: enfisema dominante (Ea), doença de via aérea dominante (eA), doença mista (EA) e doença discreta (ea). O p95 do p15 para o enfisema foi de -925,6 UH e para a via aérea foi de 69,3% (%WA). No estudo, 124 pacientes apresentaram o fenótipo Ea, 79 o fenótipo eA, 34 o fenótipo EA e 204 o fenótipo ea. A maioria dos pacientes foi classificada como apresentando DPOC discreta. Não houve diferença entre os quatro fenótipos em relação à idade, sexo e história de tabagismo. O grupo enfisema dominante apresentou menor IMC, mais espirometrias obstrutivas, maiores volumes pulmonares, menor coeficiente de transferência gasosa, menor tensão de oxigênio e dióxido de carbono e maiores níveis de hemoglobina e leucócitos. O grupo misto apresentou enfisema com predomínio pelos lobos superiores.

A sociedade Fleischner publicou em 2015 (LYNCH et al., 2015) uma classificação combinada, visual e quantitativa dos subtipos de DPOC. O enfisema foi considerado presente quando encontrado de forma visual ou com mais de 6% dos *pixels* < -950 UH. Ainda se dividiu o enfisema em centrolobular, panlobular e parasseptal. O centrolobular foi dividido em traços de enfisema, leve, moderado (se maior do que 5% em qualquer zona pulmonar), confluyente e destrutivo avançado, quando há distorção do parênquima associada. O artigo faz a ressalva de que existe um grupo de pacientes com mais de 6% de *pixels* < -950 UH porém sem enfisema visualmente. Refere que para estes casos mais trabalhos devem ser publicados para avaliar sua importância e que estes indivíduos não podem ser atualmente classificados. Para a via aérea, classificou como pacientes com doença brônquica em espessamento (comparando com tomografias de indivíduos normais) ou doença de pequenas vias aéreas com aprisionamento.

No estudo COPDGene (HAN et al. 2011), foi considerado predominante o fenótipo enfisematoso quando a porcentagem de enfisema foi $\geq 35\%$ no *software Slicer* e o espessamento brônquico menor do que 1,75 mm. O fenótipo com predomínio de vias aéreas foi considerado quando o enfisema foi menor do que 35% e o espessamento $\geq 1,75\text{mm}$, a partir de uma média de brônquios dos seis lobos, considerando a língula um lobo.

Outros fatores podem estar associados aos diferentes fenótipos da DPOC. Higami et al. (2016) relataram que o tecido adiposo epicárdico está independentemente associado ao fenótipo com espessamento de vias aéreas. Como este tecido também é um preditor independente de doença cardiovascular, esse dado sugere um *link* entre a forma predominante de via aérea e doença cardiovascular (HIGAMI et al., 2016).

As TC quantitativas podem, portanto, ajudar a diferenciar o fenótipo da DPOC, contribuindo desta maneira, na conduta terapêutica a ser adotada e no prognóstico (NIIMI et al., 2000).

1.8 OBJETIVOS

1.8.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre fenótipos tomográficos, aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com DPOC.

1.8.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a associação entre as diferentes variáveis na tomografia quantitativa e aspectos clínicos e funcionais respiratórios da espirometria em indivíduos com DPOC.
2. Descrever os critérios utilizados por diferentes autores para classificar os fenótipos tomográficos em predomínio enfisematoso, de via aérea ou misto em indivíduos com DPOC.
3. Classificar os pacientes segundo os fenótipos tomográficos dos diferentes autores.
4. Avaliar qual fenótipo tomográfico dos diferentes autores melhor se associa aos aspectos clínicos e funcionais respiratórios em indivíduos com DPOC.

2 MÉTODO

2.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética para pesquisa com seres humanos da UFSC (CEP), CAAE: 85662718.5.0000.0121 (Anexo A).

2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de delineamento transversal, aninhado a um estudo de coorte (FOCOS – *Follow COPD Cohort Study*).

Os dados foram coletados no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2020, no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, localizado no Campus Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) – Florianópolis – Santa Catarina – Brasil.

2.3 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E AMOSTRA

Foram incluídos os pacientes do ambulatório de pneumologia do HU-UFSC com diagnóstico de DPOC, segundo a GOLD (MENEZES et al., 2017), que concordaram em participar da pesquisa. O critério diagnóstico espirométrico necessário para estabelecer o diagnóstico da DPOC foi a relação VEF_1/CVF menor que 0,7 após o uso de broncodilatador (VOGELMEIER et al., 2017).

O critério de exclusão foi a presença de alterações tomográficas capazes de alterar a morfologia pulmonar a ponto de influenciar na quantificação do enfisema e espessamento brônquico, como volumosos derrames pleurais ou bronquiectasias significativas secundárias a outras doenças pulmonares.

A amostra foi sequencial, não-probabilística, acompanhando a inclusão de pacientes no FOCOS.

2.4 COLETA DOS DADOS TOMOGRÁFICOS

As tomografias computadorizadas foram realizadas na primeira visita do estudo, em aparelho GE *Healthcare* 16 canais (Chicago, Illinois, EUA), em conjunto com a avaliação

clínica, aplicação do questionário CAT (JONES et al., 2009), escala de mMRC (FERRIS, 1978) e espirometria. Ao todo o estudo FOCOS inclui 7 visitas, uma inicial e as demais em 2 semanas, 1 mês, 6 meses, 1 ano, 1 ano e duas semanas e um ano e um mês, onde foram realizadas avaliações clínicas e exames laboratoriais.

As imagens do tórax foram adquiridas com os pacientes em decúbito dorsal, sem a administração do meio de contraste endovenoso. Os exames foram interpretados por um médico radiologista (MCK), sem conhecimento das informações clínicas ou espirométricas.

O protocolo incluiu uma aquisição do escanograma do tórax para orientação, seguido da aquisição tomográfica em varredura por toda a extensão pulmonar, em inspiração e expiração. Os parâmetros utilizados foram de 5 mm de espessura helicoidal, 1,25 mm de espessura de reconstrução, passo de 1,371 mm por rotação, dose de até 200 mAs, 120 quilovolts e filtro *soft* (HOCHHEGGER et al., 2010).

A análise quantitativa do enfisema pulmonar e o grau de espessamento peribrônquico foram realizadas por intermédio do *software Slicer 4.8* (<http://www.slicer.org>) (FEDOROV et al., 2012).

Os dados obtidos das TC quantitativas encontram-se listados a seguir.

2.4.1 Variáveis da TC quantitativa

2.4.1.1 Percentual de enfisema na inspiração

Considerando-se como ponto de corte a densidade de -950 UH (HAYHURST et al., 1984).

2.4.1.2 Densidade do enfisema no percentil 15 (p15)

Valor numérico da densidade do enfisema no percentil 15.

2.4.1.3 Porcentagem de aprisionamento aéreo

Considerando-se as áreas com densidade menor que -856 UH na expiração (SANDERS; NATH; BAILEY, 1988).

2.4.1.4 Lobo pulmonar com maior acometimento pelo enfisema

Lobo pulmonar com maior porcentagem de enfisema: lobo superior direito, lobo superior esquerdo, lobo médio, lobo inferior direito ou lobo inferior esquerdo.

