

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Objectivos	8
Material e Métodos	8
Desenvolvimento	9
1. Panorama actual da DPOC	9
a. Definição	9
b. Epidemiologia	13
i. Prevalência	
ii. Morbilidade	
iii. Mortalidade	
iv. Impacto económico e social	
v. Factores de risco	
2. Definição de Fenótipos	19
a. Visão clássica	21
b. Novas Definições	24
3. Dimensões e Características Fenotípicas da DPOC	27
a. Manifestações Clínicas	28
b. Qualidade de vida relacionada com o estado de saúde (HRQoL)	29
c. Exacerbações agudas	30
d. Função pulmonar	32

i.	FEV1 e relação com CVF	
ii.	Volumes e Capacidades pulmonares	
iii.	Hiperreactividade brônquica e reversibilidade broncodilatadora	
iv.	Troca de gases e DLCO	
v.	Capacidade de exercício	
e.	Imagiologia/Alterações estruturais	39
f.	Inflamação local e sistémica	41
g.	Efeitos sistémicos/comorbilidades	43
i.	Estado nutricional e perda ponderal	
ii.	Disfunção do músculo esquelético (respiratório e periférico)	
iii.	Osteoporose	
iv.	Problemas cardiovasculares	
v.	Cancro	
vi.	Depressão	
vii.	Anemia	
h.	Outras	
4.	Fenótipos clínicos da DPOC	53
5.	Tendências futuras	57
	Discussão	61
1.	Características Fenotípicas	61
2.	Fenótipos clínicos	70
3.	Limitações metodológicas	75
	Conclusão	77
	Agradecimentos	80
	Referências bibliográficas	81

Fenótipos clínicos da DPOC

Luísa Carvalhão Gil¹, Sara Freitas^{1,2}, Carlos Robalo Cordeiro^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença complexa com múltiplas dimensões que definem a sua história natural, morbilidade e mortalidade. A sua classificação é feita em função da gravidade da limitação do débito aéreo. Contudo, este parâmetro não reflecte a heterogeneidade da apresentação clínica desta patologia, sendo então possível admitir que a actual definição da DPOC inclua diferentes grupos (fenótipos clínicos) de doentes com características clínicas e/ou biológicas comuns, com prognósticos e orientação terapêutica diferentes. Neste sentido foi elaborada uma revisão na *Pubmed*, entre 1955 e 2012, limitada às línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola. A análise comparativa dos estudos disponíveis até à data permitiu definir as características fenotípicas significativas neste contexto e distinguir 3 fenótipos – misto, exacerbador frequente, enfisematoso - definidos por sintomas, fisiologia e imagiologia. A caracterização fenotípica rigorosa é importante, e idealmente, o grupo de indivíduos que partilha o mesmo fenótipo deveria ser determinado pelo mesmo mecanismo biológico ou fisiológico, e desta forma, apresentar o mesmo perfil de resposta à terapêutica. A ciência em rede e a proteómica poderão contribuir largamente nesta área. O desafio actual consiste na identificação de fenótipos distintos que constituam o síndrome DPOC e no estabelecimento de regras válidas e simples que avaliem os *outcomes* e a resposta à terapêutica, de forma a avançar em direcção ao modelo P4 (*Personalized, Predictive, Preventive e Participatory*).

Palavras-chave: *chronic obstructive pulmonary disease, clinical phenotype, outcomes, prognosis, cluster analysis*

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex disease with multiple dimensions which defines its natural history, morbidity and mortality. The classification of airflow limitation severity in COPD does not reflect the heterogeneity of its clinical presentation and, consequently, within what is known today as COPD, there may be some groups (clinical phenotypes) of patients who share clinical and/or biological characteristics but who have distinct prognoses and/or who require different therapeutic approaches. The research was based on *PubMed*, between 1955 and 2012, and restricted to results published in English, Portuguese, French and Spanish. The comparative analysis allowed defining significant phenotypic characteristics and distinguishing 3 phenotypes – overlap, frequent exacerbator and emphysematous – defined by symptomatic, physiologic and radiologic criteria. The characterization of phenotypic variation is important and, ideally, the group who share the same phenotype would be determined by the same biological mechanism, and therefore, presenting the same therapeutic profile. The network science and the proteomics are likely to largely contribute in this area. The actual challenge relies on identifying distinct phenotypes that make COPD syndrome and establishing simple and valid rules that evaluate *outcomes* and response to therapy, to progress towards the P4 model (*Personalized, Predictive, Preventive e Participatory*).

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, clinical phenotype, outcomes, prognosis, cluster analysis*

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) caracteriza-se pela presença da limitação do débito aéreo não completamente reversível. O valor do volume expiratório máximo no 1º segundo (VEMS) estratifica a gravidade e condiciona o tratamento.(1) No entanto, o conhecimento acerca da patogénese e características clínicas evoluiu de tal forma que, actualmente, a DPOC é reconhecida como uma condição heterogénea, multicomponente e multissistémica, cuja caracterização precisa não é possível através do valor isolado do VEMS.

Alguns autores descrevem a DPOC como um *umbrella term*, na medida em que a definição clássica consiste na sobreposição de várias síndromes e apresenta diversos componentes. Outros, classificam-na como uma colecção de doenças-órfão.(2) Embora o VEMS não descreva adequadamente esta heterogeneidade, ainda não emergiu uma alternativa clara.

O desafio nos últimos anos tem sido tentar caracterizar melhor os diferentes fenótipos que constituem a síndrome da DPOC, e então desenvolver uma nova classificação e terminologia. De facto, a crescente compreensão da heterogeneidade desta patologia e a importância de considerar cada componente como uma condição distinta e tratável, conduziu a tentativas de desenvolver uma nova taxonomia/definição, assim como novos critérios de diagnóstico que permitam uma avaliação clínica completa e relevante da DPOC.

A caracterização fenotípica (*phenotyping*) tem como objectivo classificar doentes em subgrupos (fenótipos) que apresentem características uniformes e distintas, de forma a facilitar a avaliação dos mecanismos biológicos subjacentes, prognóstico e resultados clínicos significativos (*outcomes*).⁽³⁾

Neste sentido, a caracterização da variação fenotípica é o primeiro passo na investigação nesta área, pois permitirá a identificação da característica ou conjunto de características da doença que permitirá diferenciar doentes com DPOC. Qualquer fenótipo proposto, seja definido por sintomas, fisiologia, imagiologia ou *fingerprint* celular ou molecular, exigirá um processo de validação iterativa, em que cada fenótipo candidato é identificado antes da relevância do resultado clínico ser determinado. De facto, a utilidade clínica dos diferentes fenótipos é demonstrada posteriormente, através de ensaios clínicos randomizados que comparam a resposta diferencial às diversas terapias consoante o tipo de fenótipo.

A DPOC é uma doença crónica, prevenível e tratável, sendo uma das maiores causas de mortalidade e morbilidade no mundo, estando previsto o aumento da sua incidência nos anos vindouros.(1)

Desta forma, a identificação de subgrupos de doentes com diferentes exigências é fundamental para otimizar a abordagem terapêutica e, eventualmente, diminuir o impacto da doença e melhorar o seu prognóstico.

Actualmente, personalizar o tratamento para cada indivíduo não é possível, uma vez que as *guidelines* variam maioritariamente de acordo com a gravidade funcional, e não segundo o fenótipo.(1) Para além disso, os ensaios controlados e randomizados nos quais as *guidelines* se baseiam recorrem a subgrupos de doentes com DPOC altamente seleccionados, nos quais apenas uma minoria da população com DPOC seria aceite.(4) Desta forma, a validade é afectada, havendo uma generalização abusiva para os doentes com DPOC na comunidade. Isto significa que existe uma evidência de base inadequada para a maioria dos doentes com DPOC, e que os tratamentos que poderão beneficiar certos fenótipos não estão perto de ser identificados.

Objectivo

Pretende-se com este trabalho de revisão enfatizar a heterogeneidade da DPOC, enquanto determinante de tratamento e prognóstico; definir os critérios relevantes na caracterização fenotípica; analisar, comparativamente, os estudos que já identificaram fenótipos clínicos; e contribuir para a construção de uma linguagem comum que permita compreender melhor a complexidade inerente à DPOC e, assim, delinear melhores estratégias terapêuticas e preventivas nesta área. Desta forma, será possível intervir na evolução do modelo vigente na prática clínica: caminhar de um modelo tradicional reactivo (médicos diagnosticam e tratam patologias estabelecidas) para um modelo antecipatório (centrado na preservação da saúde) – Medicina P4 (Personalizada, Preditiva, Preventiva e Participativa).(5)

Materiais e Métodos

Realizou-se a presente revisão da literatura através da base de dados *pubmed* com pesquisa de artigos em revistas indexadas publicados entre 1955 e 2012. A selecção de artigos obedeceu a palavras-chave pré-determinadas (*chronic obstructive pulmonary disease, clinical phenotype, outcomes, prognosis, cluster analysis*), tendo sido limitada às línguas inglesa, francesa, portuguesa ou espanhola. A selecção inicial baseou-se no número de citações e título do artigo, tendo posteriormente, após leitura integral, dado ênfase aos mais relevantes no âmbito do trabalho. Consultou-se ainda a *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Report* (Udated 2013).

Desenvolvimento

1. PANORAMA ACTUAL DA DPOC

a. Definição

A DPOC é uma patologia crónica, prevenível e tratável, caracterizada por uma limitação do débito aéreo que não é completamente reversível. Esta limitação é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anómala dos pulmões a partículas e gases nocivos, sendo primariamente causada pelo tabaco. Exacerbações e comorbilidades contribuem para a gravidade da situação.(1)

Trata-se de uma síndrome complexa que apresenta múltiplos componentes pulmonares e extrapulmonares. Compreende, portanto, a inflamação das pequenas (bronquiolite obstrutiva) e grandes vias aéreas, destruição do parênquima (enfisema), disfunção mucociliar (7) e, muitas vezes, aumento da hiperreactividade das vias aéreas, sendo o conjunto que contribui para a limitação do débito aéreo. A DPOC associa-se ainda a perda de massa muscular (8), doença cardiovascular, depressão, redução da massa magra, osteopenia e infecções crónicas. A componente pulmonar acompanha o processo de envelhecimento, mas também é afectada por exacerbações da doença ou agudizações de outros quadros clínicos.(9) Para além disso, indivíduos com carga tabágica e história de exposição semelhantes podem variar significativamente em gravidade da doença e resposta à terapêutica.

Tradicionalmente, quer o diagnóstico quer a avaliação da gravidade (Tabela 1) da DPOC são baseados na espirometria (1,6), e a alteração do VEMS ao longo do tempo é ainda a medida mais aceite para avaliar a progressão da doença.

De facto, o diagnóstico clínico de DPOC deve ser considerado em qualquer doente que apresente dispneia, tosse crónica ou produtiva e exposição a factores de

risco. Contudo, apenas a espirometria fornece o diagnóstico definitivo: a presença de uma razão entre o volume expiratório forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada (VEMS/CVF) inferior a 0,7 pós-broncodilatação confirma a limitação persistente do débito aéreo que não é completamente reversível e, portanto, a DPOC.

Tabela 1 Classificação da gravidade da limitação do débito aéreo em função do valor VEMS pós-broncodilatação (em doentes com VEMS/CVF < 0,7) (1)

Estadio	Gravidade	% VEMS previsto
GOLD 1	DPOC ligeira	≥80
GOLD 2	DPOC moderada	50-80
GOLD 3	DPOC grave	30-50
GOLD 4	DPOC muito grave	< 30

Há autores que consideram o estadio GOLD 0 (7): doentes em estadios precoces, eventualmente com sintomas, como tosse produtiva ou infecções recorrentes, mas que não apresentam ainda limitação do débito aéreo, e que, portanto, são o alvo ideal para diagnóstico precoce. No entanto, esta categorização, para além de pouco consensual, não apresentou ainda de forma consistente evidência científica do seu benefício.

Neste contexto, é importante destacar a ausência dos termos bronquite crónica e enfisema na definição proposta pela GOLD; contudo, estas podem estar presentes, embora o seu contributo na progressão da doença seja difícil de discernir.(8)

A classificação espirométrica tem-se revelado útil na previsão do estado de saúde, na utilização dos cuidados de saúde, no desenvolvimento de exacerbações e mortalidade na DPOC. Desta forma, está destinada a ser aplicada à população, mas não a substituir a percepção clínica na avaliação da gravidade da doença em cada um dos

doentes.(8) Se por um lado, a definição actual traduz simplicidade e linearidade, por outro, é vastamente reconhecido o carácter complexo e multissistémico da DPOC, em grande parte sem qualquer relação com o valor de VEMS. De facto, quer a GOLD quer a *American Thoracic Society* destacam a necessidade de uma avaliação que englobe outros parâmetros. A primeira propõe não só a inclusão dos dados espirométricos, mas também a sintomatologia e o risco de exacerbação. Efectivamente, verifica-se uma correlação fraca entre FEV₁, sintomas e qualidade de vida. (Fig.1) A segunda recomenda, em todos os pacientes, a determinação do IMC e o grau de dispneia, através da *Medical Research Council dyspnoea scale*.(9)

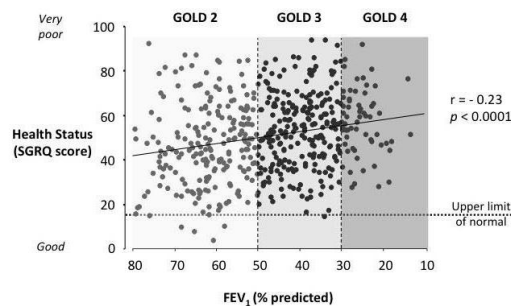


Figura 1 Relação entre qualidade de vida, VEMS pós-broncodilatação e classificação espirométrica GOLD(1)

As últimas quatro décadas começaram por reflectir a heterogeneidade inerente à DPOC, formulando várias hipóteses na tentativa de explicar o desenvolvimento desta doença. A hipótese britânica defende que a presença de tosse e expectoração são o elemento chave da DPOC, sendo a bronquite crónica uma doença progressiva que evolui para a limitação irreversível do fluxo aéreo. A perspectiva americana considera a bronquite crónica uma situação benigna, indicando o enfisema como factor subjacente ao desenvolvimento de obstrução persistente e irreversível das vias aéreas. A holandesa refere como elemento fulcral a reacção aumentada das vias aéreas; e, por fim, a sueca,

ênfatisa os factores genéticos. Todas estas hipóteses têm, provavelmente, elementos de verdade na medida em que a DPOC é uma doença em que o binómio gene-ambiente está classicamente presente nas várias manifestações que incluem aumento da reactividade das vias aéreas, uma resposta característica a infecções, reparação celular anómala, e desenvolvimento de complicações ou comorbilidades.

Actualmente, as *guidelines* (8) explicitam os motivos pelos quais o VEMS é uma medida incompleta na compreensão da complexidade da DPOC: muitos doentes são praticamente assintomáticos; tosse persistente e expectoração precedem frequentemente o desenvolvimento da limitação do débito aéreo; o primeiro sintoma pode ser o desenvolvimento de dispneia com actividades previamente toleradas; e, na história natural da doença, consequências sistémicas, como perda ponderal ou perda muscular periférica, podem desenvolver-se. Além disso, resultados recentes do estudo ECLIPSE mostram que em cada estadio de gravidade da GOLD (definido segundo o valor de VEMS), a variabilidade dos sintomas, tolerância ao exercício, frequência das exacerbações e qualidade de vida é muito alta, de forma que em cada um dos estadios existem doentes com muita ou pouca clínica (Fig.2).(10)

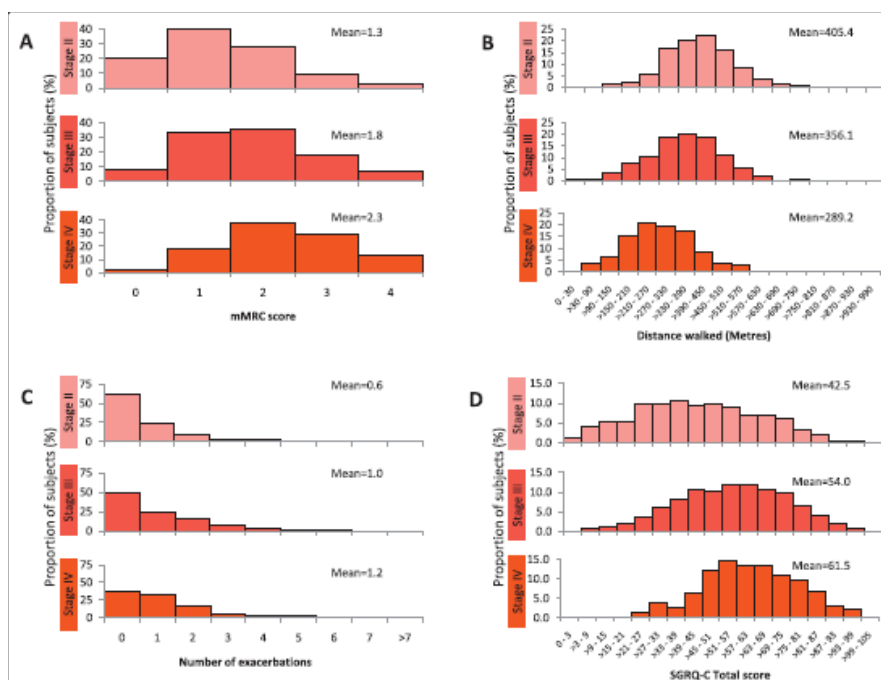


Figura 2: Distribuição da dispneia (gráfico A), capacidade de exercício (gráfico B), frequência de exacerbações (gráfico C) e qualidade de vida (gráfico D), em cada estadio GOLD, ilustrando a heterogeneidade fenotípica da DPOC.