2.4.1.5 Avaliação da parede brônquica em corte transversal

Realizando-se a média dos valores encontrados em quatro brônquios segmentares, um do lobo superior direito, um do lobo inferior direito, um do lobo superior esquerdo e um do lobo inferior esquerdo, sendo obtidos o diâmetro externo do brônquio (De), espessura brônquica (Eb), áreas interna e externa do brônquio (Ai e Ae), porcentagem de parede (WA %) e Pi10.

2.4.1.6 Volume pulmonar na inspiração e expiração

As tomografias também foram avaliadas quanto a presença de nódulos suspeitos e aumento da artéria pulmonar. O tronco da artéria pulmonar foi considerado aumentado quando maior do que 2,9 cm (HOCHHEGGER et al., 2010).

Cada paciente foi classificado em fenótipos tomográficos com predomínio enfisematoso, de via aérea ou misto de acordo com os autores Kitaguchi et al. (2006), Mohamed Hoesein et al. (2014), Lynch et al. (2015), Subramanian et al. (2016) e Han et al. (2011). Estes autores foram os mais relevantes encontrados durante o levantamento bibliográfico. O Quadro 1 resume os critérios das classificações destes autores.

Quadro 1 – Exemplos de fenótipos tomográficos descritos na literatura

Autor	Ano/publicação	Classificação e critério
Kitaguchi et al. (2006)	2006/ <i>Respiratory Medicine</i>	A, E, M A: sem enfisema ou com enfisema grau ≤ 1 E: enfisema de grau ≥ 2 sem espessamento brônquico M: enfisema de grau ≥ 2 acompanhados de espessamento brônquico de grau ≥ 1
Mohamed Hoesein et al. (2014)	2014/ <i>Respiratory Medicine</i>	Enfisema se o enfisema $> 1,23\%$ Aprisionamento aéreo $> 87,8\%$ Espessamento brônquico $> 2,74$ mm
Lynch et al. (2015) (sociedade Fleischner)	2015/ <i>Radiology</i>	Enfisema $> 6\%$ < -950 UH ou visual Via aérea espessamento e aprisionamento visual
Subramanian et al. (2016)	2016/ <i>European Respiratory Journal</i>	Ea,eA,EA,ea E se p15 $< -925,6$ A se %WA $> 69,3$

Autor	Ano/publicação	Classificação e critério
Han et al. (2011)	2011/ <i>Radiology</i>	Enfisema $\geq 35\%$ e espessamento $< 1,75$ mm Via aérea espessamento $\geq 1,75$ mm e enfisema $< 35\%$

Fonte: elaborado pela autora.

2.5 COLETA DOS DADOS CLÍNICOS

As variáveis clínicas estudadas foram relacionadas ao impacto dos sintomas na vida do indivíduo por intermédio do questionário CAT (JONES et al., 2009, SILVA et al., 2013) (Anexo C), dispneia pelo questionário mMRC (FERRIS, 1978, KOVELIS et al., 2008) (Anexo D) e classificação ABCD da GOLD (MENEZES et al., 2017).

As variáveis espirométricas avaliadas foram o VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF pré-broncodilatador e pós-broncodilatador, em valores absolutos e relativos.

Ambas realizadas na primeira visita do estudo.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inseridos em uma planilha Microsoft Excel e exportados para o *software* SPSS 22.0 para realização da análise estatística.

Os resultados foram sumarizados como números absolutos e percentuais, medidas de tendência central e dispersão, valores mínimos e máximos.

As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas por intermédio do teste de qui-quadrado de Pearson com análise *post hoc*. A correlação entre variáveis contínuas foi avaliada por intermédio do coeficiente de correlação de Pearson.

Foi adotado um nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

Foram avaliados consecutivamente 49 pacientes, sendo excluídos três. Dos 46 pacientes restantes, 26 eram do sexo masculino (56,5%).

Um paciente foi excluído do estudo por apresentar um volumoso derrame pleural no momento da aquisição da TC, e dois por apresentarem bronquiectasias de grandes dimensões prejudicando a quantificação do enfisema pulmonar.

A idade variou entre 49 anos e 80 anos, com média de idade de 64,9 anos (DP±7,9).

Em relação ao tabagismo, 14 (30,4%) pacientes eram tabagistas ativos no momento da avaliação e 32 (69,6%) eram ex-tabagistas.

A carga tabágica variou de 4 a 141 anos-maço, com média de 47,7 (DP±30,0).

O IMC (índice de massa corporal) variou de 15,9 a 44,1, com média de 25,9 (DP±5,7). Baixo peso foi encontrado em 3 pacientes (6,5%), peso normal em 20 pacientes (43,5%), obesidade em 10 pacientes (21,7%) e sobrepeso em 13 pacientes (28,3%).

O número de exacerbações no último ano variou de 0 a 10. A mediana foi de 0 e o intervalo interquartil de 2.

A escala de dispneia do MMRC variou de 0 a 4. O grau 1 foi encontrado em 12 pacientes (26,1%), 2 em 5 pacientes (10,9%), 3 em 5 pacientes (10,9%) e o grau 4 em 12 pacientes (26,1%). A mediana foi de 1 e o intervalo interquartil de 4.

O escore CAT variou de 0 a 36. Um escore menor do que 10 foi observado em 15 pacientes (32,6%) e um escore maior ou igual a 10 foi observado em 31 pacientes (67,4%). A mediana foi de 16,5 e o intervalo interquartil de 17.

Na classificação espirométrica da GOLD, 15 pacientes (32,6%) foram classificados como grave, 3 (6,5%) como leve, 17 (37%) como moderado e 11 (23,9%) como muito grave.

Quanto à nova classificação GOLD, 13 pacientes (28,3%) foram classificados como A, 19 (41,3%) como B e 14 pacientes (30,4%) como D.

Os pacientes deste estudo se caracterizaram por um maior número de sintomas conforme detectados pelos questionários da escala de dispneia e o CAT, como também por uma maior gravidade, verificada pela classificação GOLD de maior risco e maior porcentagem de enfisema nas TC.

Os resultados da avaliação da função pulmonar encontram-se demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados descritivos das variáveis espirométricas

Variáveis	Valor	Valor	Média	DP
	Mínimo	máximo		
CVF litros	1,3	3,8	2,3	0,6
VEF ₁ litros	0,6	2,2	1,2	0,4
VEF ₁ /CVF	0,4	0,7	0,5	0,1
% CVF	36,2	108,9	65,1	18,0
% VEF ₁	17,6	88,6	45,0	18,0
CVF litros pós-BD*	1,2	3,9	2,4	0,7
VEF ₁ litros pós-BD*	0,6	2,2	1,3	0,5
VEF ₁ /CVF pós-BD*	0,3	0,7	0,5	0,1
% CVF pós-BD*	40,4	110,4	68,7	19,0
% VEF ₁ pós-BD*	19,4	94,8	48,1	18,7

Fonte: elaborada pela autora.

Nota: * BD: broncodilatador.

A análise da distribuição visual do enfisema nas tomografias demonstrou 3 pacientes apresentando enfisema parasseptal (6,5%), 4 com enfisema centrolobular (8,7%), 26 com enfisema parasseptal e centrolobular (56,5%) e 13 pacientes sem enfisema (28,3%).

O lobo mais acometido foi o lobo médio, em 12 pacientes (26,1%), seguido do lobo superior direito em 11 (23,9%), lobo inferior esquerdo em 10 (21,7%), lobo superior esquerdo em 7 (15,2%) e lobo inferior direito em 6 pacientes (13,07%).

Nos demais achados tomográficos, 2 pacientes (4,3%) apresentaram nódulo pulmonar com mais de 1,0 cm e 2 pacientes (4,3%) apresentaram aumento da artéria pulmonar.

A Tabela 2 demonstra o resultado descritivo das demais variáveis tomográficas.

Tabela 2 – Resultados descritivos das variáveis tomográficas

Variáveis	Valor	Valor	Média	DP
	Mínimo	Máximo		
P15 (UH)	-1017	-919	-983,8	17,0
% Enfisema	10	44	27,7	7,6
WA%S1	48	84	63	7,3
Raio externo (mm)	3,2	6,6	4,43	0,7
Espessura (mm)	1,5	2,1	1,8	0,2
PI10	9,7	28,2	16,7	4,1
Área interna brônquio (mm ²)	8,4	81,6	27,7	12,8
Área externa brônquio (mm ²)	36	134	67,8	20,3
WA%	35,2	82	63,2	7,8
Aprisionamento aéreo %	21,2	69,8	48,8	13,8
Volume inspiração litros	2,7	8,6	5,7	1,3

Variáveis	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	DP
Volume expiração litros	1,7	7,2	4,2	1,4

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: WA%S1 Fração ocupada pela área da parede brônquica do segmento / S1 Pi10 Raiz quadrada da área da parede da via aérea com perímetro luminal de 10 mm / WA% Fração ocupada pela área da parede brônquica.

A Tabela 3 demonstra a distribuição dos fenótipos tomográficos segundo os autores.

Tabela 3 – Distribuição dos fenótipos tomográficos segundo os autores

Autor		N	%
Mohamed Hoesein et al. (2014)	Enfisema	46	100
Kitaguchi et al. (2006)	Via aérea	26	56,5
	Enfisema	1	2,2
	Misto	19	41,3
Fleischner (LYNCH et al., 2015)			
	Enfisema	46	100
Subramanian et al. (2016)	Via aérea	1	2,2
	Misto	8	17,4
	Enfisema	37	80,4
Han et al. (2011)	Normal	17	37,0
	Via aérea	20	43,5
	Enfisema	2	4,3
	Misto	7	15,2

Fonte: elaborada pela autora.

De acordo com os critérios estabelecidos pela classificação de Mohamed Hoesein et al. (2014) e por Fleischner (LYNCH et al., 2015), os pacientes deste estudo apresentaram o fenótipo predominante de enfisema (100%), não sendo possível avaliar associações com outras variáveis por ser uma constante. De acordo com os critérios de Kitaguchi et al. (2006) predominou o fenótipo de via aérea (56,5%), para Subramanian et al. (2016) o fenótipo enfisematoso (80,4%) e para Han et al. (2011) o de via aérea (43,5%). A Tabela 4 demonstra a associação das variáveis clínicas e os fenótipos tomográficos segundo estes últimos três autores e a Tabela 5 as correlações clínicas e espirométricas e os dados da TC quantitativa.

Tabela 4 – Associação das variáveis clínicas e os fenótipos tomográficos segundo os autores

Variável	Kitaguchi et al. (2006)			Subramanian et al. (2016)			Han et al. (2011)			
	E	M N (%)	A	eA	Ea N (%)	EA	E	M N (%)	NL	A
IMC										
Baixo Peso	0a	3a (15,8%)	0a	0a	3a (8,1%)	0a	0a	2a (28,6%)	0a	1a
Normal	0a	12a (63,2%)	8a (30,8%)	0a	18a (48,6%)	2a (25%)	1a (50%)	2a (28,6%)	6a (35,3%)	11a
Obeso	0a,b	0b	10a (38,5%)	1a (100%)	5a (13,5%)	4a (50%)	0a	0a	7a (41,2%)	3a
Sobrepeso	1a (100%)	4a (21,1%)	8a (30,8%)	0a	11a (29,7%)	2a (25%)	1a (50%)	3a (42,9%)	4a (23,5%)	5a
p		0,01			0,16				0,12	
Espirometria										
GOLD										
Grave	0a	5a (26,3%)	10a (38,5%)	1a (100%)	10a (27%)	4a (50%)	2a (100%)	2a (28,6%)	6a (35,3%)	5a (25%)
Leve	0a	3a (15,8%)	0a	0a	2a (5,4%)	1a (12,5%)	0a	0a	2a (11,8%)	1a (5%)
Moderado	0a	5a (26,3%)	12a (46,2%)	0a	15a (40,5%)	2a (25%)	0a	0a	9a (52,9%)	8a (40%)
Muito grave	1a (100%)	6a (31,6%)	4a (15,4%)	0a	10a (27%)	1a (12,5%)	0a,b	5b (71,4%)	0a	6a,b (30%)
p		0,11			0,58				0,01	
mMRC										
<2	1a (100%)	11a (57,9%)	15a (57,7%)	0a	23a (62,2%)	4a (50%)	2a (100%)	4a (57,1%)	10a (58,8%)	11a (55%)
≥2	0a	8a (42,1%)	11a (42,3%)	1a (100%)	14a (37,8%)	4a (50%)	0a	3a (42,9%)	7a (41,2%)	9a (45%)
p		0,7			0,4				0,68	
CAT										
< 10	0a	7a (36,8%)	8a (30,8%)	0a	13a (35,1%)	2a (25%)	1a (50%)	3a (42,9%)	6a (35,3%)	5a (25%)
≥ 10	1a (100%)	12a (63,2%)	18a (69,2%)	1a (100%)	24a (64,9%)	6a (75%)	1a (50%)	4a (57,1%)	11a (64,7%)	15a (75%)
p		0,71			0,67				0,75	
GOLD										
A	0a	6a (31,6%)	7a (26,9%)	0a	12a (32,4%)	1a (12,5%)	1a (50%)	2a (28,6%)	5a (29,4%)	5a (25%)
B	0a	6a (31,6%)	13a (50%)	0a	15a (40,5%)	4a (50%)	0a,b	0b	10a (58,8%)	9a,b (45%)
D	1a (100%)	7a (36,8%)	6a (23,1%)	1a (100%)	10a (27%)	3a (37,5%)	1a,b (50%)	5b (71,4%)	2a (11,8%)	6a,b (30%)
p		0,4			0,46				0,07	
Enfisema visual										
Ambos	1a,b (100%)	16b (84,2%)	9a (34,6%)	0a	23a (62,2%)	3a (37,5%)	1a (50%)	5a (71,4%)	7a (41,2%)	13a (65%)
Centrolobular	0a	3a (15,8%)	1a (3,8%)	0a	3a (8,1%)	1a (12,5%)	0a	2a (28,6%)	1a (5,9%)	1a (5%)
Nenhum	0a,b	0b	13a (50%)	1a (100%)	8a (21,6%)	4a (50%)	1a (50%)	0a	7a (41,2%)	5a (25%)
Parasseptal	0a	0a	3a (11,5%)	0a	3a (8,1%)	0a	0a	0a	2a (11,8%)	1a (5%)
p		0,01			0,42				0,36	

Fonte: elaborada pela autora.