Desta forma, é possível que dentro do que hoje denominamos DPOC existam múltiplas realidades de “pequenas DPOC” que tenham uma história natural e tratamento diferentes. (2) Sabemos que o tratamento tem de ser personalizado, com o reconhecimento de que a doença a que chamamos DPOC compreende vários fenótipos. Assim, é necessário desenvolver um sistema de classificação que reflecta a complexidade do quadro clínico. Esta constatação explica o interesse actual em identificar grupos de doentes (fenótipos) de maneira precisa.(11)

b. Epidemiologia

A DPOC é uma das causas mais prevalentes de morbidade e mortalidade no mundo, de incidência crescente, o que resulta num peso económico e social simultaneamente substancial e progressivo.(1)

A maior parte da informação epidemiológica disponível provém dos países desenvolvidos e mesmo nestes a colheita da informação é difícil e dispendiosa.

Os dados relativos à prevalência, morbidade e mortalidade subestimam o impacto global da DPOC. Os primeiros porque a DPOC não é, geralmente, detectada antes de ser clinicamente aparente, moderadamente avançada e/ou motivem cuidados de saúde. A mortalidade porque a doença é na maior parte das vezes considerada um factor que contribui para a mortalidade, e não a causa subjacente. Desta forma, a DPOC é uma doença subdiagnosticada, subvalorizada e subtratada.

i. Prevalência

De acordo com a OMS, 65 milhões de pessoas apresentam DPOC moderada a grave.(12) 4-6% da população adulta apresenta DPOC clinicamente relevante, e mais de 10% dos adultos têm evidência de limitação do débito aéreo.(13)

Em 1990, estimava-se que a prevalência mundial fosse de 9,34/1000 nos homens e 7,33/1000 nas mulheres.(14) Contudo, se por um lado estas estimativas incluíam todas as idades, subestimando a prevalência real nos idosos, por outro, nos últimos anos tem-se registado um número crescente de fumadoras nos países desenvolvidos e um maior risco de exposição a poluição interior (como, por exemplo, a biomassa usada na cozinha e aquecimento) nos países mais pobres. Desta forma, a DPOC afecta, actualmente, homens e mulheres praticamente de igual forma.(12)

A prevalência aumenta ainda com a idade, em virtude do aumento da esperança média de vida associada à exposição continuada aos factores de risco.(15)

ii. Morbilidade

A DPOC é responsável por uma parte significativa de consultas médicas, idas à urgência e internamento.

A informação disponível indica que a morbilidade aumenta com a idade e é mais frequente no sexo masculino. (15)

Para além disso, pode ser afectada por outras comorbilidades crónicas (doença cardiovascular, problemas musculo-esqueléticos, *diabetes mellitus*) que estão relacionadas com a DPOC e poderão ter impacto no estado de saúde do doente, assim como interferir na monitorização da DPOC.(1)

iii. Mortalidade

Em 1990, 2 211 000 de mortes foram atribuídas à DPOC, representando 4,4% de todas as mortes registadas e fazendo a DPOC a 6ª causa de morte no mundo.(16) Dados mais recentes revelam 2,7 milhões de mortes atribuídas à DPOC em 2000 (4,8%),(17) tornando-a na 5ª causa de morte no mundo depois da doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular, infecções do tracto respiratório inferior e HIV/SIDA. Estima-se que a mortalidade devida à DPOC aumente para 4,5 milhões de mortes em 2020, correspondendo assim à 3ª causa de morte na altura.(16)

Para além da taxa de mortalidade ser 2 a 3 vezes superior no sexo masculino,(13) regista-se um aumento marcado da mortalidade nas últimas décadas, com um aumento de 163% na taxa de mortalidade por DPOC entre 1965 e 1998, para aproximadamente 120 000 mortes por ano em 2000.(18) Destaca-se o aumento da mortalidade por DPOC em detrimento da diminuição de todas as outras causas de mortalidade.

iv. Impacto económico e social

A DPOC está associada a um peso económico significativo. Na União Europeia, os custos totais directos das doenças respiratórias estão estimados em cerca de 6% dos custos totais nos cuidados de saúde, sendo que a DPOC representa 56% (38,6 biliões de euros) destes custos. Nos Estados Unidos da América, os custos directos são da ordem dos \$29,5 biliões e os indirectos de \$20.4 biliões. As exacerbações da DPOC constituem a maior parcela no sistema de saúde.

Nos países desenvolvidos, os custos directos poderão ser menos importantes que o impacto da DPOC na produtividade laboral. De facto, em virtude do sector da saúde não oferecer cuidados a longo prazo, nos casos graves, isso condicionará grande absentismo laboral – do doente e familiares/cuidadores. Desta forma, uma vez que o

capital humano é fulcral para os países desenvolvidos, os custos indirectos poderão representar uma ameaça séria à economia.(1)

A DPOC pode condicionar grande incapacidade e má qualidade de vida, não sendo, por isso, a mortalidade, isoladamente, uma boa medida do impacto da doença. Desta forma, recorre-se a outra medida que permite estimar os anos de vida perdidos em função da mortalidade precoce e anos com má qualidade de vida (DALY – *Disability-Adjusted Life Year*). EM 2002, a DPOC era a décima primeira causa de DALYs no mundo. De acordo com as projecções, será a sétima em 2030. (19)

v. Factores de risco

O risco de desenvolver DPOC prende-se com a interacção de factores genéticos e exposição ambiental, podendo ainda ser afectada por comorbilidades associadas.

Genética

O factor genético ligado à DPOC mais conhecido é a deficiência na serina protéase $\alpha 1$ antitripsina, estando presente em 1-3% dos doentes com DPOC.(20) Baixas concentrações desta enzima, sobretudo se associados a exposição ambiental, aumentam o risco de desenvolver enfisema panlobular. Outros genes têm sido implicados na DPOC, incluindo o gene codificador da matriz metaloproteinase 12 (MMP 12), que foi relacionada com a diminuição da função pulmonar; os genes codificadores do factor de crescimento transformador $\beta 1$; o $TNF\alpha$; a epóxido hidrólase microssomal 1 e o receptor acetilcolina nicotínica-alfa. Contudo, até a data, os resultados relativos a estudo de polimorfismos específicos, assim como a sua relação com a função pulmonar, têm-se revelado inconsistentes.(1)

Idade e Género

Continua por esclarecer se a DPOC resulta da deterioração funcional intrínseca ao envelhecimento ou vice-versa. A prevalência, mortalidade e morbilidade da DPOC aumentam com a idade, e a função pulmonar começa a entrar em declínio nas terceira e quarta décadas de vida. Embora esta função diminuída seja considerada normal, alguns investigadores demonstraram que, na população idosa, aqueles que apresentavam melhor função pulmonar viveram mais que os que tinham pior função.(21)

O género é outro aspecto controverso. Historicamente, a DPOC é mais frequente no sexo masculino, em virtude dos padrões de hábitos tabágicos e exposição ocupacional. Contudo, ultimamente, a prevalência tem vindo a igualar entre sexos. Embora continue em investigação, há estudos que sugerem a hipótese do sexo feminino ser mais susceptível que os homens, para o mesmo grau de exposição.(22)

Tabaco

O tabaco continua a ser o factor de risco mais importante. A OMS estima que, a mortalidade se relacione com hábitos tabágicos em 73% nos países desenvolvidos e 40% nos subdesenvolvidos e em vias de desenvolvimento. (19) Para além disto, pode afectar o desenvolvimento pulmonar fetal, tornando aquele ser mais susceptível a doenças pulmonares no futuro.(1)

Exposição ocupacional, vapores, fumos

A exposição a várias partículas, químicos, vapores e fumos no local de trabalho é um factor a ter em conta em muitos doentes com DPOC, sobretudo em países em que a regulação das condições de trabalho é menor. Um estudo demonstra que 19,2% dos casos de DPOC nos EUA foram atribuídos a exposição ocupacional, sendo 31,1% destes casos em doentes que nunca fumaram.(23)

Poluentes interiores

Globalmente, o factor de risco mais importante é a exposição aos combustíveis de biomassa, como por exemplo o carvão, palha, esterco animal, resíduos das colheitas e madeira, sendo que quase 3 biliões de pessoas utilizam-nos como fonte de aquecimento e para cozinhar.(1) Um estudo revela, inclusive, que a prevalência de DPOC em mulheres que nunca fumaram é duas a três vezes superior em áreas rurais, onde há maior exposição à biomassa, do que em mulheres que vivem em área urbana, sem contacto com estas partículas,(24)

Poluentes exteriores

O risco resultante de poluentes exteriores é muito menor que o provocado pelos poluentes interiores. A OMS estima que a poluição urbana seja responsável por 1% dos casos de DPOC em países desenvolvidos e 2% em países subdesenvolvidos ou em vias de desenvolvimento.(19) A poluição aérea está também relacionada com infecções respiratórias baixas e eventos cardiovasculares agudos e, nessa medida, também estão relacionados com o desenvolvimento e progressão da DPOC.

Infecções

As infecções desempenham um papel importante no desenvolvimento da DPOC. Por um lado, infecções em jovem predispoem o indivíduo a bronquiectasias ou alterações na resposta aérea; por outro, as exacerbações da DPOC estão relacionadas com infecções virais ou bacterianas. A infecção por HIV revelou acelerar o início do enfisema relacionado com tabaco e a tuberculose constitui, para além de um diagnóstico diferencial e potencial comorbilidade, um factor de risco.(1)

Asma

Segundo a hipótese holandesa, a hiperreactividade brônquica, a característica principal da asma, conduz ao desenvolvimento da DPOC, embora este aspecto continue controverso. Dados de um estudo revelam a sobreposição de até 30% de doentes com asma e DPOC.(25) Outro revela que doentes com asma, especialmente se forem fumadores, podem perder a função pulmonar mais rapidamente do que doentes sem asma.(26)

Bronquite crónica

Foi descoberta uma associação entre hipersecreção de muco e declínio de VEMS e, em adultos jovens fumadores, a presença de bronquite crónica está associada a maior susceptibilidade de desenvolver DPOC.(1)

Factores socioeconómicos

As populações com menos recursos apresentam maior risco de desenvolver DPOC e suas complicações, em virtude de apresentarem pior estado nutricional, maior exposição a partículas maléficas, pior acesso aos cuidados de saúde e infecções respiratórias mais precoces.

2. DEFINIÇÃO DE FENÓTIPO

Genericamente, define-se fenótipo como a(s) característica(s) física(s) ou funcional(is) observável(is) de um organismo, determinada pelo seu genótipo e moldado pelo ambiente. (5) Ter olhos azuis ou castanhos, por exemplo, é um fenótipo. Contudo, a simples definição de fenótipo ou as características fenotípicas não são necessariamente relevantes na prática clínica. No contexto a que este trabalho se propõe,

referir-se-á a definição recentemente estabelecida de fenótipo clínico (27) - característica ou conjunto de características da doença que permitirá diferenciar doentes com DPOC e que esteja relacionado com resultados clínicos relevantes/*outcomes* (sintomas, exacerbações, resposta à terapêutica e progressão da doença ou morte).(28) Isto implica que os fenótipos clínicos devem apresentar valor preditivo, devem ser prospectivamente validados para cada um dos resultados clínicos com os quais se relacionam e devem permitir a classificação dos doentes em subgrupos distintos que forneçam informação prognóstica e, assim, permitam determinar a terapêutica adequada e melhorar significativamente os resultados clínicos. Idealmente, o grupo de indivíduos que partilha o mesmo fenótipo e resultados clínicos semelhantes deveria, em última análise, ser determinado pelo mesmo mecanismo biológico ou fisiológico e, desta forma, apresentar o mesmo perfil de resposta à terapêutica ou orientar o desenvolvimento desta.

Actualmente, no âmbito da caracterização fenotípica da DPOC, ainda não foi possível descobrir todos os mecanismos subjacentes a cada apresentação clínica. Contudo, a compreensão do mecanismo não é necessariamente exigida, na medida em que, por exemplo, apenas com base numa resposta clínica semelhante é possível identificar fenótipos com implicações imediatas e directas nos doentes. Na DPOC, o *National Emphysema Treatment Trial* identificou um subgrupo de doentes com enfisema predominantemente num lobo superior e baixa capacidade de exercício que beneficia da cirurgia de redução do volume do pulmão, embora o mecanismo subjacente não seja totalmente conhecido.(29)

Relativamente aos fenótipos é ainda necessário considerar certos aspectos: consoante o contexto, algumas características da DPOC (dispneia, exacerbação) podem ser consideradas tanto *outcomes* como fenótipos; a gravidade da doença não é uma

característica fenotípica, embora a apresentação da DPOC sob uma forma mais grave possa ser a consequência de um fenótipo clínico determinado: a gravidade de uma doença é diferente da sua actividade. Enquanto a gravidade se relaciona com a perda de função do órgão alvo, que implica, eventualmente, alterações na capacidade funcional e prognóstico da doença, a actividade está relacionada com o nível de actuação dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à progressão da doença.(5) Contudo, não dispomos de biomarcadores específicos capazes de quantificar o grau de actividade da doença (30), pelo que é possível que a velocidade de perda de função pulmonar ou a frequência de agudizações sejam marcadores clínicos da actividade da DPOC. (5)

a. Visão Clássica

As actuais *guidelines* internacionais propõe o diagnóstico de DPOC baseado na presença da limitação não completamente reversível do fluxo aéreo avaliado por espirometria com uma razão entre o volume expiratório forçado pós-broncodilatação no 1º segundo e a capacidade vital forçada (VEMS/CVF) inferior a 0.7, na ausência de outra patologia definida, como bronquiectasias ou tuberculose, que expliquem a obstrução do fluxo aéreo.(1) A sua classificação é feita em função da gravidade da limitação do débito aéreo. Contudo, apesar do amplo acordo acerca desta definição funcional de DPOC, certos fenótipos têm vindo, tradicionalmente, a ser considerados como diferentes entidades dentro da DPOC, por diversos motivos. De facto, Dornhorst (31), em 1955, descreve 2 fenótipos clínicos extremos de insuficiência respiratória: o *pink puffer*, associado predominantemente ao doente enfisematoso dispneico, acianótico e com perda de massa muscular; e o *blue bloater*, identificado predominantemente como o doente com bronquite crónica cianótica congestiva, associada a insuficiência

cardíaca direita. Hoje em dia, tais fenótipos extremos são raros, provavelmente devido aos avanços na terapêutica.

Em 1987, Burrows *et al.* (32) fez uma nova proposta com o intuito de distinguir diferentes fenótipos da DPOC baseados no prognóstico. Duas formas de limitação do fluxo aéreo foram definidas: uma é o enfisema (em fumadores não atópicos, sem história de asma), na qual a mortalidade é elevada e a função pulmonar pobre; a outra é a bronquite asmática (em doentes atópicos ou não fumadores com asma conhecida).

A questão da sobreposição entre asma e DPOC nunca foi resolvida, tendo-se tornado notória recentemente devido a estudos que demonstram que asma crónica persistente pode estar associada a limitação do fluxo aéreo apenas parcialmente reversível apesar das elevadas doses de corticoterapia.(33) Por outro lado, a obstrução do fluxo aéreo reversível, característica da asma, pode estar presente numa proporção substancial de doentes com bronquite crónica e/ou enfisema.(34) Para além disto, os asmáticos perdem a função pulmonar muito mais rapidamente que indivíduos saudáveis (26), resultando em obstrução do débito aéreo irreversível, e aqueles asmáticos fumadores e não atópicos estão associados a um risco ainda maior de perda.(35)

Desde o *Ciba Symposium*, em 1959, que se considera a DPOC uma sobreposição entre bronquite crónica, enfisema e subtipos de asma associados a limitação crónica do fluxo aéreo (36), traduzida mais tarde pelo diagrama de Venn não proporcional elaborado por Snider.(37) Subsequentemente, esta representação (Fig. 3) foi proposta e incorporada nas *guidelines* da *American Thoracic Society*, consolidando o conceito de limitação de fluxo aéreo na definição de DPOC.(9) Mais tarde, na tentativa de aperfeiçoar o clássico diagrama de Venn, outras representações gráficas foram propostas, incluindo sistemas de classificação conceptuais proporcionais ou alternativos, quer para a asma, quer para a DPOC.(25,38–41) Um deles, por exemplo,

como por exemplo fumo do cigarro, poderão desenvolver tosse produtiva crónica, que é uma característica da bronquite crónica (subconjunto 6). Pessoas com bronquite crónica e/ou enfisema sem obstrução do fluxo aéreo (subconjuntos 1, 2 e 11) não são classificados como tendo DPOC. Doentes com obstrução das vias aéreas devido a doenças com etiologia conhecida ou patologia específica, como por exemplo fibrose quística ou bronquiolite obliterante (subconjunto 10), não estão incluídos na definição.(9)

b. Novas Definições

A distinção entre *pink puffers* e *blue bloaters* proposta por Dornhorst (31), nos anos 50, baseou-se na avaliação clínica subjectiva dos indivíduos. A corrente vigente nos últimos anos sugere uma variação na definição tradicional, em virtude da heterogeneidade da DPOC. Pretende-se, assim, obter fenótipos clínicos que tenham valor preditivo real, ou seja, a presença de uma única característica ou conjunto de características da doença que seja(m) capazes de diferenciar indivíduos com DPOC e que esteja(m) associado(s) a uma consequência clínica relevante que permitam personalizar o tratamento e determinar o prognóstico. Contudo, ainda não se conseguiram estabelecer variáveis distintas que permitam identificar a população com DPOC.