Nota: N número / E fenótipo enfisematoso / A fenótipo de via aérea / M fenótipo misto /NL normal / p probabilidade de significância / * p não calculado porque é uma constante.

Tabela 5 – Correlações clínicas e espirométricas e os dados da TC quantitativa

	p15 enfisema	% enfisema	WAS1	Raio externo brônquio	Espessura brônquio	PI10
VEF1 litros						
Pearson	0,28	-0,36	0,01	-0,24	-0,57	-0,19
Sig2	0,06	0,01	0,94	0,11	0,01	0,21
Intervalo de confiança	-0,01 a 0,52	-0,59 a -0,08	-0,28 a 0,30	-0,50 a 0,05	-0,74 a -0,33	-0,45 a 0,11
% VEF1						
Pearson	0,32	-0,46	0,01	-0,27	-0,45	-0,12
Sig 2	0,03	0,01	0,94	0,07	0,01	0,43
Intervalo de confiança	0,03 a 0,56	-0,66 a -0,19	- 0,28 a 0,3	-0,66 a -0,19	-0,66 a -0,19	-0,39 a 0,18
VEF1/CVF pós-BD*						
Pearson	0,61	-0,71	0,18	-0,21	-0,4	-0,1
Sig2	0,01	0,01	0,24	0,16	0,01	0,5
Intervalo de confiança	0,39 a 0,76	-0,83 a -0,53	-0,12 a 0,44	-0,47 a 0,09	-0,62 a -0,13	-0,38 a 0,19
Número de exacerbações						
Pearson	-0,19	0,15	0,15	0,08	0,4	0,05
Sig2	0,19	0,33	0,31	0,59	0,01	0,72
Intervalo de confiança	-0,46 a 0,10	-0,15 a 0,42	-0,14 a 0,42	-0,21 a 0,36	0,13 a 0,62	-0,24 a 0,34
MMRC						
Pearson	-0,07	0,13	0,19	0,13	0,22	-0,01
Sig2	0,64	0,4	0,21	0,39	0,14	0,96
Intervalo de confiança	-0,35 a 0,22	-0,17 a 0,40	-0,11 a 0,45	-0,17 a 0,40	-0,08 a 0,48	-0,30 a 0,28
CAT						
Pearson	0,14	-0,18	0,23	0,06	0,33	-0,04
Sig2	0,36	0,24	0,13	0,69	0,03	0,77
Intervalo de confiança	-0,16 a 0,41	-0,44 a 0,12	-0,07 a 0,48	- 0,23 a 0,34	-0,04 a 0,56	-0,33 a 0,25

	Área interna brônquio	Área externa brônquio	WAS	% aprisionamento aéreo	Volume inspiração	Volume expiração
VEF1 litros						
Pearson	-0,23	-0,36	-0,12	-0,33	0,2	0,01

Sig2	0,12	0,01	0,94	0,03	0,19	0,1
Intervalo de confiança	-0,50 a 0,06	-0,59 a -0,08	-0,30 a 0,28	-0,57 a -0,03	-0,10 a 0,46	-0,30 a 0,30
% VEF1						
Pearson	-0,21	-0,35	0,06	-0,58	-0,2	-0,34
Sig 2	0,16	0,02	0,68	0,01	0,2	0,03
Intervalo de confiança	-0,47 a 0,09	-0,58 a -0,06	-0,23 a 0,35	-0,75 a -0,33	-0,46 a 0,10	-0,58 a -0,04
VEF1/CVF pós-BD*						
Pearson	-0,09	-0,28	-0,01	-0,73	-0,37	-0,46
Sig2	0,55	0,06	0,92	0,01	0,01	0,01
Intervalo de confiança	-0,37 a 0,21	-0,53 a 0,01	-0,30 a 0,28	-0,84 a -0,55	-0,60 a -0,09	-0,66 a -0,18
Número de exacerbações						
Pearson	0,16	0,2	0,05	0,01	-0,07	0,01
Sig2	0,28	0,18	0,73	0,53	0,65	0,1
Intervalo de confiança	-0,13 a 0,43	-0,09 a 0,47	-0,24 a 0,34	-0,21 a 0,39	-0,35 a 0,23	-0,30 a 0,30
MMRC						
Pearson	0,07	0,12	0,01	0,07	0,04	0,06
Sig2	0,65	0,42	0,1	0,64	0,81	0,7
Intervalo de confiança	-0,23 a 0,35	-0,18 a 0,40	-0,29 a 0,29	-0,23 a 0,36	-0,26 a 0,32	-0,24 a 0,35
CAT						
Pearson	-0,02	0,04	0,15	-0,14	-0,18	-0,07
Sig2	0,9	0,8	0,33	0,36	0,24	0,67
Intervalo de confiança	-0,31 a 0,27	- 0,25 a 0,32	-0,15 a 0,42	-0,42 a 0,16	-0,44 a 0,12	-0,36 a 0,24

Fonte: elaborada pela autora.

Pela classificação de Kitaguchi et al. (2006) houve uma associação com o IMC. No subgrupo dos obesos, todos os 10 pacientes (100%) apresentaram o fenótipo de via aérea predominante ($p=0,01$). A classificação de Kitaguchi et al. (2006) também se associou à presença de enfisema identificada de forma visual nas TC. Todos os 13 pacientes com exames visualmente normais apresentaram o fenótipo de via aérea.

O estudo original de Han et al. (2009) apresentou associação com a classificação GOLD da espirometria. No subgrupo de pacientes muito graves ($VEF1 < 30\%$), nenhum paciente apresentou o fenótipo normal ou enfisematoso, 5 pacientes (45%) apresentaram o fenótipo misto e 6 pacientes (55%) o fenótipo de via aérea ($p=0,01$).

A correlação entre as variáveis clínicas, espirométricas e dos dados da TC quantitativa demonstrou uma associação entre a relação $VEF1/CVF$ após o broncodilatador e a porcentagem do enfisema e o aprisionamento aéreo. Quanto menor a relação $VEF1/CVF$, maior a porcentagem de enfisema (Pearson $-0,71$ (IC $-0,83$ a $-0,53$)) e maior a porcentagem de aprisionamento aéreo (Pearson $-0,73$ (IC $-0,84$ a $-0,55$)).

4 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que uma classificação encontrou uma associação entre obesos e o fenótipo de via aérea. Esta clássica relação é descrita desde as primeiras classificações clínicas nos biotipos *pink puffer* (emagrecido e enfisematoso) e *blue bloater* (bronquítico e obeso) (SHAIKH et al., 2017). Ogawa et al. (2009) demonstraram que o IMC se correlacionou com a porcentagem de enfisema nas TC quantitativas, porém não apresentou associação com a %WA (área da parede brônquica). O IMC foi significativamente menor no fenótipo enfisematoso. Subramanian et al. (2016) demonstraram um IMC médio de 25,9 (sobrepeso) para o fenótipo enfisematoso e de 30,1 (obesidade) para o fenótipo de via aérea.

Wu et al. (2018) identificaram que os pacientes com DPOC e IMC mais elevado (sobrepeso e obesidade) apresentaram melhor função pulmonar (VEF_1), menor nível de inflamação (PCR e neutrófilos) e menos exacerbações. Estes autores relataram algumas possíveis explicações para o fenômeno. Os pacientes com DPOC, sobrepeso e obesidade estariam em melhor estado nutricional, com músculos maiores e mais fortes para facilitar a respiração e auxiliar na prática de exercícios. Stoll et al. (2016) observaram que o sobrepeso e a obesidade foram fatores preditivos que melhoraram a sobrevida nos pacientes com DPOC. o que vem sendo conhecido como o “paradoxo da obesidade” (STOLL et al., 2016). No entanto, os estudos divergem no que diz respeito ao fenótipo mais associado a exacerbações, com vários demonstrando um maior número de hospitalizações nos pacientes com bronquite crônica que tradicionalmente apresentam IMC mais elevado (KIM et al., 2014).

Nesta amostra de pacientes, também uma classificação de fenótipos identificou uma relação entre a presença visual de enfisema nas TC e sua mensuração de forma quantitativa. Na coorte COPDgene (BARR et al., 2012), onde 58 observadores analisaram de forma independente as TC, a concordância entre o enfisema visual e o quantitativo foi de 75%. Outro estudo revelou que nas TC com enfisema mais discreto, existe uma tendência de se subestimar visualmente sua extensão enquanto nos pacientes com enfisema mais importante existe uma superestimativa (WILSON et al., 2008).

A classificação de fenótipos por Han et al. (2009) observou uma associação entre maior gravidade espirométrica pela GOLD e os subtipos misto e de via aérea. De forma semelhante, Koo et al. (2019) demonstraram que a espessura da via aérea e o Pi10 nos pacientes com GOLD III e IV foram maiores que nos pacientes GOLD I e II. Por outro lado,

Subramanian et al. (2016) observaram que as espirometrias mais obstrutivas estavam associadas ao fenótipo enfisematoso.

Não houve uma concordância entre os cinco autores avaliados quanto à classificação fenotípica tomográfica. Para três autores, o predomínio foi o fenótipo enfisematoso, para outros dois predominou o fenótipo de via aérea. Não existe um consenso sobre qual fenótipo tomográfico predomina nos pacientes com DPOC, fato este que se torna ainda mais desafiador frente à variedade de diferentes classificações fenotípicas. Nos estudos de He et al. (2020), Van Tho et al. (2015), Fujimoto et al. (2006) e Barros et al. (2018), o fenótipo predominante foi o enfisematoso. Park et al. (2020) em um estudo com nove subtipos de fenótipos tomográficos de acordo com os achados visuais e da sociedade Fleischner também encontraram um predomínio do fenótipo enfisematoso. O fenótipo enfisematoso predominou sobre o fenótipo de via aérea no estudo de Subramanian et al. (2016). Para Kitaguchi et al. (2006) o fenótipo misto foi encontrado em 35,3% dos pacientes e o enfisematoso em 36,5%. O fenótipo de via aérea foi o mais comum no estudo de Han et al. (2011). Embora estes dados indiquem uma provável maior prevalência do fenótipo enfisematoso, ainda não há um consenso.

A própria diferenciação clínica entre os fenótipos enfisematoso e bronquítico é algo complexo pois na grande maioria dos casos existe uma sobreposição dos mesmos. A fisiopatologia da DPOC envolve vários mecanismos que atuam conjuntamente para a limitação ao fluxo aéreo. As alterações morfológicas da DPOC são promovidas por diferentes graus de inflamação, produção de muco e fibrose das vias aéreas (bronquite crônica) além de desequilíbrio entre proteases, antiproteases, substâncias oxidantes, não oxidantes e indução de apoptose, com perda da integridade epitelial e destruição alveolar (enfisema) (MacNEE, 2005).

Em relação às variáveis da TC quantitativa nesta amostra, houve uma associação entre a relação VEF1/CVF e a porcentagem de enfisema e de aprisionamento aéreo. Barros et al. (2018) também demonstraram a associação entre a porcentagem de enfisema, a relação VEF1/CVF e o VEF1% em tabagistas de grande carga tabágica do sul do Brasil. Estes autores concluíram que o parâmetro da TC quantitativa que melhor se correlacionou com os testes de função pulmonar foi a porcentagem de enfisema. De forma similar, Koo et al. (2019) identificaram associação entre a porcentagem de enfisema e a relação VEF1/CVF e VEF1 em pacientes GOLD I, II e III. Uma meta-análise de 2012 com 79 artigos demonstrou um coeficiente de correlação que variou de 0,48 a 0,65 entre a porcentagem do enfisema, a densidade pulmonar média e a %WA e o VEF1% e VEF1/CVF (XIE et al., 2012). O VEF1%

e a relação FEV1/CVF foram maiores no fenótipo A (via aérea) em relação aos fenótipos enfisematoso e misto (XIE et al., 2012). No estudo de He et al. (2020) o fenótipo enfisematoso apresentou associação com a capacidade pulmonar total (CPT). Para o aprisionamento aéreo, Murphy et al. (2012) também demonstraram que a porcentagem de aprisionamento aéreo na expiração se associou à relação VEF1/CVF e VEF1%. Por outro lado, o estudo multicêntrico COPD gene (HAN et al., 2011) não demonstrou associação entre VEF1/CVF e VEF1 e os parâmetros da TC quantitativa.

Song et al. (2020) observaram a associação entre outras variáveis da TC quantitativa e as provas de função pulmonar. O volume pulmonar na inspiração associou-se à CPT, volume residual, CVF, VEF1/CVF e VEF1. O volume pulmonar na expiração se associou à CPT, volume residual e VEF1/CVF.

Não foram identificadas associações entre as medidas quantitativas relacionadas às medidas das vias aéreas nas TC quantitativas e as variáveis clínicas e espirométricas. Este fato pode estar relacionado à maior porcentagem de enfisema entre os pacientes, o qual interfere na arquitetura pulmonar com perda de tecido de sustentação para as vias aéreas e subsequente influência em suas dimensões, prejudicando sua relação direta com os testes de função respiratória (KOO et al., 2019). Nambu et al. (2016) também observaram que as medidas quantitativas de aprisionamento aéreo como a relação da densidade pulmonar média na inspiração e expiração se correlacionaram de forma mais significativa com os testes de função pulmonar do que as medidas isoladas de %WA (área da parede brônquica) e diâmetro brônquico. Estes autores relataram que no enfisema leve as medidas de vias aéreas nas tomografias apresentaram uma melhor correlação com os testes de função pulmonar, corroborando a influência do enfisema nesta avaliação. Washko et al. (2009) em análise multivariada encontraram uma associação entre %WA (área da parede brônquica) e o VEF1% (volume expiratório forçado no primeiro segundo).