O primeiro passo importante em direcção à avaliação desta complexidade foi o desenvolvimento e validação de vários índices/escalas de avaliação multidimensional. De facto, estes índices multidimensionais apresentam vantagem sobre a caracterização unidimensional proporcionada pelo VEMS, com implicações prognósticas, devendo, por isso, incluir-se nas diferentes estratégias de tratamento.

O mais conhecido é o índice BODE [Índice de Massa Corporal, Obstrução débito aéreo (VEMS), Dispneia, Capacidade de exercício – *6-minute walk distance* (6MWD)](42). Actualmente, considera-se que prevê melhor a mortalidade que o VEMS isoladamente, sendo também um bom preditor de exacerbações e do estado de saúde do doente.(42) Entretanto foram descritas algumas variações deste índice: mBODE, que substitui o 6MWD pelo consumo máximo de O₂ (VO₂) (43); e-BODE, que também tem em conta as exacerbações (44); e o BODE-x, que substitui as exacerbações pela capacidade de exercício.(44) Outros índices incluem o Índice de prognóstico DPOC [qualidade de vida (QOL), VEMS, idade, sexo, IMC, história de exacerbações, antecedentes de doença cardiovascular], que prevê mortalidade, hospitalizações e frequência de exacerbações; o índice ADO (idade, dispneia, FEV₁), que prevê a mortalidade; o índice DOSE (dispneia, FEV₁, tabagismo, frequência de exacerbações)(45), e o SAFE [St. *George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), limitação do débito aéreo, tolerância ao exercício](46). Estes dois últimos são preditores da frequência das exacerbações.

Durante muito tempo, foi demonstrado o valor de VEMS como um factor predictor de morbidade e mortalidade. Consequentemente, durante décadas o principal objectivo terapêutico da DPOC foi, somente, limitar a deterioração funcional da doença.

Posteriormente, outros parâmetros têm revelado importância na caracterização da DPOC, sendo mesmo considerados como factores de prognóstico de sobrevivência independentes. Foi inclusive sugerido, na sequência deste sucesso, que estes índices multidimensionais pudessem ser utilizados na caracterização fenotípica. No entanto, os índices multidimensionais não constituem a melhor abordagem na pesquisa de novos fenótipos clínicos. Por um lado, todos os índices são baseados em variáveis clínicas ou funcionais; no entanto, está bem estabelecido que a DPOC é também uma doença

complexa a nível molecular e genético. De facto, a DPOC pode desenvolver-se ao longo da vida de um não fumador, sendo que mais de 15% dos indivíduos no mundo que morrem por DPOC são não fumadores (47). Para além disso, só cerca de 30% dos indivíduos que apresentam uma história de tabagismo significativa desenvolvem DPOC significativa.(48) Estes factos sugerem uma susceptibilidade geneticamente determinada para a doença. Por outro lado, parece pouco rigoroso reunir as várias características fenotípicas num único índice para este propósito, uma vez que poderá deturpar as fronteiras entre os diferentes fenótipos e potenciar a sobreposição dos mesmos, o que será difícil de diferenciar: preferencialmente será mais apropriado incluir os componentes destes índices multidimensionais individualmente.

Para além disto, a definição de grupos fenotípicos baseados em interpretações subjectivas tende a descrever grupos que reúnem crenças existentes acerca dos padrões da doença. A validade dos grupos definidos pode ser testada; contudo, a sua origem mantém-se vulnerável ao viés do indivíduo.

Neste sentido têm sido propostos vários métodos de estatística multivariada, tal como análise de componentes principais, análise factorial e, mais recentemente, *clustering*.

A análise de componentes principais e a análise factorial são métodos estatísticos que permitem reduzir um grande número de variáveis, agrupando-as em pequenos conjuntos de componentes ou factores. A combinação/reunião de determinadas variáveis num certo componente ou factor pode indicar uma relação entre elas, resultante de um processo patofisiológico comum e, portanto, sustentar a descrição de fenótipos baseados em diferentes factores. A criação de factores a partir de variáveis é determinada pelo método estatístico e não por hipóteses previamente existentes, sendo

assim menos susceptível a viés. Contudo, a selecção das variáveis pode afectar o resultado final, não sendo por isso imune a assunções anteriores.

O *clustering* consiste na redução do número de observações ou casos, agrupando-os num menor grupo de *clusters*, pretendendo-se a criação de grupos conceptualmente significativos e estatisticamente independentes a partir de variáveis diferentes, mas correlacionadas.

Estes métodos têm sido usados em associação no contexto da DPOC na tentativa de identificar variáveis-chave de forma a incorporá-las no *clustering* e, desta forma, delinear grupos de doentes relacionados.

Esta abordagem estatística implica um processo de validação iterativo no qual o fenótipo é identificado antes da relevância do seu *outcome* ser determinado. De facto, por um lado, a validação do fenótipo exige estudos longitudinais, como o ECLIPSE, que permitam a colheita de dados e o estabelecimento do valor preditivo dos fenótipos putativos em termos de *outcomes* que sejam clinicamente significativos e, consequentemente, válidos nos ensaios clínicos. Por outro lado, necessitam da demonstração da reprodutibilidade dos grupos usando diferentes métodos estatísticos (49) e comparabilidade dos grupos identificados em diferentes estudos.(3,49)

3. DIMENSÕES E CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DA DPOC

A DPOC é uma doença com múltiplas dimensões que definem de forma singular a história natural, a morbilidade e a mortalidade associadas à DPOC. Desta forma, a avaliação global de um doente deve incluir diferentes aspectos das consequências da DPOC, para além da avaliação *gold standard* da obstrução do débito aéreo. Esclarecer quais as características fenotípicas de relevo na investigação dos fenótipos clínicos da DPOC é essencial para aplicar os métodos estatísticos.

O conhecimento actual sobre patofisiologia e clínica permite-nos agrupar as características fenotípicas em várias dimensões de variáveis relacionadas entre si, tal como proposto pelos membros do trabalho de grupo *Phenotype and Course of COPD* (PAC-COPD).(50) Na mesma base, outras categorias foram também propostas. (51) Fundamental é apresentar, sempre que possível, referência à diferença mínima clinicamente importante (*minimal clinically important difference* - MCID), ou seja, o valor aprovado por vários autores da alteração mínima num determinado parâmetro que pareça resultar ou se traduza numa melhoria clinicamente significativa.(51)

a. Manifestações Clínicas

A tosse e a expectoração/hipersecreção de muco crónicas são comuns na DPOC e, portanto, este diagnóstico deve ser considerado quando estes sintomas estão presentes. Inicialmente, considerava-se que estes sintomas eram benignos em fumadores e não relacionados com a DPOC. Contudo, este dado foi colocado em causa quando se estabeleceu a associação entre hipersecreção brônquica, perda de VEMS e admissão no hospital por DPOC.(52)

Foi estabelecida ainda relação entre tosse e expectoração crónicas com maior risco de agudizações de repetição. De entre 433 doentes, registaram-se exacerbações frequentes em 55% dos doentes com tosse e expectoração crónica, contra apenas 22% sem hipersecreção brônquica. (53)

De igual forma, um maior risco de infecção respiratória (54) e bronquiectasias (55) está associado a expectoração aumentada, o que, conseqüentemente, explica o aparecimento de agudizações de repetição.

A dispneia é uma variável que tem revelado valor prognóstico independente, quer enquanto medida isolada, na medida em que se tem revelado melhor preditor da

sobrevivência a 5 anos do que a classificação de gravidade baseada no VEMS, quer como componente do índice BODE.(42,56) A dispneia pode ainda variar entre doentes que apresentem o mesmo grau de obstrução das vias aéreas e só se correlaciona parcialmente com a perda de função pulmonar.(57) Para além disto, foi demonstrado que o nível inicial de dispneia é um factor determinante na melhoria da tolerância ao exercício e do estado de saúde após um programa de reabilitação.(58)

b. Qualidade de vida relacionada com o estado de saúde (HRQoL)

O estado de saúde é considerado um dos principais *outcomes* relacionados com o doente em ensaios clínicos. Neste contexto, é importante distinguir qualidade de vida (QoL), que é único do indivíduo, e medidas do estado de saúde, que pretendem quantificar o impacto da doença. Ao longo dos últimos anos, várias tentativas foram feitas no sentido de quantificar o impacto da doença na vida quotidiana e bem-estar dos doentes com DPOC. Os principais instrumentos utilizados foram o *Medical Outcomes Study Short Form 36 (Sf-36)*, o *St Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* e o *Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)*, sendo o primeiro geral, não tendo sido estabelecido MICD, e os últimos específicos. O SGRQ apresenta 3 componentes – sintomas, actividade e impacto – variando entre 0 (saúde perfeita) e 100 (estado mais grave), sendo o MICD de 4 unidades; enquanto o CRQ avalia 4 componentes – dispneia, fadiga, emoções, controlo – sendo o MICD a diferença de pelo menos 0.5.(59)

Verifica-se que, enquanto a qualidade de vida em doentes com DPOC se correlaciona bem com o grau de gravidade e está associada tanto à mortalidade total e respiratória em doentes com DPOC independentemente do VEMS, como à admissão hospitalar por exacerbações, a espirometria correlaciona-se fracamente com características clínicas da doença como, por exemplo, a sobrevivência e qualidade de

vida.(51) Para além disto, a DPOC foi reconhecida recentemente como uma doença sistémica. Neste contexto, constatou-se que por um lado a perda ponderal e fraqueza muscular apresentam uma relação fraca com a função pulmonar;(51) por outro, o peso corporal demasiado elevado ou reduzido, ou valores reduzidos de massa magra estão associados a baixa qualidade de vida.(60) Embora os doentes com DPOC mais grave tenham, tendencialmente, pior qualidade de vida, a correlação entre o estado de saúde, expresso pelo SGRQ, e o VEMS em doentes com DPOC é fraca.

c. Exacerbações agudas

No âmbito em questão, uma exacerbação aguda pode ser considerada um *outcome* ou, no contexto da descrição do “exacerbador frequente”, um fenótipo.

A exacerbação aguda de DPOC (EADPOC) define-se como “ um agravamento mantido da condição do doente, para além do estado estável e variações normais do dia-a-dia, tendo um início súbito e exigindo alterações na medicação de base da DPOC”(61). Esta definição revela-se vaga quando se tenta aplicá-la no campo de fenotipagem, na medida em que existem aspectos ainda pouco claros. De facto, ainda não foi determinado se as alterações são somente quantitativas (número de exacerbações, número de hospitalizações, número de admissões na UCI), mas também qualitativas; qual a duração mantida na variação da sintomatologia que define exacerbação; qual o momento em que o doente exige “alteração na medicação de base da DPOC”. Apesar destas limitações na definição de EADPOC, é sabido que estas são uma característica relevante na história natural da DPOC, sendo muito importante que o médico identifique a frequência destes eventos e reconheça os factores que possam estar associados a estes.(62) De facto, quer factores infecciosos (63) como a colonização bacteriana nos brônquios ou uma infecção viral nas vias aéreas inferiores, que por sua

vez estão relacionados com marcadores de inflamação na expectoração numa relação dose-resposta (B), quer factores não infecciosos(64) como o embolismo pulmonar, em doentes com EADPOC de causa desconhecida, foram relacionados com as exacerbações. Relativamente aos factores infecciosos, os microrganismos poderão ser consequência aguda de uma infecção não erradicada ou proveniente de microaspirações. Alguns autores defendem que a carga bacteriana aumenta ao longo do tempo,(65) predispondo ao aparecimento de agudizações, enquanto outros defendem que a agudização resulta da aquisição de novas estirpes bacterianas, e nem sempre a carga bacteriana se relaciona directamente como desenvolvimento de uma exacerbação.(66) Foi demonstrado, inclusive, que a resposta inflamatória e a gravidade da exacerbação dependiam da natureza do organismo infectante, sendo que co-infecções virais e bacterianas estão correlacionadas com maior gravidade.(67) As bronquiectasias também foram recentemente associadas a uma maior frequência e gravidade das exacerbações.(55)

É ainda de referir dois polimorfismos encontrados em doentes com exacerbações frequentes: na proteína CCL1, um factor quimiotáctico para os monócitos e macrófagos que provoca alterações na activação do sistema imunitário inato;(68) e na proteína MBL2 (*mannose binding lectin*) do sistema imunitário inato que, quando deficiente, perde a capacidade de activar o complemento e consequentemente inactivar os microorganismos, aumentando a susceptibilidade à infecção.(69)

Para além disso, as EADPOC têm um efeito prejudicial directo nos doentes que se reflecte numa diminuição dramática da qualidade de vida (70), tendo também sido demonstrado que os exacerbadores frequentes apresentam um declínio significativamente maior de VEMS (71) e maior risco de mortalidade, sobretudo os que exigem admissão hospitalar.(72)

A frequência e gravidade das exacerbações aumentam com a gravidade da DPOC; no entanto, alguns doentes têm maior tendência para a recorrência, tendo sido, por isso, considerada uma característica fenotípica. No estudo ECLIPSE, um estudo observacional de 2138 doentes com DPOC moderada a grave seguidos durante 3 anos (73), 23% dos doentes não sofreram nenhuma agudização, enquanto 12% dos casos tiveram 2 ou mais agudizações durante os 3 anos de estudo. As agudizações mantiveram uma estabilidade notável durante o tempo: mais de 60% dos doentes com 2 ou mais agudizações no primeiro ano, também apresentaram agudizações frequentes no segundo ano e, destes, mais de 70% continuaram a ter agudizações no terceiro ano.

Outro aspecto a considerar é a identificação *post hoc* de um subgrupo de doentes com bronquite crónica com expectoração e história de exacerbações prévias que melhorou o seu quadro sob o efeito de um inibidor da fosfodiesterase (roflumilast).(74,75)

Desta forma, embora as actuais *guidelines* terapêuticas sejam eficazes na redução das EADPOC,(6,15) a identificação dos doentes com DPOC que apresentem exacerbações frequentes é importante, uma vez que estes exigem um tratamento mais agressivo ou mais dirigido.

d. Função Pulmonar

A DPOC é caracterizada por alterações fisiológicas, incluindo limitação do fluxo aéreo, alterações na troca de gases e hiperinsuflação do pulmão. A avaliação objectiva é realizada através do VEMS, da determinação de gases do sangue (pressão oxigénio arterial -PaO₂; pressão arterial de dióxido de carbono – PaCO₂), assim como dos volumes pulmonares medidos em repouso ou exercício. Estes marcadores servem como

medidas fisiológicas objectivas que ajudam no diagnóstico da doença, na avaliação da gravidade e na análise dos mecanismos subjacentes à sua morbidade.

i. VEMS e relação com CVF

A fisiologia é um componente fundamental na caracterização do doente, por um lado porque os índices espirométricos, incluindo VEMS, CVF e a razão entre si, são utilizados actualmente para definir a presença e a gravidade da doença (1) bem como a história natural da DPOC (76), por outro porque está directamente relacionada com o algoritmo terapêutico. De facto, a terapêutica actual – broncodilatadores - tem por objectivo melhorar a função pulmonar e, portanto, esta deve ser monitorizada. O VEMS está ainda relacionado com o estado de saúde(77), exacerbações, mortalidade (78) e recurso aos cuidados de saúde, sendo que a célere progressão fisiológica, indicada pela alteração no VEMS, é não só preditiva da mortalidade, morbidade e da taxa de admissão hospitalar(79) mas também de biomarcadores plasmáticos distintos (80), o que sugere a existência de um fenótipo.

Para além disto, a espirometria permite identificar estágios precoces da DPOC, ainda com sintomas respiratórios ausentes, desta forma criando oportunidade de intervenção precoce.(81)

Contudo, os índices espirométricos explicam menos de 10 a 25% do impacto a nível dos sintomas, qualidade de vida e capacidade de exercício;(82–84) a correlação do VEMS com a qualidade de vida é fraca, e há estudos que demonstram que a relação VEMS e o número de agudizações não é linear, registando-se cerca de 40% dos doentes graves ou muito graves sem episódios de agudização, enquanto mais de 20% dos doentes moderados apresentam-nos.(85)

O VEMS é ainda utilizado na avaliação do efeito do tratamento. Neste contexto, verifica-se que a alteração do VEMS após o tratamento broncodilatador é pouco

preditivo na melhoria dos sintomas e capacidade de exercício em doentes com DPOC avançada,(86) enquanto vários agentes terapêuticos como a reabilitação melhoram os sintomas, sem modificar o VEMS.(87) Para além disto, mais de 50% dos doentes com DPOC apresentam reversibilidade broncodilatadora significativa; no entanto, esta resposta altera-se ao longo do tempo e não é preditora da progressão e resposta ao tratamento.(34)

Outro factor importante é o desempenho técnico da espirometria, sendo a duração da expiração o problema técnico mais comum. De facto, em virtude do padrão obstrutivo da DPOC com débito aéreo expiratório diminuído e prolongado, o CVF torna-se dependente da motivação e da capacidade de sustentar o ar por parte do doente. Consequentemente, o VEMS6 foi proposto como alternativa ao CVF. De facto, é uma medida reprodutível e aceitável na avaliação da obstrução do fluxo aéreo, pode prever o declínio da função pulmonar em adultos fumadores, e elimina um dos problemas técnicos mais comuns. Foi sugerido que a razão VEMS/VEMS6 poderia ser uma medida mais apropriada que VEMS/CVF; contudo, a VEMS/CVF continua a ser a medida globalmente aceite e adoptada na *guidelines* actuais.

A variação no valor de VEMS constitui uma prova da eficácia fisiológica; no entanto, não foi ainda estabelecido o limite de eficácia clínica. Foram sugeridos valores de MICD para o VEMS compreendidos entre 100-140 mL (88), e as *guidelines* da ATS e GOLD consideram um aumento absoluto do VEMS de 200mL e um aumento relativo de 12% acima do patamar para ser o limite de significância clínica de broncodilatação positiva.

ii. Volumes e Capacidades pulmonares

Em doentes com DPOC a perda de retracção elástica e desenvolvimento de limitação do débito aéreo condiciona não só um aprisionamento de ar com uma redução da capacidade inspiratória (CI), assim como diminui a reserva ventilatória e aumenta a sensação de esforço e dispneia. A hiperinsuflação pulmonar estática e o seu aumento durante o exercício (hiperinsuflação dinâmica) são medidas como elevações da capacidade pulmonar total (CPT), capacidade residual funcional (CRF), volume residual (VR) e como uma diminuição da capacidade inspiratória (CI), e está associada a limitações na capacidade funcional em doentes com DPOC.(89) A diminuição da capacidade inspiratória é um melhor preditor da tolerância ao exercício do que um valor reduzido de VEMS ou CVF,(90) e relaciona-se ainda com a melhoria na tolerância ao exercício e dispneia após administração de broncodilatadores inalados.(91) A hiperinsuflação pulmonar pode ser avaliada pela relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total (CI/CPT), que se correlaciona com a dispneia e tolerância ao exercício e pode ser usado como preditor da mortalidade na DPOC.(92)

A pletismografia continua a ser o *gold standard* para medir os volumes pulmonares. A avaliação baseada na espirometria é mais difícil de interpretar na ausência de medidas de volume obtidas por pletismografia, de forma a excluir distúrbio ventilatório restritivo. (93) De facto, a VEMS e VEMS/CVF podem não detectar alterações significativas na fisiologia pulmonar depois da broncodilatação porque o espirograma é realizado com volumes pulmonares baixos, onde os débitos aéreos estão diminuídos. (Fig. 4) Deste modo, a hiperinsuflação pulmonar e a sua redução em resposta ao broncodilatador são frequentemente não aparentes na espirometria.

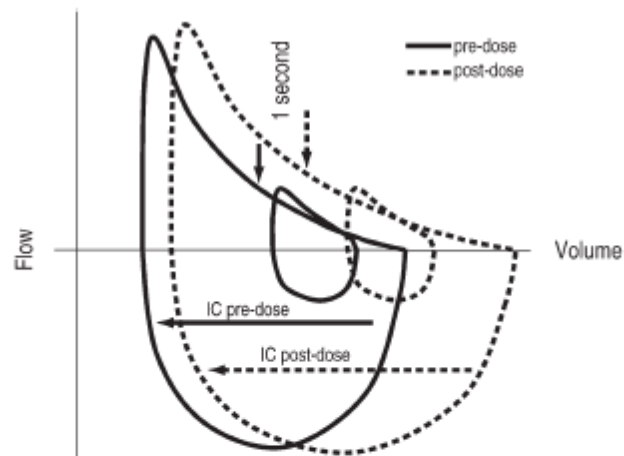


Figura 4: Curvas de débito aéreo antes e após broncodilatação em doente com DPOC. As curvas mais pequenas correspondem ao volume corrente; as maiores ao volume máximo. Ambas estão posicionadas em volumes pulmonares absolutos de forma a mostrar o deslocamento em direcção a volumes pulmonares mais baixos após broncodilatação. Os valores de VEMS (setas verticais no 1º segundo) aumentam, mas apenas 10% (ou seja, é um aumento não significativo). Contudo, a CI aumenta 23% (>0,5L). Desta forma, mesmo que os volumes absolutos não sejam medidos, o aumento de CI revela uma resposta broncodilatadora significativa.(51)

A reprodutibilidade da CRF, da CI e do VR em valores absolutos ainda não foi demonstrada, e a medida de CI isolada não é fiável e não reflecte de forma consistente alterações na CRF ou CPT. (93) A história natural da hiperinsuflação na DPOC é desconhecida e parece ser muito variável entre vários doentes com DPOC. (93) Por fim, não existe nenhuma classificação padronizada da gravidade da hiperinsuflação, nem um valor de MICD estabelecido. Na prática, valores de VR, CPT e CRF acima de 120-130% do valor previsto são considerados clinicamente relevantes. Contudo, ainda não foram validados.

Neste contexto, é ainda de salientar o fenótipo enfisematoso caracterizado por obstrução do débito aéreo, diminuição das trocas gasosas e hiperinsuflação. A coexistência destas características fisiológicas implicam a presença de enfisema; contudo, a imagiologia apresenta maior valor preditivo e, nessa medida, a fisiologia não tem actualmente tanto interesse. Não obstante, a fisiologia deve ser utilizada em combinação com a imagiologia, de forma a identificar subgrupos que de outra forma passariam despercebidos. Por exemplo, o enfisema pode ocorrer na ausência de obstrução aérea (94), mesmo quando a avaliação por imagiologia ou medidas de trocas gasosas indicam que é extenso.

iii. Hiperreactividade brônquica e reversibilidade broncodilatadora

A doença das pequenas vias aéreas é um componente importante da DPOC, contudo permanece assintomático até estadios avançados, sendo difícil de quantificar utilizando métodos fisiológicos.(95) A hiperreactividade brônquica é uma característica fenotípica que está presente em mais de metade dos doentes com DPOC, e está associada a um elevado declínio longitudinal na função pulmonar. A reversibilidade brônquica parece ser menos comum nos doentes com fenótipo predominantemente enfisematoso (96) e nalguns doentes é suficiente para satisfazer os critérios diagnósticos de asma. Contudo, não é uma característica fenotípica facilmente interpretável. Existe uma sobreposição significativa de um grupo de doentes com asma e reversibilidade reduzida, (97) e *vice-versa*: 25% de doentes com DPOC apresentam reversibilidade significativa e resposta clínica aos corticosteróides inalados.(98) Para além disso, ambas as características são altamente variáveis de doente para doente com DPOC, e também no mesmo doente, quando medido várias vezes ao longo do tempo, tendo assim

sensibilidade e especificidade limitadas na distinção entre DPOC e asma.(99) Além disso, a utilização da reversibilidade broncodilatadora mínima como critério de selecção de inclusão nos ensaios clínicos é controverso, uma vez que podem identificar doentes não representativos da maior parte da população com DPOC. (4) E, ainda, pode contribuir para uma aparente falta de resposta terapêutica no caso dos índices espirométricos serem escolhidos como medida primária dos *outcomes*.

Outro dado a destacar é o facto da hiperreactividade brônquica, que pode existir sem o diagnóstico clínico de asma, ser um preditor independente de DPOC em populações estudadas, assim como um indicador e risco de declínio excessivo da função pulmonar em doentes com DPOC ligeira.(1)

iv. Troca de gases e DLCO

A progressão da DPOC está associada ao agravamento das trocas gasosas, o que está tenuemente correlacionado com a gravidade da obstrução do débito aéreo. Este facto conduz a um grau variável de hipóxia e hipercapnia, tendo já sido relacionado com a mortalidade e admissão hospitalar por exacerbação.(100)

A insuficiência respiratória na DPOC é multifactorial, sendo causada sobretudo pelo desequilíbrio da relação ventilação-perfusão, motivado pela doença pulmonar intrínseca e hipoventilação alveolar secundária a enfisema, miopatia respiratória, (101) apneia obstrutiva do sono,(102,103) assim como pelas comorbilidades, como insuficiência cardíaca.(104) Terapia específica com oxigénio suplementar e suporte ventilatório (103) são de extrema importância nestes casos. Desta forma, testes da função pulmonar, gasometria, função muscular e estudos do sono são utilizados na prática clínica para obter o diagnóstico preciso.

A gasometria está recomendada em doentes com VEMS inferior a 50% do previsto e sintomas e/ou sinais de insuficiência respiratória ou insuficiência cardíaca direita. Nos restantes, a oximetria de pulso é suficiente.

A capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (DLCO) é frequentemente utilizada no diagnóstico diferencial de doentes com dispneia. É muito útil na avaliação de doentes com DPOC porque é o melhor teste funcional que representa a integridade do leito capilar no pulmão.(105) Concretamente, em doentes com DPOC, a DLCO correlaciona-se com o grau de enfisema na TC pulmonar.(106)

v. Capacidade de exercício

A reduzida capacidade de exercício é considerada uma consequência da obstrução do débito aéreo, primariamente devido à dificuldade ventilatória (hiperinsuflação dinâmica), mas também resulta das variações das trocas gasosas, diminuição do débito cardíaco, alteração a nível muscular e distúrbios nutricionais. Existem vários métodos (*6-Minute Walk Test*, *Shuttle Walk Test*, Bicicleta, Passadeira, *Accelerometer*) para determinar a capacidade de exercício ou a certos níveis de actividade. A importância da capacidade de exercício como característica independente é apoiada pela sua associação independente com a mortalidade.(122)

e. **Imagiologia/Alterações estruturais**

Enfisema, bronquite crónica e bronquiolite são as principais condições que envolvem a alteração estrutural na DPOC.

A radiografia do tórax fornece sinais que estão associados à presença de DPOC (15) mas, na maioria dos casos, não é diagnóstica. Contudo, é muito importante na exclusão de diagnósticos alternativos e/ou comorbilidades, como insuficiência cardíaca

ou cancro do pulmão, ambos comuns em fumadores, sendo, portanto, recomendada a sua exclusão na avaliação inicial da DPOC.

Em contrapartida, a tomografia computadorizada do tórax (TC) não é um dos exames de rotina recomendados na DPOC; no entanto, apresenta múltiplas vantagens em relação à radiografia convencional. Tem sido demonstrado que a gravidade do enfisema varia entre doentes com o mesmo estadio de DPOC (107), e ainda que a TC consegue detectar a doença mais precocemente que a obstrução do fluxo aéreo ou alterações na capacidade de difusão.(108) Para além disso, a TC é necessária no diagnóstico de enfisema com distribuição no lobo superior e referência para cirurgia de redução de volume pulmonar.(6,15)

A TC tornou-se um método de escolha na fenotipagem devido à sua capacidade de avaliar os componentes morfológicos predominantes da DPOC: doença das vias aéreas e enfisema.

Por um lado, funciona como um densitómetro que quantifica o enfisema *in vivo* através da medição do declínio da densidade do parênquima pulmonar em virtude da perda de tecido e hiperexpansão,(109) tendo sido aceite pelo *Blood Products Advisory Committee of the US Food and Drug Administration* como um *outcome* válido nos ensaios de terapêutica potencialmente modificável do enfisema. Por outro, permite a morfometria das vias aéreas, avaliando as alterações na parede e dimensões do lúmen resultantes da inflamação e da remodelação. Estas duas medidas apresentam uma relação inversa tendo sido usadas objectivamente para classificar um indivíduo como tendo um fenótipo predominantemente enfisematoso ou das vias aéreas.(110) Embora seja uma abordagem potencialmente válida de classificação dicotómica, apresenta algumas limitações condicionadas pelos efeitos do grau de inspiração, uma vez que o aumento do volume pulmonar implica diminuição da densidade pulmonar e aumento da

distensão das vias aéreas. Isto provocará um aumento dos índices enfisematosos, enquanto, simultaneamente, reduzirá índices como a percentagem de parede das vias aéreas. Consequentemente, este método exige aperfeiçoamento. Para além disto, a avaliação isolada da gravidade é insuficiente na fenotipagem: é importante a caracterização da distribuição e subtipo patológico de enfisema e a avaliação das vias aéreas deveria incluir quantificação e descrição das bronquiectasias, se presentes. De facto, as bronquiectasias foram registadas em 30-50% dos casos, tendo a sua presença sido relacionada com exacerbações mais graves, colonização bacteriana das vias aéreas inferiores, níveis elevados de marcadores inflamatórios na expectoração e declínio da VEMS.(63) Para além disto, verifica-se alguma incoerência: embora a avaliação do enfisema na TC se correlacione com a histologia, estudos que avaliam a sua relação com a limitação do fluxo aéreo, valores dos gases arteriais e outros parâmetros de volumes pulmonares têm revelado resultados inconsistentes. No entanto, estudos mais recentes relacionaram o enfisema medido por TC com a função pulmonar e encontraram um baixo nível de função pulmonar, incluindo a DLCO, em doentes com grau elevado de enfisema.(111)

f. Inflamação local e sistémica

A patogénese da DPOC inclui três mecanismos fundamentais – inflamação, desequilíbrio protease/antiprotease e stress oxidativo.

A inflamação é a característica central da DPOC, fazendo parte da definição e persiste mesmo após a remoção do factor precipitante.

Os marcadores locais da inflamação relacionam-se com a gravidade e progressão da doença: células inflamatórias, como neutrófilos, linfócitos CD8+ e mediadores inflamatórios (IL-6 e IL-8), relacionam-se com a obstrução do débito aéreo.(112–115)

IL-6 e IL-8 relacionam-se com o declínio de VEMS (114) e progressão do enfisema (116), respectivamente. A presença de eosinófilos na expectoração está associada a hiperreactividade das vias aéreas (117), à presença de enfisema detectado por TC e é preditivo da resposta a corticosteróides inalados, tendo-se registado que 38% dos doentes com DPOC apresentavam eosinofilia na expectoração e estavam associados de forma directa à resposta terapêutica a corticosteróides. (118) Este facto sugere uma característica que pode ser usada para identificar um fenótipo distinto. Para além disto, um estudo comparativo do tratamento com corticosteróides em doentes com DPOC segundo as *guidelines* actuais ou segundo a concentração de eosinófilos na expectoração, revelou uma redução significativa das exacerbações durante um ano naqueles que tomaram corticosteróides de acordo com o perfil de inflamação eosinófila.(119) A medição de FeNO é uma importante característica fenotípica uma vez que reflecte o grau de inflamação eosinofílica nas vias aéreas e prevê a resposta à terapia corticosteróide inalada.(120) Outros marcadores de inflamação na expectoração associados a enfisema são a metaloproteinase da matriz (MMP) 9 e a razão entre MMP-9 e o inibidor de MMP-1.(121) De igual forma, o desequilíbrio entre protease e antiprotease foi relacionado com a limitação do débito aéreo,(122) assim como o stress oxidativo nos pulmões de doentes com DPOC foi relacionado com hipersecreção de muco, proteólise e inflamação pulmonar.(123)

A presença de inflamação sistémica observada na DPOC (assim como noutras doenças crónicas e durante o envelhecimento natural) está a ser considerada, de forma crescente, um importante factor de risco e fenótipo distinto.

A Proteína C Reactiva (PCR) relaciona-se com vários parâmetros clinicamente relevantes na DPOC, nomeadamente o VEMS, o estado de saúde, a prova da marcha dos 6 minutos e PaO₂, os distúrbios cardiovasculares e a mortalidade(124–127), tendo

sido considerada um preditor independente de hospitalizações e mortes por DPOC.(128) Contudo, num estudo coorte prospectivo em doentes com DPOC moderada ou grave, seguidos durante cerca de 36 meses, verificou-se que a PCR não estava significativamente relacionada com a sobrevivência.(129) Quer a PCR, associada a sintomas,(130) quer o fibrinogénio (131) podem ser úteis no diagnóstico de exacerbações.

A tecnologia de *microarray* permite a análise de várias variáveis no mesmo estudo, tendo sido encontrado um conjunto de 24 tipos de biomarcadores, de entre 143 analisados (quimiotáticos, de inflamação, de destruição tecidual, de reparação), correlacionados com VEMS, 6MWD, DLCO, índice BODE, e número de exacerbações.(132)

g. Efeitos sistémicos/comorbilidades

Os doentes com DPOC apresentam frequentemente comorbilidades, que se desenvolvem em virtude da inflamação sistémica. No entanto, embora a conduta adequada perante a DPOC deva ter em conta o seu carácter multicomponente,(133) as comorbilidades podem ser consideradas manifestações da DPOC ou *vice-versa*.(134) (Fig. 5) O envelhecimento, enquanto causador de diminuição progressiva e generalizada da função e de amplificação da resposta inflamatória, aumenta o risco de doença, sendo possivelmente outro processo responsável pelos efeitos locais da DPOC e suas comorbilidades. Seguem-se os componentes extra-pulmonares da DPOC, que poderão ter impacto no *outcome* dos doentes com DPOC.