Este estudo apresentou algumas limitações. Um número maior de participantes poderia incluir toda a diversidade da doença e seus fenótipos. Os pacientes pertenciam ao ambulatório de DPOC de um atendimento terciário, a maioria com maior gravidade, como pode ser observado pelas escalas clínicas e pelos testes de função pulmonar. Na literatura existem diversas tentativas de se categorizar fenótipos tomográficos de acordo com as variáveis quantitativas e neste trabalho foram avaliadas apenas cinco classificações, não havendo a pretensão de uma análise rigorosa e completa do assunto. Estas diversas classificações também foram realizadas em grupos de pacientes heterogêneos e em

equipamentos tomográficos e softwares diferentes, o que prejudica uma avaliação comparativa precisa entre os estudos.

5 CONCLUSÃO

A porcentagem do enfisema e a porcentagem de aprisionamento aéreo demonstraram associação com a relação VEF1/CVF. Não se observou associação entre as demais variáveis tomográficas (densidade do enfisema no percentil 15 (p15), lobo pulmonar com maior acometimento pelo enfisema, avaliação da parede brônquica em corte transversal e volume pulmonar na inspiração e expiração) e aspectos clínicos e funcionais respiratórios.

Não houve concordância entre as cinco classificações avaliadas quanto ao fenótipo predominante. Em três classificações houve um predomínio enfisematoso e em duas um predomínio de via. Classificar a DPOC em fenótipos baseando-se em critérios bem definidos e objetivos é importante para uma melhor compreensão dos mecanismos da doença, que ainda não estão totalmente estabelecidos, pois se desconhece o motivo pelo qual um paciente se torna mais enfisematoso ou bronquítico. Porém, não há consenso entre as diferentes classificações de fenótipos na literatura, não sendo possível afirmar qual fenótipo tomográfico é o predominante na DPOC e qual melhor se associa às variáveis clínicas e espirométricas.

Algumas classificações identificaram associações entre o IMC e o fenótipo de via aérea, enfisema visual e porcentagem de enfisema na TC e maior classificação espirométrica da GOLD e os fenótipos misto e de via aérea.

A TC quantitativa com avaliação da porcentagem do enfisema e do aprisionamento aéreo é uma importante ferramenta adicional à espirometria na avaliação da DPOC, capaz de identificar os pacientes com maior gravidade e que necessitam de um acompanhamento clínico mais rigoroso.

Estudos adicionais tornam-se necessários buscando uma maior padronização do uso dos diferentes *softwares* nas TC quantitativas e dos critérios para as classificações fenotípicas, assim como para analisar o comportamento evolutivo das TC e sua capacidade de indicar a progressão da doença conforme os testes de função respiratória. Desta forma, as TC quantitativas poderiam substituir a espirometria na avaliação da gravidade da DPOC, principalmente em centros onde a avaliação da função respiratória não está amplamente disponível.

REFERÊNCIAS

- ABERLE, D. R. *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. **N Engl J Med**, v. 365, n. 5, p. 395-409, 2011.
- ADELOYE, D. *et al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. **Journal of global health**, v. 5, n. 2, p. 020415, 2015.
- AGUSTÍ, A.; VOGELMEIER, C.; FANER, R. COPD 2020: changes and challenges. **American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology**, v. 319, n. 5, p. L879-1883, 2020.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Cigarette smoking and health. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 153, n. 2, p. 861-865, 1996.
- BANKIER, A. A. *et al.* Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. **Radiology**, v. 211, n. 3, p. 851-858, 1999.
- BARNES, P. J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 41, n. 6, p. 631-638, 2009.
- BARR, R. G. *et al.* A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation. **COPD**, v. 9, n. 2, p. 151-159, 2012.
- BARROS, M. C. *et al.* Quantitative computed tomography phenotypes, spirometric parameters, and episodes of exacerbation in heavy smokers: an analysis from South America. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205273-e, 2018.
- BHATT, S. P. *et al.* Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 194, n. 2, p. 178-184, 2016.
- BUSACKER, A. *et al.* A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. **Chest**, v. 135, n. 1, p. 48-56, 2009.
- CAVALLI, F.; PIZZICHINI, E.; PIZZICHINI, M. M. M. **Prevalência de DPOC em Florianópolis e fatores associados: estudo de base populacional**. Florianópolis: UFSC, 2015.
- CELLI, B. *et al.* Índice de massa corporal, obstrução aérea, dispneia e capacidade de exercício na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): o índice BODE. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 10, n. 2, p. 179-181, 2004.
- CORDASCO, E. M. *et al.* Newer aspects of the pulmonary vasculature in chronic lung disease: a comparative study. **Angiology**, v. 19, n. 7, p. 399-407, 1968.
- DIRKSEN, A. *et al.* Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin

deficiency as assessed by annual CT. **Acta radiologica** [Stockholm, Sweden, 1987], v. 38, n. 5, p. 826-832, 1997.

DIRKSEN, A. *et al.* Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. **The European respiratory journal**, v. 33, n. 6, p. 1345-1353, 2009.

EDA, S. *et al.* The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 155, n. 4, p. 1290-1204, 1997.

FEDOROV, A. *et al.* 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. **Magnetic resonance imaging**, v. 30, n. 9, p. 1323-1341, 2012.

FERRIS, B. G. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). **The American review of respiratory disease**, v. 118, 6 Pt 2, p. 1-120, 1978.

FILLEY, G. F. *et al.* Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II Oxygen transport in two clinical types. **The American journal of medicine**, v. 44, n. 1, p. 26-38, 1968.

FOSTER, W. L. Jr. *et al.* The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. **Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.**, v. 13, n. 2, p. 311-328, 1993.

FUJIMOTO, K. *et al.* Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. **Respirology**, v. 11, n. 6, p. 731-740, 2006.

GELB, A. F. *et al.* Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. **The American review of respiratory disease**, v. 147, n. 5, p. 1157-1161, 1993.

GEVENOIS, P. A. *et al.* Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 154, n. 1, p. 187-192, 1996.

GIERADA, D. S. *et al.* Quantitative CT assessment of emphysema and airways in relation to lung cancer risk. **Radiology**, v. 261, n. 3, p. 950-959, 2011.

GRYDELAND, T. B. *et al.* Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. **The European respiratory journal**, v. 34, n. 4, p. 858-865, 2009.

HAN, M. K. *et al.* Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. **COPD**, v. 6, n. 6, p. 459-467, 2009.

HAN, M. K. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. **Radiology**, v. 261, n. 1, p. 274-282, 2011.

HASEGAWA, M.; NASUHARA, Y.; ONODERA, Y. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 173, p. 1309, 2006.

HAYHURST, M. D. *et al.* Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. **Lancet**, v. 2, n. 8398, p. 320-322, 1984.

HE, S. Z. *et al.* Analysis of high-resolution computed tomography phenotypes and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. **J Int Med Res**, v. 48, n. 1, p. 300060519889459, 2020.

HERTH, F. J. F. *et al.* the modern art of reading computed tomography images of the lungs: quantitative CT. **Respiration**, v. 95, n. 1, p. 8-17, 2018.

HEUVELMANS, M. A. *et al.* Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: the NELSON study. **Lung cancer**, Amsterdam, Netherlands, v. 113, p. 45-50, 2017.

HIGAMI, Y. *et al.* Increased epicardial adipose tissue is associated with the airway dominant phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. **PloS one**, v. 11, n. 2, p. e0148794, 2016.