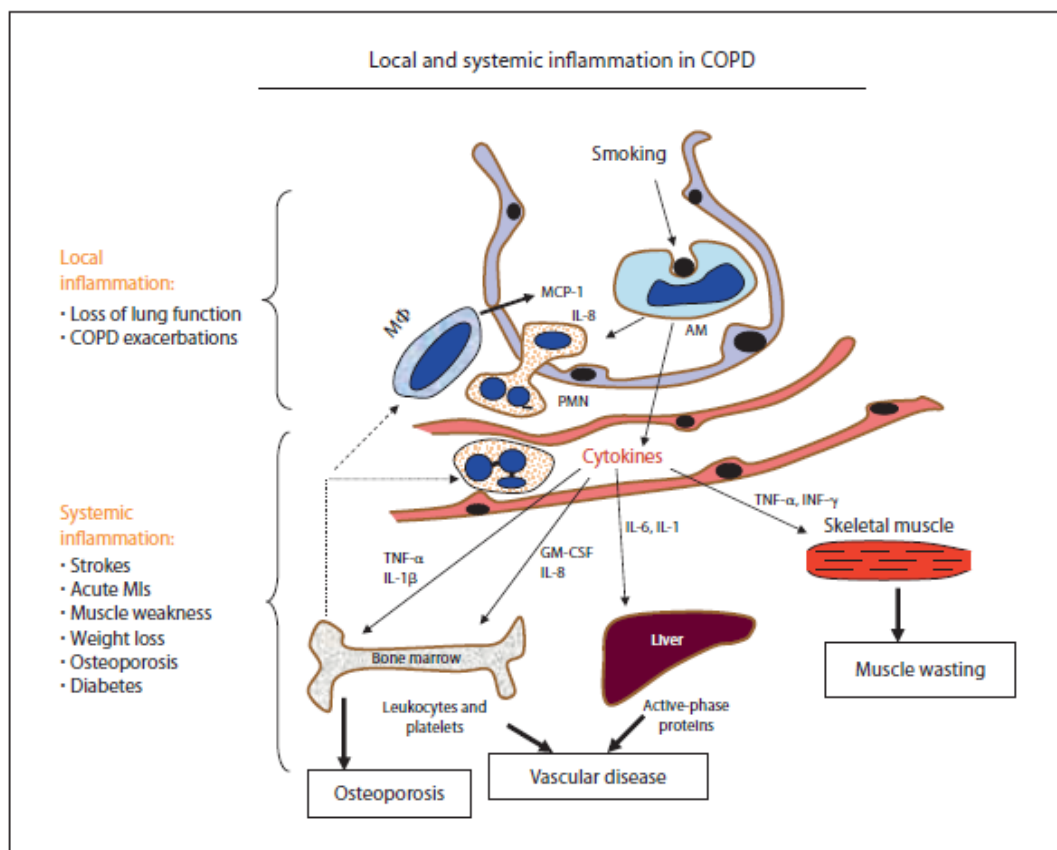


Figura 5: Impacto da inflamação pulmonar em sistemas à distância. Os mediadores inflamatórios gerados no pulmão de um doente com DPOC sofrem translocação para a circulação e activam o fígado, que liberta proteínas de fase aguda, e a medula óssea, que liberta leucócitos e plaquetas. Em conjunto, estas proteínas efectoras e células circulantes promovem doença vascular e podem precipitar eventos vasculares agudos (AVC e síndrome coronário agudo). Mediadores circulantes, como por exemplo o TNF- α , também estimula a actividade osteoclástica resultando em osteopenia e osteoporose. O TNF- α e o IFN- γ circulantes afectam o músculo-esquelético e tecido adiposo, causando resistência à insulina e caquexia. A inflamação sistémica também potencia a inflamação pulmonar, provendo o recrutamento de células imunes para o tecido pulmonar. M ϕ = monócitos; AM = macrófago alveolar; PMN = leucócitos polimorfonucleares; MIs = enfarte do miocárdio.

i. Estado nutricional e perda ponderal

Os distúrbios nutricionais, incluindo alterações na ingestão calórica, ritmo metabólico basal, metabolismo intermediário e composição corporal, são comuns na DPOC.(135) A perda ponderal é particularmente prevalente em cerca de metade dos doentes com DPOC grave e insuficiência respiratória crónica,(136) mas também afecta, até 25%, doentes com DPOC ligeira a moderada. (137) A perda de massa muscular constitui a causa principal de perda ponderal, com a massa gorda a contribuir em menor escala.(135) A caquexia e a perda ponderal estão associadas a pobre capacidade funcional, diminuição do estado de saúde e aumento da mortalidade.(134) Caquexia em doentes com DPOC é um factor de risco independente para a morbilidade como, por exemplo, vulnerabilidade a exacerbações e mortalidade. O *Copenhagen City Heart Study* demonstrou que a mortalidade era 2.2 vezes superior em doentes com DPOC com VEMS<50% do previsto e IMC<20 Kg/m², comparativamente com aqueles com IMC entre 20 e 25 Kg/m².(138) A perda de massa muscular e função resulta em menor capacidade de exercício, astenia e dispneia que compromete a boa condição cardíaca, gerando-se uma ciclo vicioso que poderá conduzir eventualmente a debilidade generalizada e imobilidade.

Admite-se que estas alterações não tenham como mecanismo subjacente a diminuição da ingestão calórica, uma vez que não é uma característica geralmente presente em doentes com DPOC, registando-se apenas durante episódios de exacerbação da doença. De facto, atribui-se antes ao metabolismo acelerado que, por sua vez, se deve a vários mecanismos: aumento do trabalho respiratório, *status* hormonal, inflamação sistémica e/ou hipóxia tecidual. Factores de crescimento, como a hormona de crescimento e a *insulin like growth factor-1*, e esteróides anabólicos, como

a testosterona, promovem a síntese proteica enquanto glucocorticóides e catecolaminas favorecem o catabolismo. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-2, IL-6 e, sobretudo, o IFN- γ e TNF- α (Fig.5), diminuem a síntese proteica e/ou estimulam a proteólise das cadeias pesadas da miosina. Para além disto, os processos inflamatórios e oxidativos subjacentes a nível do pulmão e a resposta pró-inflamatória sistémica desloca o balanço hormonal no sentido do catabolismo, especialmente em estadios graves (FEV<30%). O estado pró-inflamatório sistémico reduz os níveis de testosterona e aumenta os níveis de catecolaminas. Para além disso, os doentes com DPOC tomam glucocorticóides inalados ou sistémicos, o que poderá contribuir para um estado catabólico.(134)

ii. Disfunção do músculo esquelético (respiratório e periférico)

A disfunção do músculo-esquelético é comum em doentes com DPOC e é caracterizado por alterações anatómicas específicas (composição do tipo de fibra, atrofia) e alterações funcionais (diminuição de força e resistência), o que contribui significativamente para uma capacidade de exercício limitada e diminuição da qualidade de vida.(135) O músculo esquelético em doentes com DPOC revela apoptose e stress oxidativo aumentados, e infiltração de células inflamatórias, sugerindo que o processo inflamatório desempenha um papel nas alterações fisiológicas do músculo esquelético. É ainda possível postular que a resposta inflamatória sistémica associada à inflamação pulmonar da DPOC contribuam para a inflamação local no músculo-esquelético. Estas alterações são potenciadas por alterações hormonais, uso de corticosteróides e nutrição pobre. Determinados grupos de doentes com DPOC com elevado gasto de energia em repouso e reduzida massa muscular apresentam uma resposta inflamatória sistémica

mais intensa (elevação de PCR e da *Lipopolysaccharide-binding protein* - LBP) e fraca resposta à suplementação nutricional. (134)

iii. Osteoporose

A prevalência de osteopenia e osteoporose está aumentada em doentes com DPOC, 60 e 10%, respectivamente, no homem, e 76 e 33%, respectivamente, na mulher. Para além disso, o risco de osteoporose aumenta 2,1 vezes na DPOC moderada e 2,4 vezes na DPOC grave.(134) Neste contexto, a osteoporose apresenta múltiplas causas: malnutrição, sedentarismo, tabagismo, tratamento com corticosteróides e inflamação sistémica,(134) estando invariavelmente presente em doentes com baixo IMC e baixo FFMI (*Fat free mass index*).(139)

A osteoporose em doentes com DPOC não só predispõe a fracturas vertebrais dolorosas, mas também tem impacto na função pulmonar, uma vez que há alteração da configuração da parede torácica. Estima-se que cada fractura vertebral corresponda a uma diminuição de 7% na capacidade vital.(134)

O mecanismo subjacente mais aceite associa a osteopenia em doentes com DPOC a níveis elevados de TNF- α e IL-1 circulante. Os macrófagos no osso podem diferenciar-se em osteoclastos na presença de células do estroma da medula óssea, que libertam mediadores, como o ligando RANK, que é um membro da superfamília TNF- α .(134)

iv. Problemas cardiovasculares

Os eventos cardiovasculares são uma causa predominante de hospitalizações (aproximadamente, 50% de todas as hospitalizações), a segunda causa de morte em doentes com DPOC ligeira a moderada, e são responsáveis por 20-25%,(134) nalguns

estudos mais de metade,(140) de todas as mortes em doentes com DPOC. Para além disto, a função pulmonar é preditora da mortalidade.(140) O *Lung Health Study* descreve que uma redução de 10% na função pulmonar em doentes com DPOC está associada a um aumento de aproximadamente 30% do risco de morte por doenças cardiovasculares, que incluem arritmias, insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio, e doenças cardiopulmonares, como doença tromboembólica (risco aumentado de embolia pulmonar e trombose venosa profunda) e morte súbita.(134) Outros estudos indicam que o valor de VEMS é um factor de risco importante na mortalidade cardiovascular, independentemente de outros factores de risco estabelecidos (tabagismo, colesterol total, hipertensão arterial). (Fig.6) (134)

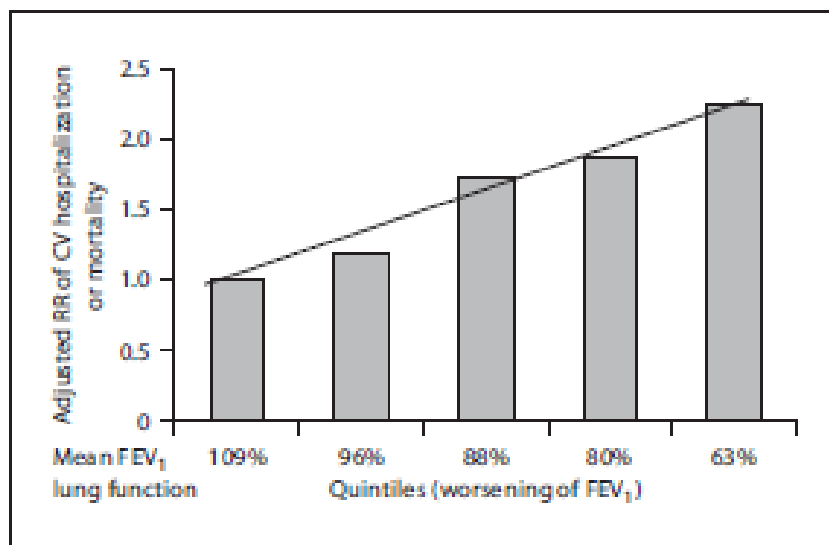


Figura 6: Relação entre a função pulmonar (VEMS) e o risco de mortalidade ou hospitalização de causa cardiovascular. Estes dados resultam de 1861 participantes adultos no estudo epidemiológico de seguimento *National Health na Nutrition Examination Survey (NHANES)* que não morreram nos primeiros 3 anos de pesquisa (n=145). O gráfico ilustra o risco relativo (RR) da mortalidade ou hospitalização cardiovascular (CV) ajustado ao *score* de risco Framingham, idade, hábitos tabágicos, género, diabetes, pressão arterial, IMC e raça contra o valor de VEMS. Com a redução progressiva de VEMS o risco relativo de mortalidade ou hospitalização cardiovascular aumenta significativamente ($p < 0,001$). (134)

Vários estudos demonstraram disfunção endotelial em doentes com DPOC. Os mecanismos subjacentes a estas alterações não são claros. O fumo de tabaco é um factor de risco partilhado entre a DPOC e doenças cardiovasculares. Contudo, é possível que outros factores aumentem ainda mais o risco cardiovascular em doentes com DPOC. A este respeito, muitos autores concordam que a inflamação sistémica, de baixo grau mas persistente, que ocorre na DPOC poderá contribuir significativamente para a biopatologia das alterações cardiovasculares na DPOC. (Fig.7) (134,135)

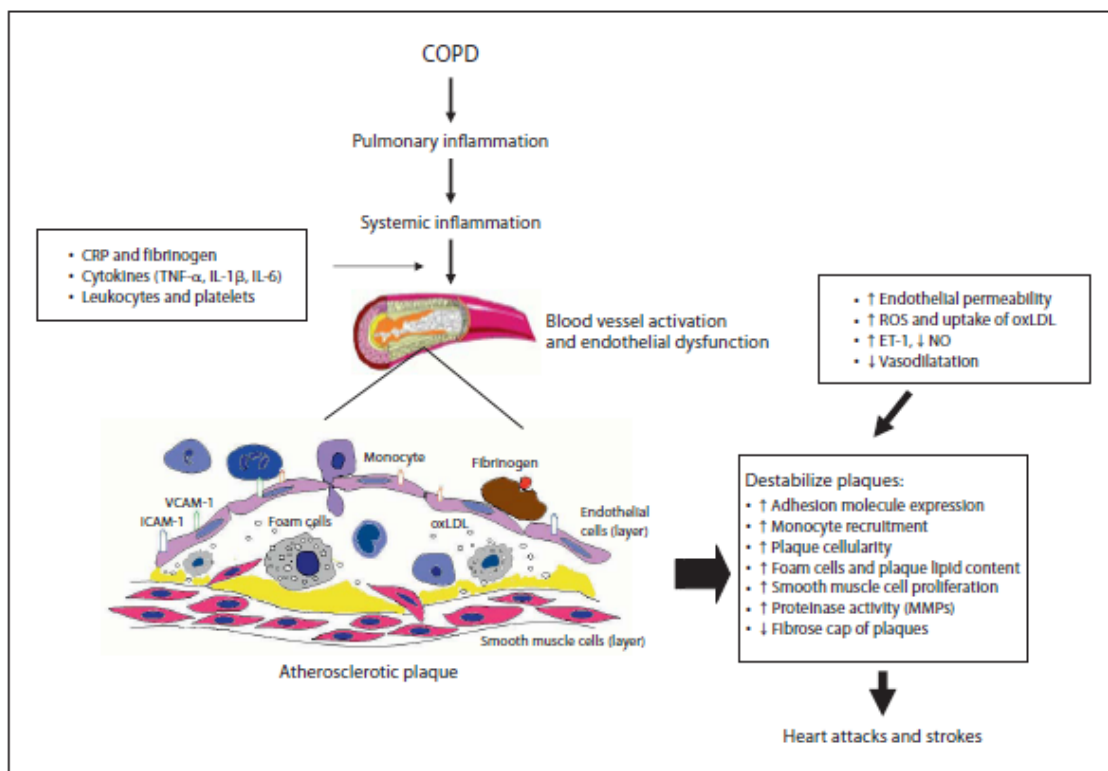


Figura 7: Impacto da DPOC nos vasos sanguíneos. Os mediadores circulantes como a IL-6 induzem a libertação da PCR e fibrinogénio pelo fígado; a IL-6 e o GM-CSF estimulam a medula óssea a libertar leucócitos e plaquetas; TNF- α e IL-1 β activam o endotélio vascular e os ICAM-1 e VCAM-1 endoteliais, promovendo, assim, o recrutamento de monócitos para os vasos sanguíneos. A activação das células endoteliais também aumentam a permeabilidade endotelial, promovendo a captação de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (oxLDL) para os vasos sanguíneos e a libertação de endotelina-1 (ET-1), e diminuindo a disponibilidade de óxido nítrico (NO). Em conjunto, estas alterações nos vasos sanguíneos causam disfunção endotelial e promovem vulnerabilidade à ruptura das placas ateroscleróticas, duas condições que conduzem síndromes coronárias agudas. MMP – Matriz Metaloproteinase. (134)

Embora a DPOC aumente o risco de doença cardiovascular duas a três vezes,(127) num ensaio clínico verificou-se que os parâmetros ecocardiográficos entre doentes com e sem DPOC eram semelhantes.(141)

Foi ainda descrita a associação significativa entre diferentes patologias cardíacas e uma maior frequência de exacerbações. (142) No entanto, ainda não é claro se são as exacerbações que despoletam as manifestações cardiovasculares através de diversos mecanismos (inflamação sistémica, hipoxémia, disfunção endotelial), ou se são os próprios eventos cardiovasculares (fibrilação ventricular, isquémia miocárdica) que mimetizam uma agudização de difícil diagnóstico diferencial, devido à pouca especificidade dos sintomas, por exemplo.

v. Cancro

Têm-se verificado que a DPOC é um factor de risco independente para o cancro do pulmão e que os fumadores que desenvolvem DPOC apresentam maior risco para cancro de pulmão comparativamente aos fumadores sem DPOC.(143) A inflamação crónica poderá desempenhar um papel importante na patogénese do cancro do pulmão, através da activação de pró-oncogenes e inibição de oncogenes supressores, inibindo a apoptose e induzindo a transformação celular. O risco de desenvolver cancro do pulmão em doentes com DPOC permanece elevado durante anos após cessação tabágica.(144)

vi. Depressão

A depressão é mais prevalente em doentes com DPOC do que nos controlos, piora com o agravamento da dispneia e cansaço, diminui a capacidade funcional e de exercício e está associado a pior qualidade de vida e estado de saúde.