HOCHHEGGER, B. *et al.* Acurácia da mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada: pontos importantes. **Radiologia Brasileira**, v. 43, p. 260-265, 2010.

HOGG, J. C.; PARE, P. D.; HACKETT, T. L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **Physiological reviews**, v. 97, n. 2, p. 529-552, 2017.

HONG, Y. *et al.* Implications of emphysema and lung function for the development of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Tuberc Respir Dis**, Seoul, v. 79, n. 2, p. 91-97, 2016.

JAIN, N. *et al.* Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. **Pediatr Pulmonol**, v. 40, p. 211, 2005.

JONES, P. W. *et al.* Development and first validation of the COPD Assessment Test. **The European respiratory journal**, v. 34, n. 3, p. 648-654, 2009.

KOVELIS, D. *et al.* Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 34, n.12, p.1008-1018, 2008.

KANAZAWA, H. *et al.* Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **The American journal of medicine**, v. 114, n. 5, p. 354-358, 2003.

KIM, V. *et al.* Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPDGene study. **Respiratory research**, v. 15, p. 52, 2014.

KITAGUCHI, Y. *et al.* Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. **Respiratory medicine**, v. 100, n. 10, p. 1742-1752, 2006.

KONIETZKE, P. *et al.* Quantitative CT detects progression in COPD patients with severe emphysema in a 3-month interval. **European radiology**, v. 30, n. 5, p. 2502-2512, 2020.

KOO, H. J. *et al.* Prediction of pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with quantitative CT parameters. **Korean J Radiol**, v. 20, n. 4, p. 683-692, 2019.

KULLER, L. H. *et al.* Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). **American Journal of Epidemiology**, v. 132, n. 2, p. 265-274, 1990.

KUROSAWA, H.; KOHZUKI, M. Images in clinical medicine: dynamic airway narrowing. **N Engl J Med**, v. 350, n. 10, p. 1036, 2004.

KUWANO, K. *et al.* Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. **The American review of respiratory disease**, v. 148, n. 5, p. 1220-1225, 1993.

LAMB, D. *et al.* Relation between distal airspace size, bronchiolar attachments, and lung function. **Thorax**, v. 48, n. 10, p. 1012-1017, 1993.

LANDBO, C. *et al.* Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 160, n. 6, p. 1856-1861, 1999.

LYNCH, D. A. *et al.* CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. **Radiology**, v. 277, n. 1, p. 192-205, 2015.

MacNEE, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 2, n. 4, p. 258-291, 2005.

MacNEE, W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. **BMJ**, v. 332, n. 7551, p. 1202-1204, 2006.

MADANI, A. *et al.* Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT – comparison with macroscopic and microscopic morphometry. **Radiology**, v. 238, n. 3, p. 1036-1043, 2006.

MAKITA, H. *et al.* Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 62, n. 11, p. 932-937, 2007.

MATSUOKA, S. *et al.* Morphological progression of emphysema on thin-section CT: analysis of longitudinal change in the number and size of low-attenuation clusters. **Journal of computer assisted tomography**, v. 30, n. 4, p. 669-674, 2006.

McDONOUGH, J. E. *et al.* Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive

pulmonary disease. **N Engl J Med**, v. 365, n. 17, p. 1567-1575, 2011.

MEAD, J. *et al.* Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. **Journal of applied physiology**, v. 22, n. 1, p. 95-108, 1967.

MEZA, R. *et al.* Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 325, n.10, p. 988-997, 2021.

MENEZES, A. M. *et al.* The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 12, p. 1491-1501, 2017.

MININO, A. M. *et al.* Deaths: final data for 2008. **Natl Vital Stat Rep**, v. 59, n. 10, p. 1-126, 2011.

MIRAVITLLES, M.; CALLE, M.; SOLER-CATALUNA, J. J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. **Archivos de bronconeumologia**, v. 48, n. 3, p. 86-98, 2012.

MOHAMED HOESEIN, F. A. *et al.* Discriminating dominant computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. **Respiratory medicine**, v. 108, n. 1, p. 136-143, 2014.

MULLER, N. L. *et al.* "Density mask": an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. **Chest**, v. 94, n. 4, p. 782-787, 1988.

MURPHY, K. *et al.* Toward automatic regional analysis of pulmonary function using inspiration and expiration thoracic CT. **Med Phys**, v. 39, n. 3, p. 1650-1662, 2012.

NAKANO, Y. *et al.* Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. **Thorax**, v. 54, n. 5, p. 384-389, 1999.

NAKANO, Y.; WONG, J. C.; de JONG, P. A. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 171, p. 142, 2005.

NAMBU, A. *et al.* Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. **Eur J Radiol**, v. 85, n. 11, p. 2144-2151, 2016.

NEWELL Jr., J. D.; HOGG, J. C.; SNIDER, G. L. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. **The European respiratory journal**, v. 23, n. 5, p. 769-775, 2004.

NIIMI, A. *et al.* Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography: relation to clinical indices. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 162, 4 Pt

1, p. 1518-1523, 2000.

NIZET, T. A. *et al.* Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. **Chest**, v. 127, n. 6, p. 1904-1910, 2005.

OGAWA, E. *et al.* Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. **Thorax**, v. 64, n. 1, p. 20, 2009.

PARK, J. *et al.* Subtyping COPD by using visual and quantitative CT imaging features. **Chest**, v. 157, n. 1, p. 47-60, 2020.

PAUWELS, R. A. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, p. 1256, 2001.

REGAN, E. A.; HOKANSON, J. E.; MURPHY, J. R. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. **COPD**, v. 7, p. 32, 2010.

REGAN, E. A. *et al.* Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. **JAMA internal medicine**, v. 175, n. 9, p. 1539-1549, 2015.

REID, L. The pathology of emphysema. **Postgraduate medicine**, v. 39, n. 4, p. 367-373, 1966.

SANDERS, C.; NATH, P. H.; BAILEY, W. C. Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. **Investigative radiology**, v. 23, n. 4, p. 262-266, 1988.

SCHOLS, A. M. *et al.* Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. **The European respiratory journal**, v. 44, n. 6, p. 1504-1520, 2014.

SEKINE, Y. *et al.* Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. **European Respiratory Journal**, v. 39, n. 5, p. 1230-1240, 2012.

SHAIKH, M. *et al.* Quantitative computed tomography (CT) assessment of emphysema in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its correlation with age, sex, pulmonary function tests, BMI, smoking, and biomass exposure. **Pol J Radiol**, v. 82, p. 760-766, 2017.

SIEREN, J. P. *et al.* SPIROMICS Protocol for multicenter quantitative computed tomography to phenotype the lungs. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 194, n. 7, p. 794-806, 2016.

SILVA, G. *et al.* Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 04, p. 402-408, 2013.

SONG, L. *et al.* Quantitative CT analysis in patients with pulmonary emphysema: do calculated differences between full inspiration and expiration correlate with lung function?

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, v. 15, n. 1877-1886, 2020.

SPITZ, M. R. *et al.* Genetic susceptibility to lung cancer. **The Role of DNA Damage and Repair**, v. 12, n. 8, p. 689-698, 2003.

STOLL, P. *et al.* Overweight is a predictor of long-term survival in hospitalised patients with exacerbations of COPD. **Respiratory medicine**, v. 116, p. 59-62, 2016.