Um estudo recente revelou que os exacerbadores frequentes apresentam *scores* mais elevados de depressão do que os exacerbadores pouco frequentes.(145)

vii. Anemia

A anemia representa outra comorbilidade que está associada a níveis mais elevados de dispneia, menor distância no 6MWD e maior utilização dos serviços de saúde.(146)

h. Outras

i. Idade, sexo, etnia, tabagismo

Certos aspectos como a exposição ambiental e hábitos tabágicos, a idade, o sexo e a etnia podem ter um impacto significativo na apresentação clínica e progressão da doença.

O fumo do tabaco representa o factor de risco mais importante no desenvolvimento da DPOC.(15) Os doentes com DPOC que continuam a fumar têm um declínio mais rápido do FEV1 e apresentam maior risco de desenvolver cancro do pulmão,(147) para além de que os fumadores apresentam níveis de inflamação sistémica (expressas pelos níveis de PCR) superiores quando comparados com ex-fumadores,(126) e têm maior risco de admissão hospitalar.(148) Em contrapartida, a DPOC em não fumadores também tem peso nos cuidados de saúde e pode apresentar características fenotípicas diferentes.(149)

O aumento da idade condiciona uma deterioração da função pulmonar, um aumento da prevalência da DPOC e um acréscimo relativo de enfisema.(76) As semelhanças entre o envelhecimento e a DPOC sugerem uma causa comum e, se a diferença entre envelhecimento e doença é meramente relativa ao grau de progressão, isto pode indicar potenciais alvos moleculares no tratamento.(150)

As diferenças fenotípicas entre os sexos são claras, quer do ponto de vista da sintomatologia, quer da intervenção terapêutica. De facto, o sexo feminino está associado a pior qualidade de vida, a maiores níveis de depressão e ansiedade, e ainda a maior susceptibilidade aos efeitos tóxicos do tabaco. Para além disso, podem ainda diferir na extensão e distribuição das alterações das vias aéreas e enfisema, sendo este último mais predominante no sexo masculino. (151)

4. FENÓTIPOS CLÍNICOS DA DPOC

Actualmente o desafio na área da DPOC centra-se na determinação dos diferentes fenótipos, que representam as patologias distintas ou as características particulares que compõe a síndrome DPOC.

As tentativas de fenotipagem demonstraram que a abordagem multidimensional que é frequentemente adoptada na caracterização pode ser responsável pela sobreposição fenótipos que são difíceis de diferenciar. Desta forma, vários estudos adoptaram técnicas estatísticas multivariadas. Um exemplo é o *clustering*, em que variáveis diferentes mas correlacionadas, pertencentes às dimensões acima mencionadas, estão acopladas em grupos conceptualmente significativos e estatisticamente independentes. Outro é o *factor analysis* que procura reduzir o número de variáveis necessárias à caracterização, agrupando-as num conjunto de factores menor. Estes dois métodos estatísticos devem ser utilizados em associação, usando o *factor analysis* para identificar as variáveis chave e assim incorporá-las no *clustering* para delinear grupos de doentes relacionados. Os fenótipos identificados devem ser validados através da demonstração da reprodutibilidade dos grupos usando diferentes

modelos estatísticos,(49) e da comparabilidade dos grupos identificados em diferentes estudos.(3,49)

Na tabela 2 apresenta-se alguns estudos que identificaram diversos fenótipos clínicos da DPOC. Estes estudos partem de populações heterogêneas, utilizando metodologias diferentes para analisar variáveis diferentes das dimensões acima explicitadas. Contudo, todos alcançam conclusões semelhantes. A maioria distingue 3 a 5 padrões de expressão clínica (fenótipos) diferentes.

Tabela 2: Estudos que identificaram fenótipos clínicos

Autor e ano	População	Características	Método	Resultados
Casanova, 2005 (92)	689 doentes com DPOC seguidos durante 34 meses.	CI/CPT	Análise da sobrevivência segundo a hiperinsuflação	Define a relevância do fenótipo enfisematoso-hiperinsuflado
Wardlaw, 2005 (3)	49 doentes: 27 com asma, 22 com DPOC	Idade, sexo, VEMS/CVF, eosinofilia na expectoração, reversibilidade da obstrução, IgE soro	<i>Clustering</i> (medida <i>Z-score</i> , método Ward)	Define 4 fenótipos: 1. DPOC 2. Misto DPOC-asma 3. Asma com níveis elevados de eosinófilos na expectoração e IgE 4. Asma com baixo níveis de eosinófilos e IgE
.Kitagushi e Fijimoto,	172 doentes com DPOC estável	TC, reversibilidade brônquica (%), eosinofilia periférica e na		Definição de 3 fenótipos: 1. A - ausência de enfisema ou enfisema pouco extenso, com ou sem espessamento

2006 (152)		expectoração, sintomas respiratórios		da parede brônquica 2. E - enfisema sem espessamento da parede brônquica 3. M - enfisema com espessamento da parede brônquica
Makita, 2007 (107)	274 doentes com DPOC estável	TC IMC Qualidade de vida		Definição de 3 grupos segundo a gravidade do enfisema
Marsh, 2008 (41)	469 doentes > 50 anos		Espirometria TC torácico Questionários	Classificação proporcional de 16 fenótipos distintos
Pistolesi, 2008 (153)	322 doentes com DPOC (grupo de trabalho) e 93 (grupo de validação)	Expectoração (volume e aspecto) TC (parênquima e via aérea) Ruídos pulmonares VEMS/CVF	Escala multidimensional <i>Clustering</i>	Define 2 fenótipos: 1. Enfisema 2. Bronquite crónica
Weatheral 1, 2009 (49)	Amostra populaciona l aleatória, 175 indivíduos entre os 25 e 75 anos	Idade, VEMS e VEMS/CVF, reversibilidade (%), FRC, DLCO, FeNO, IgE, carga tabágica	Questionários, TC torácica, espirometria, FeNO, análise sanguínea. <i>Clustering</i>	Define 5 fenótipos: 1. Síndrome misto: Obstrução do débito aéreo grave a marcadamente variável com características de asma, bronquite crónica e enfisema 2. Enfisema 3. Asma atópica com

				<p>FeNO elevado (indicador de inflamação eosinofílica das vias aéreas)</p> <p>4. Obstrução do débito aéreo ligeiro, sem outras características fenotípicas dominantes</p> <p>5. Obstrução do débito aéreo e produção de expectoração sem elevação de FeNO (Bronquite crónica em não fumadores)</p>
Burgel, 2010 (154)	322 doentes com DPOC	Idade, carga tabágica, IMC, dispneia, estado de saúde, ansiedade /depressão, exacerbações, VEMS	Análise de componente principal. <i>Clustering (Euclidean distance, Ward's method)</i> .	<p>Define 4 fenótipos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jovem, doença grave, magro 2. Jovem, doença moderada 3. Idoso, doença ligeira, excesso de peso 4. Idoso, doença moderada, excesso de peso
Cho, 2010 (155)	308 doentes com enfisema grave	VEMS, resposta broncodilatadora (%), TC (medida quantitativa do enfisema e parede brônquica)	Análise factorial e <i>clustering</i>	<p>Define 4 fenótipos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfisema (predominante) 2. Presença de resposta broncodilatadora, com VEMS elevado 3. Discordante, com VEMS baixo, apesar de enfisema

				menos grave
Hurst, 2010 (73)	2138 doentes com DPOC	CVF, frequência das exacerbações, refluxo gastroesofágico, qualidade de vida	Estudo da frequência e associação das agudizações	Definição das características do fenótipo agudizador da DPOC
Jo, 2010 (156)	191 doentes 60 anos com obstrução ou sintomas respiratórios	Idade, reversibilidade (%), VEMS	Análise factorial. <i>Clustering</i> .	Definição de 3 fenótipos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Obstrução moderada a grave e reversibilidade broncodilatadora 2. Obstrução moderada sem reversibilidade broncodilatadora 3. Obstrução grave sem reversibilidade broncodilatadora
García-Aymerich, 2011(11)	342 doentes DPOC hospitalizados pela 1ª vez por exacerbação	Gravidade dos sintomas respiratórios, comorbilidades, inflamação sistémica	Sintomas, espirometria, qualidade de vida, capacidade de exercício, estado nutricional, biomarcadores, TC torácica, ecocardiografia	Definição de 3 fenótipos: <ol style="list-style-type: none"> 1. DPOC grave 2. DPOC moderada 3. DPOC sistémica

5. TENDÊNCIAS FUTURAS

A DPOC é uma doença complexa que apresenta diferenças na sua expressão clínica, o que corrobora a existência de diferentes mecanismos subjacentes em doentes diferentes.

A biologia humana, utilizada tradicionalmente na investigação biomédica, foi fundamental, tendo evoluído progressivamente do estudo de todo o corpo humano (anatomia), para o órgão (fisiologia), uma célula isolada (biologia celular) e, mais recentemente, moléculas e genes (biologia molecular). Contudo, um inventário detalhado de genes, proteínas e metabolitos revela-se claramente insuficiente para compreender a complexidade inerente da DPOC. De facto, a maioria das funções celulares (e as suas perturbações no estado de doença) são realizadas por uma rede complexa de genes, proteínas e metabolitos que se relacionam através de interacções bioquímicas e físicas. Desta forma, a aplicação da ciência em rede (*network science*) à biologia humana começou a produzir resultados interessantes.(157) Por um lado, a descrição da *diseasome*, resultante da *Human Disease Network* e da *Disease Gene Network*, é um exemplo paradigmático na medida em que oferece, pela primeira vez, uma plataforma para explorar todas as associações entre fenótipos e genes conhecidos. Por outro lado, a biologia humana varia ao longo do tempo (por exemplo, na transição do estado de saúde para doença ou durante a resposta da doença a uma terapêutica específica) e, portanto, uma representação gráfica, contínua e dinâmica é necessária. A *Phenotypic Disease Network* (158) é a primeira tentativa nesta direcção, na medida em que demonstra que: doentes desenvolvem doenças que estão em localizações próximas na rede daquelas que já tiveram, a evolução da doença ao longo das ligações da rede varia consoante a idade e etnia, e doentes diagnosticados com doenças com muitas ligações tendem a morrer mais cedo comparativamente com doenças com menor número de ligações.

Loscalzo (159) foi pioneiro na utilização da ciência em rede e sistemas complexos para definir e compreender melhor o que são fenótipos realmente e, eventualmente, aproximar-se de uma nova classificação. Partindo do pressuposto que o fenótipo/doença

resulta da interação dinâmica entre genótipo e ambiente, Loscalzo sugere que é importante considerar dois tipos diferentes de genes modificadores de doença: (1) as mutações e polimorfismos primariamente localizados e que caracterizam aquele fenótipo/doença em particular e (2) genes (ou rede de genes) cujas acções reflectem respostas genéricas ao stress dos organismos, provocados pela mutação principal e/ou exposições ambientais. Estas respostas genéricas (que podem ir desde inflamação, trombose, hemorragia, fibrose, resposta imunitária, proliferação, apoptose/necrose) constituem o novo conceito de endótipo/fenótipo intermediário, ou seja, é um subtipo de uma condição, definido por um mecanismo funcional ou biopatológico.(160) Este termo é distinto de fenótipo, na medida em que este não implica um mecanismo inerente.

A relevância desta análise em rede baseada em sistemas, no contexto de definição de fenótipos clínicos, prende-se com a possibilidade da identificação do(s) determinante(s) que influenciam a comportamento da rede e a manifestação da doença, a compreensão dos mecanismos da doença e potenciais alvos terapêuticos e quantificar as relações que se estabelecem entre genoma e exposições ambientais que definem cada condição clínica. (159)

Neste contexto, continua a estar previsto que doentes com um endótipo específico de DPOC podem pertencer ao mesmo grupo fenotípico, mas isto será mais fácil de provar recorrendo à proteómica (Fig. 8). (160)

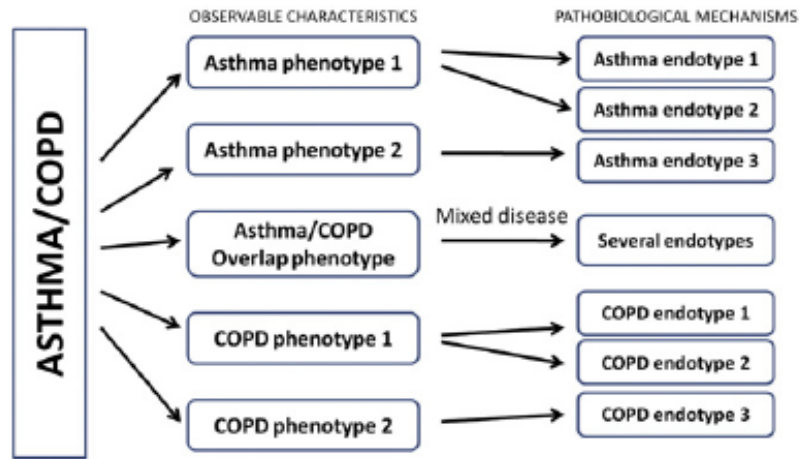


Figura 8: Representação simplificada da natureza complexa da expressão clínica e mecanismos da doença na asma e DPOC. Ambas são constituídas por múltiplos fenótipos e compreendem diferentes mecanismos da doença (endótipos), que não estão contemplados nos estudos de proteómica da asma e DPOC. A proteómica actual terá, contudo, a capacidade de identificar mecanismo comuns nos diferentes tipos de asma e DPOC. (160)

De facto, embora vários estudos de genómica (161) tenham sido realizados nesta área, identificando vários processos e *loci* com interesse específico, são os produtos resultantes da translação – as proteínas – que em última análise dirigem as funções celulares. Desta forma, a determinação das diferenças proteómicas, ou seja, destas moléculas funcionais, e alterações induzidas pela progressão da doença, gravidade e tratamentos, será de grande valor. Admite-se que os estudos de proteómica serão capazes de fornecer informação relativa a mecanismos dos endótipos da doença, o que permitirá estabelecer biomarcadores da doença, de forma a diferenciar eficientemente os doentes e assim determinar o tratamento individual adequado.(160)

Um dos objectivos futuros será, partindo dos grupos fenotípicos definidos, criar regras robustas (*robust allocation rules*) que permitam o diagnóstico na prática clínica.

A regra ideal teria de ser de fácil aplicação, utilizando apenas variáveis que fossem possíveis colher na prática clínica e, concomitantemente, conseguissem prever de forma exata o fenótipo de um doente em particular. A dificuldade inerente a esta abordagem é ilustrada pelo estudo de Garcia-Aymerich *et al.*(11): embora seja possível alocar 80% dos doentes a *clusters*/grupos fenotípicos usando 10 das 224 variáveis medidas, nem todas as 10 medidas estarão disponíveis na prática clínica dos cuidados primários

Discussão

1. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

A definição actual da DPOC baseada somente no VEMS é imprecisa, com sobreposição de fenótipos, resultando em dificuldades em diferenciar os diferentes subtipos. De facto, o VEMS mede apenas um aspecto da doença e não é preditivo do progresso da doença, especialmente na doença recente.(56,162) Doentes com valores de VEMS semelhantes apresentam patologias subjacentes diferentes. Isto conduziu a incertezas consideráveis na abordagem diagnóstica, terapêutica e prognóstica.

A abordagem tradicional consiste na apresentação da sobreposição de fenótipos no formato de diagrama de Venn (8). Contudo, este clássico diagrama e as subsequentes representações gráficas revelaram-se limitadas quer quanto à utilidade clínica, quer quanto à clarificação da patogénese e eventual definição da resposta ao tratamento.(41) Por exemplo, a obstrução do fluxo aéreo reversível é uma característica da asma; no entanto, está presente num número substancial de doentes com DPOC.(34) Reciprocamente, a obstrução irreversível do fluxo aéreo é uma característica que define DPOC, mas está comumente presente em doentes com asma grave de longa duração, que apresentam uma perda acelerada da função pulmonar.(26) De facto, a classificação

de doentes como tendo asma ou DPOC pode variar de dia para dia quando baseada nos critérios diagnósticos estabelecidos, devido à sobreposição e à variabilidade inerente na resposta broncodilatadora.(34) A situação é semelhante quando se considera a sintomatologia. A título de exemplo, muitos doentes com asma apresentam produção crónica de expectoração, consistente com a definição de bronquite crónica. Para além disso, na DPOC a gravidade do enfisema varia bastante em doentes com o mesmo grau de obstrução do débito aéreo, e os sintomas de bronquite crónica são igualmente distribuídos, independentemente da gravidade do enfisema.(107) Deste modo, a classificação actual de doenças obstrutivas das vias aéreas não engloba as várias doenças que compõem a DPOC e a asma (Fig. 9).

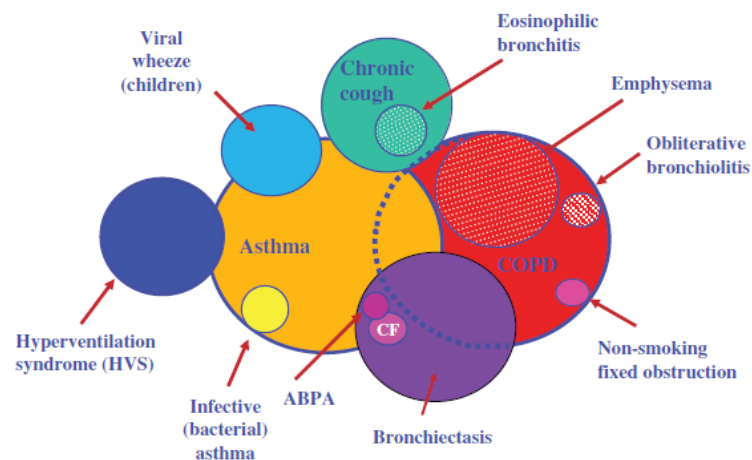


Figura 9: Diagrama que ilustra a sobreposição de síndromes caracterizadas por disfunção da via aérea. Por exemplo a asma inclui alguns, mas não todas as crianças com sibilos de etiologia viral; doentes com tosse, como sintoma predominante, com hábitos tabágicos importantes e obstrução do débito aéreo irreversível (DPOC), que apresentam características, como resposta a esteróides, inflamação eosinofílica e reversibilidade marcada, mais associadas ao fenótipo asmático; e doentes com bronquiectasias alguns dos quais apresentarão aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e fibrose quística (CF). A extensão da sobreposição corresponde à proporção de doentes que apresentam características de outras síndromes. (3)

Sintomas Respiratórios

A dispneia é a queixa mais frequente no que toca à procura de atenção médica, caracterizando-se por uma elevada variabilidade entre os doentes com o mesmo grau de obstrução. Desta forma, torna-se uma potencial característica fenotípica essencial na definição da DPOC.

Trata-se ainda de uma variável que deveria ser determinada nos cuidados primários, uma vez que está intrinsecamente ligada à vida do doente e, como tal, a sua avaliação deveria ser incluída nas medidas de função pulmonar a determinar de forma *standard*. Existem várias formas que permitem estimar o grau de dispneia durante as actividades quotidianas, na prática clínica. As mais comumente usadas são: escala modificada *Medical Research Council* (MRCm)(163) na avaliação da dispneia nas actividades diárias e escala Borg na quantificação da dispneia durante o esforço. Existe ainda o *Baseline Dyspnoea Index/Transition Dyspnoea Index* utilizado em ensaios clínicos. Por fim, é possível avaliar o impacto da dispneia na qualidade de vida recorrendo a questionários como o *St. George Respiratory Questionnaire*.

No entanto, mais pesquisa é necessária de forma a otimizar e validar os itens do questionário incluindo o envolvimento directo do doente na criação dos instrumentos de forma a melhorar a sua utilidade nos ensaios clínicos. Para além disso, pouco é conhecido acerca do impacto de doenças concomitantes neste *outcome*, por exemplo, se doenças como ansiedade ou depressão influenciam a percepção de dispneia e, se tal acontecer, até que ponto os instrumentos actuais detectam essa influência.(164)

a. Qualidade de vida relacionada com o estado de saúde

A avaliação da qualidade de vida relacionada com o estado de saúde (HRQoL) constitui uma característica fenotípica a ter em conta uma vez que representa alterações que são clinicamente mais significativas para o doente e que poderão não ser mensuráveis com parâmetros convencionais. Contudo, necessita ainda de alguns aperfeiçoamentos: a perspectiva do doente deve ser incluída na criação dos instrumentos de avaliação; é necessária mais informação relativa às alterações ao longo do tempo motivadas, por exemplo, pela intervenção terapêutica ou secundárias a exacerbações da DPOC; eficácia destes instrumentos em casos menos graves de DPOC.

b. Exacerbações

A estabilidade temporal verificada no estudo ECLIPSE sugere a susceptibilidade individual de sofrer agudizações frequentes. Também a diminuição dramática da qualidade de vida motivada pela exacerbação (70), o declínio significativo de VEMS em exacerbadores frequentes,(71) e o maior risco de mortalidade sobretudo nos que exigem admissão hospitalar.(72), associados à existência de um exemplo de fármaco alvo – roflumilast – que beneficia uma subpopulação de doentes com DPOC específica,

(74,75)constituem bases fundamentadas para definir o fenótipo clínico de “exacerbador frequente”. De facto, esta característica representa um fenótipo importante, que pode ser utilizado como um *outcome* clinicamente significativo,(62) modificável pela terapia.(75)

A susceptibilidade individual parece ser de carácter adquirido ou hereditário, em virtude dos polimorfismos identificados. No primeiro caso, a hipótese mais plausível aponta para uma inflamação/infecção e eventualmente algumas alterações estruturais subjacentes associadas à mesma, como por exemplo bronquiectasias, que criam condições favoráveis ao desenvolvimento de novas agudizações. Para além disso, a antibioterapia destinada a erradicar os microrganismos colonizadores e a terapia anti-inflamatória e imunomoduladora demonstraram reduzir as agudizações, o que reforça a hipótese inflamatória-infecciosa como factor etiopatogénico subjacente ao fenótipo exacerbador. A hipersecreção brônquica constitui também um marcador *per se* de agudização.

Desta forma, embora as actuais *guidelines* terapêuticas sejam eficazes na redução das EADPOC,(6,15) a identificação dos doentes com DPOC que apresentem exacerbações frequentes é importante, uma vez que estes exigem tratamento mais agressivo.

c. Função pulmonar

Com base no que foi referido acima, uma relação VEMS/CVF < 0,7 mantém-se não só o *gold standard* no diagnóstico da DPOC, como é também considerada uma medida clinicamente significativa. De facto, apesar do criticismo generalizado acerca do Índice de Tiffeneau, baseado no facto de ele poder sobrediagnosticar doentes com DPOC em populações idosas, e da proposta de uma eventual alternativa (VEMS6 em

vez de CVF), há dados que sugerem que este índice $<0,7$ poderá identificar doentes que apresentam maior risco de mortalidade e hospitalização por DPOC, mesmo entre idosos. Não obstante, verifica-se uma fraca correlação entre os índices espirométricos e o impacto da DPOC a vários níveis (10 a 25 %) e chega mesmo a surgir uma questão paradoxal – a DPOC é diagnosticada com base num valor de VEMS que é pouco reversível após a terapia broncodilatadora. Deste modo, outras medidas fisiológicas são claramente exigidas na avaliação funcional da DPOC.

A capacidade inspiratória e o índice de hiperinsuflação (CI/CPT) reflectem o impacto global da gravidade da doença, representando um marcador que poderá contribuir para uma melhor caracterização da doença e para uma avaliação multidimensional da DPOC.

Na ausência de um consenso sobre a definição e/ou gravidade da hiperinsuflação, tem sido proposto que esta deveria ser especificada em termos de compartimento de volume a que se refere e ao método de medição utilizado. (165) Até à data não existem estudos com o propósito de estudar o curso longitudinal da hiperinsuflação dinâmica e o seu impacto na história natural da doença em doentes com DPOC.

No que se refere ao fenótipo enfisematoso, embora a definição actual permita o diagnóstico de DPOC apenas na presença de limitação do débito aéreo, este padrão de doença poderá constituir um fenótipo à parte, que represente verdadeiramente uma doença órfã.(2) Contudo, a avaliação longitudinal será exigida de forma a determinar se estas características são apenas uma fase limitada da doença. As medidas fisiológicas de hiperinsuflação relacionam-se com a limitação da capacidade funcional (89), mas nos doentes com enfisema devem também ser utilizados para distinguir subgrupos com maior risco de mortalidade. (92) É ainda questionável se estas características

fisiológicas representam um fenótipo distinto, ou são apenas indicadores de gravidade da doença em doentes com fenótipo predominantemente enfisematoso. A DLCO poderá ser utilizada como um indicador não invasivo de fenótipo enfisematoso.

Os testes da função pulmonar, gasometria, função muscular e estudos do sono deveriam ser utilizados também no *phenotyping*, na investigação da patogénese e nas opções terapêuticas.

d. Alterações estruturais/Imagiologia

Apesar das limitações e inconsistências encontradas nesta área, a TC constitui um método de escolha na fenotipagem, em virtude da sua capacidade de avaliar os componentes morfológicos predominantes: enfisema e doença das vias aéreas.

e. Inflamação

Os marcadores inflamatórios estão mais elevados na doença grave e aumentam durante as exacerbações.(166) Contudo, actualmente, permanece a dúvida se a resposta inflamatória sistémica resulta da extensão da inflamação pulmonar e eventos de reparação ou se reflecte uma condição inflamatória multiorgânica que apresenta manifestações pulmonares. Esta distinção apresenta implicações conceptuais e terapêuticas diferentes, na medida em que o tratamento da patologia pulmonar poderá reduzir a inflamação sistémica e conseqüentemente influenciar as comorbilidades; ou, alternativamente, o tratamento da inflamação sistémica poderá alterar o curso da DPOC.

Para além disto, embora a DPOC seja uma doença sistémica, nenhum biomarcador sistémico pode ser sugerido na avaliação de rotina de doentes com DPOC, à excepção da PCR. Ainda assim, a PCR não é sensível nem específica na DPOC.

Estudo longitudinais futuros, em doentes com DPOC bem caracterizados, serão necessários para identificar biomarcadores possíveis que ajudarão na caracterização de diferentes fenótipos da doença e previsão da sua progressão.(167)

f. Comorbilidades

Actualmente, existe uma larga evidência que indica que a inflamação sistémica está presente em doentes estáveis com DPOC. Este facto poderá explicar, pelo menos parcialmente, a elevada prevalência de complicações sistémicas, nomeadamente caquexia, doenças cardiovasculares, e osteoporose nos doentes com DPOC.(140)

Ainda não foi estabelecido se o tratamento das comorbilidades altera a história natural da DPOC ou se o tratamento da DPOC é alterado em função da presença de uma comorbilidade concomitante. Contudo, os efeitos sistémicos descritos acima parecem ter um impacto clínico importante no que toca ao controlo da doença.

Em primeiro lugar, a perda ponderal e disfunção do músculo-esquelético limitam a capacidade de exercício, tendo um efeito negativo na qualidade de vida. Em segundo lugar, a perda ponderal é um factor prognóstico independente em doentes com DPOC. Neste contexto, Schols e colaboradores(168) mostraram que o prognóstico melhorou em doentes que recuperaram peso, apesar da ausência de alterações na função pulmonar. Estes dados indicam que, para além da gravidade da doença pulmonar, deve considerar-se também as consequências extrapulmonares, sendo a perda ponderal um indicador muito relevante.

Esta abordagem está na base da criação do Índice BODE que revelou ser melhor que o VEMS na previsão do risco de mortalidade por todas as causas e risco de mortalidade por causa respiratória em doentes com DPOC. Esta abordagem

multidimensional foi formalmente reconhecida pelas *guidelines* da DPOC da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*.

A patogénese dos efeitos sistémicos da DPOC ainda não é totalmente conhecida e, portanto, não existem terapêuticas específicas. Contudo, podem ser feitas algumas recomendações à luz do conhecimento actual. Em primeiro lugar, uma vez que o sedentarismo (devido à dispneia) e a hipóxia tecidual desempenham um papel relevante na patogénese, a minimização destas duas consequências da DPOC trará benefícios. Neste contexto, a terapêutica farmacológica em combinação com a reabilitação física e oxigenoterapia domiciliária (quando necessária) é aconselhável.

Em segundo lugar, a inflamação sistémica também apresenta um papel de relevo na patogénese de várias comorbilidades sistémicas já descritas, em particular a disfunção do músculo-esquelético e doença cardiovascular e, nessa medida, a terapia anti-inflamatória revela-se útil. De facto, um estudo de Sin e colegas(169) demonstrou que a suspensão de corticosteróides inalados aumentou a inflamação sistémica e 2 semanas de tratamento com fluticasona inalada diminui-a mais de 50%. Estes efeitos mantiveram-se por mais 8 semanas de fluticasona inalada. Se a inflamação sistémica crónica de baixo grau é relevante na patogénese da doença cardiovascular em todos os indivíduos, e em particular nos que sofrem de DPOC, então estes efeitos são clinicamente relevantes. Outro estudo, por Huiart e colegas,(170) demonstrou a diminuição em 32% do risco de EAM em doentes com DPOC que tomavam corticosteróides inalados. Este potencial efeito benéfico de esteróides inalados pode não se verificar com terapia oral, que está associada a efeitos sistémicos indesejáveis e bem descritos (hipertensão arterial, intolerância à glicose, atrofia muscular...). Por fim, embora a suplementação nutricional pareça uma opção lógica em doentes malnutridos, uma meta-análise não suporta a sua utilidade. No entanto, é possível que a combinação

de um suporte nutricional específico associado a uma terapia inflamatória eficaz (e prática de exercício regular) pode produzir resultados diferentes no futuro.

Outras alternativas específicas necessitam de ser exploradas. Por exemplo, é possível que a utilização de anticorpos contra TNF- α possa ser benéfica nestes doentes, assim como é noutras doenças inflamatórias crónicas. IECAS podem prevenir a perda ponderal em doentes com insuficiência cardíaca, mas a sua utilidade em doentes com DPOC ainda não foi investigada. O potencial papel dos inibidores da sintase do óxido nítrico também merece investigação.

Para grande parte das comorbilidades mais comuns (cancro, anemia, depressão) não existe evidência suficiente para determinar se a sua associação com a DPOC corresponde a distribuição esperada para população desta faixa etária mais avançada, se se trata de fenótipos interrelacionados em virtude de patofisiologia comum, e/ou se resultam de determinantes ambientais partilhados.

g. Outras dimensões fenotípicas

No que se refere aos hábitos tabágicos, estes são de extrema relevância, na medida em que a avaliação dos hábitos tabágicos é necessária e intervenções no sentido da cessação tabágica devem ser imediatas e discutidas ainda nos cuidados primários.

No que se refere à relação que se estabelece entre o género e a predominância de enfisema, esta não é por si só clinicamente relevante, mas pode relacionar-se com resultados clínicos relevantes.

2. FENÓTIPOS CLÍNICOS

No que se refere à investigação mais recente que tenta definir fenótipos, o cerne da discussão deve incidir, em primeiro lugar, no cumprimento rigoroso da definição de fenotipo clínico, na medida em que só assim será possível caminhar em direcção a uma visão integrada da DPOC e com resultados na prática clínica. Procuramos, portanto, estudos em que a combinação de características de uma doença exija uma forma específica de tratamento, de forma a alterar um resultado clínico significativo.

Neste contexto, a análise dos estudos acima citados revelam que alguns dos fenótipos propostos não cumprem a definição (41,154,155) na medida em que foram identificados com base em análises observacionais e não foram validados prospectivamente contra resultados clínicos relevantes. (28)

Em contrapartida, é interessante considerar alguns exemplos que cumprem a definição. A mais antiga corresponde provavelmente aos doentes com DPOC e insuficiência respiratória crónica, nos quais um tipo específico de tratamento (oxigenoterapia domiciliária) revelou ter melhorado o prognóstico, apenas para os doentes que cumpriam os critérios precisos das indicações. (171,172) Outro exemplo, mais recente, é a cirurgia de redução de volume pulmonar que revelou melhoria no prognóstico num fenotipo da DPOC bem definido (enfisema no lobo superior e baixa capacidade de exercício após reabilitação).(29) Por fim, um outro exemplo muito recente diz respeito ao desenvolvimento de um novo anti-inflamatório não esteróide (roflumilast) em doentes com DPOC moderada ou grave e história de bronquite crónica.(74,75)

Estes exemplos são claramente insuficientes para compreender a complexidade da doença (5), pelo que é notável reconhecer que, na actualidade, existem diversas

iniciativas de estudos multicêntricos que tentam identificar possíveis fenótipos clínicos da DPOC.(50,167,173)

Avançar no conhecimento da heterogeneidade e definição de fenótipos exequíveis na prática clínica, de preferência nos cuidados de saúde primários, exige em primeiro lugar a aceitação da DPOC como um ponto intermédio entre a simplificação excessiva de DPOC, que engloba todos os doentes com obstrução do débito aéreo, e a complexidade de considerar cada doente como um caso individual. O estabelecimento destes fenótipos não é, contudo, fácil. As populações estudadas são diferentes, variando de uma amostra aleatória e doentes admitidos no hospital pela 2ª ou 3ª vez. Os métodos de estudo são também diferentes, incluindo variações nos algoritmos do *clustering* e medidas de distância, e número de variáveis usadas que variam entre 4(155) e 224(11). Deste modo, embora os diversos estudos forneçam informação complementar, as diferenças das características fenotípicas e metodologia tornam uma análise comparativa difícil. Contudo, a análise dos estudos revela que há áreas concordantes relativamente a fenótipos clínicos: 1. misto asma/DPOC; 2. exacerbador frequente; 3. enfisema hiperinsuflado.

O fenótipo misto define-se como uma obstrução não completamente reversível do débito aéreo associada a hiperreactividade brônquica (Tabela 3), estando presente em pelo menos 23%(25) a 38%(118) dos doentes com DPOC.

Tabela 3: Características clínicas e fisiológicas de diferentes síndromes das vias aéreas(174)

	Asthma	Overlap syndrome	COPD	Healthy
Symptoms	+	+	+	-
FEV ₁ /FVC	≥70%	<70%	<70%	≥70%
FEV ₁ % predicted*	>80%	<80%	<80%	>80%
AHR, PD ₁₅ †	<12 ml	<12 ml	>12 ml	>12 ml

*Postbronchodilator

†PD₁₅, provocation dose of hypertonic saline that induces a 15% fall in FEV₁.

AHR, airway hyper-responsiveness; COPD, chronic obstructive pulmonary disease;

FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity.

O interesse deste fenótipo radica em quatro razões principais.

Em primeiro lugar, os doentes com fenótipo mistos são excluídos dos ensaios clínicos, o que se traduz por uma população cada vez mais idosa e, portanto, com maior prevalência de fenótipo misto, sem tratamento eficaz disponível. (174)

Em segundo lugar, a demonstrada sensibilidade à acção anti-inflamatória dos corticosteróides em doentes com fenótipo misto associado a eosinofilia no sangue periférico ou expectoração, antecedentes de asma ou atopia, exacerbações frequentes, prova broncodilatadora marcadamente positiva ou sibilos; em detrimento dos doentes com DPOC sem estas características, que não beneficiam da associação corticosteroide com broncodilatador.

Em terceiro lugar, as implicações na prática clínica. Ao estabelecer o diagnóstico, o médico sente necessidade de associar termos adicionais à DPOC, como por exemplo asma com bronquite crónica, bronquite crónica obstrutiva, asma com obstrução permanente ou DPOC com componente reversível. Desta forma, o fenótipo misto simplificaria e sistematizaria a nomenclatura diagnóstica.(174)

Por fim, e provavelmente o mais importante, o estudo do fenótipo misto permitirá identificar o mecanismo subjacente e os factores de risco partilhados. Desta forma, será possível modificar a célere perda de função pulmonar que conduz a DPOC e assim travar esta doença, geralmente subdiagnosticada, que surge em idades avançadas. Possíveis factores de risco partilhados são idade avançada, tabagismo, hiperreactividade brônquica e exacerbações.(174)

O exacerbador frequente define-se como doente com DPOC que tenha pelo menos duas exacerbações num ano, sendo que estas devem distar 4 semanas desde o final do tratamento da exacerbação ou 6 semanas desde o início da mesma, nos casos

em que não foi instituída terapêutica. Desta forma é possível diferenciar uma exacerbação *de novo* de um insucesso terapêutico.(175)

A identificação deste fenótipo é crucial. Por um lado, pelo elevado risco de morbimorbilidade: as exacerbações estão associadas a deterioração acelerada da função pulmonar (71) e desenvolvimento de manifestações extrapulmonares, como enfarte agudo do miocárdio, depressão e caquexia. (142,145) A diminuição da qualidade de vida ou mesmo o aumento do risco de mortalidade em função da frequência das exacerbações (72) são também consequências graves deste fenótipo. Por outro, pela necessidade de terapêutica dirigida e intensa, sendo a terapêutica anti-inflamatória e antibiótica de especial interesse. Neste contexto, é importante destacar o roflumilast, um novo fármaco anti-inflamatório oral que inibe selectivamente a fosfodiesterase IV e que foi aprovado na prevenção de exacerbações em doentes com DPOC grave e em doentes com exacerbações frequentes. (74,75)

O fenótipo enfisematoso define os doentes com DPOC que apresentam dispneia e intolerância ao exercício como sintomas predominantes e que, frequentemente, são acompanhados de sinais de hiperinsuflação, tendo também maior tendência para baixo IMC. A relevância da identificação deste fenótipo radica também na elevada morbimortalidade e na estratégia terapêutica específica.

No que se refere à morbimortalidade, a dispneia,(56) intolerância ao exercício,(56) hiperinsuflação(92) e índice BODE revelaram-se preditores de mortalidade independentes da gravidade da obstrução, o que demonstra a utilidade relativa da determinação de VEMS. Para além disso, verificou-se a associação significativa entre a magnitude do enfisema avaliado por TC com uma maior mortalidade, independentemente da gravidade dada pelo valor de VEMS, tornando a TC um bom método de avaliação de enfisema. (176) A associação de dois

broncodilatadores parece ser uma opção vantajosa neste tipo de fenótipo, associada a reabilitação.(177)

Outros fenótipos possíveis seriam a bronquite crónica, definida como presença de tosse e expectoração durante pelo menos 3 meses num ano, em dois anos consecutivos;(9) e o fenótipo sistémico, em doentes que apresentassem obesidade, doença cardiovascular ou diabetes associados ou inflamação sistémica.(11) No entanto, a primeira pode acompanhar qualquer um dos 3 fenótipos acima mencionados e, portanto, será mais correcto considerá-la um factor modificador; enquanto que para o segundo, embora sabendo que os doentes com DPOC e comorbilidades apresentam pior prognóstico, ainda não foi demonstrado que as comorbilidades pertençam à DPOC.(134)

Por fim, *o fast decliner*, que se caracteriza pela diminuição do valor de VEMS mais rápida que o suposto; contudo, sem grande interesse prático dada a inexistência de terapêutica específica.

A classificação inequívoca num destes subgrupos não será possível em todos os doentes. Nestes casos, a avaliação clínica vai acabar por classificar no fenótipo mais relevante para o seu prognóstico.

3. LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA

Várias limitações decorrem no curso desta investigação.

Em primeiro lugar, o tema *per se* reveste-se de grande complexidade em virtude da sua heterogeneidade e da compreensão ainda pouco significativa no que se refere aos mecanismos subjacentes a cada apresentação clínica.

Em segundo lugar, as limitações inerentes a cada característica fenotípica explicitadas no sector respectivo.

Em terceiro lugar, o método no qual se baseiam os estudos utilizados para esta revisão. Assim, no que se refere ao *clustering*, é necessário ter em conta a selecção quer da população em estudo; quer das variáveis (qualidade e quantidade).

De facto é necessário um grupo representativo de doentes, que se encontrem num estadio de doença comparável. É de evitar doentes demasiado semelhantes, pois podem não reflectir fenótipos verdadeiros; ou, inversamente, doentes muito heterogéneos, condicionando múltiplos e pequenos agrupamentos de significado dúbio. Outro aspecto relativo a doente com DPOC prende-se com o facto do fenótipo daquele doente não ser aparente nos estadio precoce da doença.

No que se refere às variáveis, estas influenciam o padrão de agrupamento e devem ser cuidadosamente seleccionados de forma a representar mecanismos putativos e características clínicas de fenótipos antecipados. Um número reduzido de variáveis pode induzir viés, assim com um número elevado, que condiciona a capacidade de detectar fenótipos clinicamente significativos.

Após a aplicação dos métodos multivariados, colocam-se ainda outras questões. A primeira refere-se à necessidade de uma validação longitudinal que permita distinguir quais os conjuntos de características que representam *outcomes* realmente significativos. A segunda, refere-se à eventualidade de não ser possível definir um mecanismo biopatológico subjacente e/ou terapêutica específica, para além de que nem todos os *outcomes* podem ser modificáveis pela terapia actualmente conhecida. Por fim, a indisponibilidade das medidas nos cuidados de saúde primários, onde a maioria dos doentes com DPOC é seguida.

Outro aspecto é o facto da resposta à terapia ser difícil de medir de forma fiável e muitos dos tratamentos e medidas que tipicamente usamos (por exemplo, VEMS) não serem específicos, bem aferidos ou suficientemente sensíveis para identificar unicamente um subgrupo fenotípico.

Neste contexto, a análise dos diferentes estudos, que variam em termos de fonte de participantes, variáveis escolhidas ou método de *clustering*, permite evidenciar a necessidade real de uma avaliação multidimensional da DPOC.

Conclusão

A primeira conclusão a retirar da DPOC é que se trata de uma síndrome e não de uma doença. Devemos aceitar que existe um ponto intermédio entre a simplificação excessiva do termo DPOC, cuja definição engloba todo o espectro de doentes com limitação não completamente reversível do fluxo aéreo, e a complexidade de considerar cada doente de um modo individual como uma entidade/patologia órfã. Este ponto intermédio passa pela identificação e descrição de alguns fenótipos que tenham interesse não só do ponto de vista biológico ou epidemiológico, mas também prognóstico e sobretudo terapêutico. Nesta revisão destacam-se 3 fenótipos fundamentais: misto, exacerbador frequente e enfisematoso.

A gravidade da DPOC e a resposta do doente à terapia são difíceis de avaliar. A medida tradicional, a espirometria, correlaciona-se tenuemente com características clínicas importantes da doença, como, por exemplo, sobrevivência e qualidade de vida. Para além disso, a DPOC foi recentemente reconhecida como uma doença sistémica, e as suas manifestações sistémicas, como a perda ponderal e caquexia, estão apenas fracamente relacionados com a função pulmonar. Deste modo, embora a função

pulmonar continue a ser um *outcome* importante, outros parâmetros devem ser incluídos na avaliação global da DPOC.

Neste sentido, é importante reconhecer as limitações inerentes aos vários métodos que permitem avaliar os *outcomes* clínicos e fisiológicos da DPOC, para desta forma criar novos ensaios clínicos. Contrariamente à monitorização da função pulmonar, não existe nenhuma medida *gold standard* na avaliação de sintomas, como a dispneia, estado de saúde, capacidade de exercício ou exacerbações. Consequentemente, apesar do GOLD e da ATS já proporem a inclusão da sintomatologia e risco de exacerbação, pelo primeiro, e o IMC e grau de dispneia, pela segunda, nenhum outro parâmetro pode ser actualmente recomendado na avaliação da resposta ao tratamento da DPOC. Desta forma, é necessário por um lado determinar e validar as características clinicamente significativas; por outro, melhorar e simplificar instrumentos essenciais na avaliação dos *outcomes*, como por exemplo questionários ou determinadas tecnologias, de forma a serem utilizadas facilmente quer em ensaios clínicos, quer nos cuidados de saúde primário. Neste sentido, foi desenvolvido um teste simples de avaliação da DPOC (CAT – *COPD Assessment Test*). Trata-se de um teste não diagnóstico, que pretende complementar a avaliação do doente com DPOC, permitindo otimizar o tratamento, facilitar a comunicação médico-doente e padronizar um instrumento aplicável em todo o mundo.(178) A implementação da MICD, embora não reflecta na totalidade a heterogeneidade e gravidade da DPOC, é também um aspecto positivo uma vez que permite avaliar a relevância clínica do parâmetro avaliado. Uma área a desenvolver é a dos biomarcadores pulmonares de forma a traduzir o processo inflamatório subjacente ou indicar a resposta ao tratamento. Duas outras variáveis a não esquecer, pela influência que poderão ter no fenótipo, progressão da doença, sobrevivência e resposta ao tratamento são as comorbilidades e a co-medicação. A avaliação sistemática destas

variáveis deve ser considerada no controlo da DPOC uma vez que poderão influenciar a história natural da doença, numa base individual.

O desafio actual consiste na identificação de fenótipos distintos que constituam a síndrome DPOC. Se se verificar que os fenótipos apresentam respostas diferentes às medidas terapêuticas, recorrendo a regras válidas e simples, então os médicos terão possibilidade de personalizar o tratamento para cada um dos seus doentes, aproximando-nos assim do modelo P4 (*Personalized, Predictive, Preventive e Participatory*).

Agradecimentos

Agradeço a Dra Sara Freitas e Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro.

Referências Bibliográficas

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Updated 2013.
2. Rennard SI, Vestbo J. The many “small COPDs”: COPD should be an orphan disease. *Chest*. 2008 Sep;134(3):623–7.
3. Wardlaw a J, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Oct;35(10):1254–62.
4. Justin Travers, Suzanne Marsh, Brent Caldwell, Mathew Williams, Sarah Aldington, Mark Weatherall, Philippa Shirtcliffe RB. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respiratory Medicine*. 2007;101(6):1313–20.
5. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 May 1;183(9):1129–37.
6. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*. 2004 Jun 1;23(6):932–46.
7. Maleki-Yazdi MR, Lewczuk CK, Haddon JM, Choudry N RN. Early detection and impaired quality of life in COPD GOLD stage 0: a pilot study. *COPD*. 2007;4:313–20.
8. Force ATSTST. Standarts for the Diagnosis and Manegement of Patients with COPD. Version 1.2. New York: American Thoracic Society.
9. Society AT. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:S77–121.
10. Agusti A, Calverley PM a, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas D a, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research*. 2010 Jan;11(3):122.
11. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À AJP-CSG. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66(5):430–7.

12. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
13. http://dev.ersnet.org/uploads/Document/45/WEB_CHEMIN_1263_1168339451.pdf.
14. Pauwels R a, Buist a S, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. 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*. 2001 Apr;163(5):1256–76.
15. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist S a, Calverley P, 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*. 2007 Sep 15;176(6):532–55.
16. Murray CJ LA. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;24(349):1498–504.
17. Lopez a D, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell a L, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 Feb;27(2):397–412.
18. Prof, MD Romain A Pauwels a , Prof MKFR b. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Lancet*. 2004;364(9434):613–20.
19. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006 Nov;3(11):e442.
20. Stoller JK AL. α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225–36.
21. Mannino DM DK. Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax*. 2006;61:472–7.
22. Watson L, Vonk JM, Lofdahl CG et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender. *Respir Med*. 2006;100:746–53.
23. Hnizdo E. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*. 2002 Oct 15;156(8):738–46.
24. Ran PX, Wang C, Yao WZ et al. The risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in females in Chinese rural areas. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006;45:974–9.

25. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124:474–81.
26. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P JG. A 15year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339:1194–200.
27. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Sep 1;182(5):598–604.
28. Jones PW, Agusti a GN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 Apr;27(4):822–32.
29. Group NETTR. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *New England Journal*. 2003;348:2059–73.
30. Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed--urgently. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Oct 1;182(7):863–4.
31. Dornhorst A. Respiratory Insufficiency. *Lancet*. 1955;268:1186–7.
32. Burrows B, Bloom JW, Traver GA CM. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *The New England Journal of Medicine*. 1987;317(21):1309–14.
33. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999 Apr;13(4):904–18.
34. Calverley PM a, Burge PS, Spencer S, Anderson J a, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003 Aug;58(8):659–64.
35. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999 Oct;14(4):892–6.
36. Symposium. A report of the conclusions of the C guest. Terminology. definition and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*. 1959;14:286–99.
37. GL S. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:S3–S8.

38. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804–13.
39. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry M a, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Aug 1;178(3):218–24.
40. Viegi G, Matteelli G, Angino A. The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease in the Italian General Population *. *Chest*. 2004;126:1093–101.
41. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761–7.
42. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R a, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004 Mar 4;350(10):1005–12.
43. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008 Nov;32(5):1269–74.
44. Soler Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez Sánchez L, Perpiña Tordera M RSP. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692–9.
45. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Dec 15;180(12):1189–95.
46. Azarisman MS, Fauzi MA, Faizal MPA, Azami Z, Roslina AM, Roslan H. The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) Index: a new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgraduate medical journal*. 2007 Jul;83(981):492–7.
47. Silverman EK SF. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am*. 1996;80(3):501–22.
48. Løkke a, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):935–9.
49. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009 Oct;34(4):812–8.

50. García-Aymerich J, Gómez FP AJ. Phenotypic characterization and course of chronic obstructive pulmonary disease in the PAC-COPD study: design and methods. *Archivos de Bronconeumología*. 2009;45(1):4–11.
51. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease outcome measurements: what's important? What's useful? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005 Jan;2(4):267–71; discussion 290–1.
52. J Vestbo, E Prescott and PL. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996;153:1530–5.
53. Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009 Apr;135(4):975–82.
54. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *European Respiratory Journal*. 1995 Aug 1;8(8):1333–8.
55. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1130–7.
56. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M OT. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434–40.
57. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK FA. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751–8.
58. Wedzicha J a., Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul E a., Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *European Respiratory Journal*. 1998 Aug 1;12(2):363–9.
59. Schünemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R GG. Measurement properties and interpretability of the Chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD*. 2005;2(1):81–9.
60. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *European Respiratory Journal*. 1997 Jul 1;10(7):1576–80.
61. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):398S–401S.

62. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007 Oct 1;4(7):554–64.
63. Patel IS, Seemungal T a R, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha J a. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):759–64.
64. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009 Mar;135(3):786–93.
65. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *European Respiratory Journal*. 2002 Jul 1;20(Supplement 36):9S–19s.
66. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJB, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Aug 15;176(4):356–61.
67. Wilkinson TM a, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha J a. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006 Feb;129(2):317–24.
68. Takabatake N, Shibata Y, Abe S, Wada T, Machiya J, Igarashi A, et al. A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Oct 15;174(8):875–85.
69. Eisen DP. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *Journal of innate immunity*. 2010 Jan;2(2):114–22.
70. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G HPNT. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *chest*. 2002;121(3688-96).
71. Donaldson GC, Seemungal T a R, Bhowmik A, Wedzicha J a. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):847–52.
72. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García M a, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31.
73. Locantore N, Ph D, Müllerova H, Tal-singer R, Miller B, Lomas DA, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363:1128–38.

74. Fabbri LM, Calverley PM a, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2009 Aug 29;374(9691):695–703.
75. Calverley PM a, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2009 Aug 29;374(9691):685–94.
76. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977;1:1645–8.
77. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, Plaza V, Prieto L AJ. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1072–9.
78. Anthonisen NR, Wright EC HJ. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(14-20).
79. Wise RA. The Value of Forced Expiratory Volume in 1 Second Decline in the Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(10):4–11.
80. Viswanath Devanarayan, Mary-Beth Scholand, John Hoidal, Mark F. Leppert, Michael A. Crackower, Gary P. O’Neill and FGG. Identification of Distinct Plasma Biomarker Signatures in Patients with Rapid and