SU, B. *et al.* Inflammatory markers and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p. e0150586-e, 2016.

SUBRAMANIAN, D. R. *et al.* Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. **The European respiratory journal**, v. 48, n. 1, p. 92-103, 2016.

SUN, X. W. *et al.* Pulmonary function parameters in high-resolution computed tomography phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. **The American journal of the medical sciences**, v. 349, n. 3, p. 228-233, 2015.

THE DEFINITION of emphysema: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. **The American review of respiratory disease**, v. 132, n. 1, p. 182-185, 1985.

VAN THO, N. *et al.* A mixed phenotype of airway wall thickening and emphysema is associated with dyspnea and hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Am Thorac Soc**, v. 12, n. 7, p. 988-996, 2015.

VESTBO, J. *et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). **The European respiratory journal**, v. 31, n. 4, p. 869-873, 2008.

VESTBO, J. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 187, n. 4, p. 347-365, 2013.

VOGELMEIER, C. F. *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 195, n. 5, p. 557-582, 2017.

WASHKO, G. R. *et al.* Airway wall attenuation: a biomarker of airway disease in subjects with COPD. **J Appl Physiol** [1985], v. 107, n. 1, p. 185-191, 2009.

WILSON, D. O. *et al.* Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 178, n. 7, p. 738-744, 2008.

WU, Z. *et al.* Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. **J Thorac Dis**, v. 10, n. 8, p. 5086-5099, 2018.

XIE, X. *et al.* Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow

obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. **European radiology**, v. 22, n. 10, p. 2085-2093, 2012.

ZIEGLER-HEITBROCK, L. *et al.* The EvA study: aims and strategy. **The European respiratory journal**, v. 40, n. 4, p. 823-829, 2012.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE COORTE FOLLOW-COPD

Pesquisador: Rosemeri Maurici da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85662718.5.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.657.440

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC.

Objetivo Secundário:

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

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.657.440

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

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

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

Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

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

Continuação do Parecer: 2.657.440

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

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

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.657.440

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Maio de 2018

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(Coordenador)

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

ANEXO B – Termo de consentimento esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), em uma pesquisa intitulada “Estudo de coorte *Follow-COPD*”. Esta pesquisa tem como objetivo identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

No período de um ano, avaliações do estudo serão conduzidas nas dependências do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC). Serão realizados exames para avaliação de função pulmonar e cardiovascular, exames para avaliação de estruturas torácicas, exames para avaliação de estado ósseo/ nutricional, exame para avaliação de alergia, exames de sangue de rotina e testes para avaliação de capacidade e performance física. Também serão aplicados questionários, escalas e testes para avaliação do estado de saúde e realizadas consultas médicas. Ao ingressar no estudo, o(a) senhor(a) receberá uma caderneta e um medidor portátil de pico de fluxo expiratório (PFE) para registro domiciliar diário de sinais e sintomas, medicamentos administrados e também do PFE durante um mês. Além disso, por mais quatro anos, dados clínicos continuarão sendo coletados por meio de entrevistas telefônicas semestrais com o(a) senhor(a) e/ ou com seus familiares. Durante todo o período do estudo, dados clínicos serão coletados em consultas ao seu prontuário médico do HU/UFSC.

Os benefícios e as vantagens em participar desta pesquisa serão que, com os dados coletados por meio das avaliações do estudo, os profissionais da saúde poderão analisar a gravidade da doença e sua evolução. O(A) senhor(a) terá acesso a resultados das avaliações e receberá três consultas médicas realizadas ou supervisionadas por pneumologista. Em caso de necessidade, conforme análise clínica, o(a) senhor(a) receberá suporte para agendamento de outras consultas médicas com pneumologista, encaminhamento para outras especialidades e solicitação de outros exames durante o período de um ano. É possível que o(a) senhor(a) sinta algum desconforto durante as avaliações, como falta de ar, tosse, cansaço, tontura ou dor. Todas as avaliações, entretanto, serão realizadas nas dependências do HU/UFSC (que apresenta suporte para atendimento de emergência, em caso de necessidade), acompanhadas por profissionais da

saúde e supervisionadas por pneumologista. Os riscos dessas avaliações não irão além daqueles relativos a uma consulta médica ou à realização de exames de rotina em Pneumologia.

Os pesquisadores que acompanharão as avaliações do estudo serão os estudantes Adriana Ferraz Martins (médica cardiologista), Alexânia de Rê (fisioterapeuta), Ana Paula Adriano Queiroz (fisioterapeuta), André Luciano Manoel (médico), Fernanda Rodrigues Fonseca (fisioterapeuta e nutricionista) e Milene Caroline Koch (médica radiologista), além da professora responsável e médica pneumologista Rosemeri Maurici da Silva.

Esta pesquisa está pautada na Resolução CNS N° 466/2012, segundo o Conselho Nacional de Saúde (CNS). Durante todo o período do estudo, os participantes terão direito a esclarecimento de dúvidas, bastando para isso entrar em contato com os pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH). Os convidados terão garantido seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de penalização por sua decisão. Não estão previstas despesas nesta pesquisa. Entretanto, caso o(a) senhor(a) tenha algum gasto comprovado em decorrência do estudo, garantimos que será ressarcido(a) conforme prevê a Resolução CNS N° 466/12. Os riscos inerentes a esta pesquisa não preveem nenhum prejuízo aos participantes. Entretanto, caso o(a) senhor(a) venha a sofrer algum dano comprovadamente em função do estudo, será indenizado(a) de acordo com a Resolução CNS N° 466/12. As informações desta pesquisa serão confidenciais, sendo divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes (a não ser entre os pesquisadores) e sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Os pesquisadores declaram que cumprirão a Resolução CNS N° 466/12 em todas as suas exigências.

Agradecemos a sua participação e colaboração.

Profª. Dra. Rosemeri Maurici da Silva (e-mail: rosemaurici@gmail.com), Adriana Ferraz Martins, Alexânia de Rê, Ana Paula Adriano Queiroz, André Luciano Manoel, Fernanda Rodrigues Fonseca e Milene Caroline Koch.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), HU/UFSC, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina (SC) – CEP 88040-970.

Telefones: +55 (48) 3721-9014; +55 (48) 98805-4510.

ANEXO C – CAT: COPD

○ seu nome:

Data de hoje:



Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™ – CAT)

Este questionário irá ajudá-lo a si e ao seu profissional de saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) está a ter no seu bem estar e no seu quotidiano. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por si e pelo seu profissional de saúde para ajudar a melhorar a gestão da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos pontos a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve presentemente. Certifique-se que selecciona apenas uma resposta para cada pergunta.

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

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

O teste de avaliação da DPOC e o logótipo CAT é uma marca registada do grupo de empresas GlaxoSmithKline.
 © 2009 grupo de empresas GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.
 Last Updated: February 26, 2012

ANEXO D – mMRC: escala de dispneia

ESCALA DE DISPNEIA

Escala de dispneia do Medical Research Council (MRC) [Adaptada]

Grau	Atividade
0	Sinto falta de ar ao realizar exercício físico intenso
1	Sinto 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	Sinto falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho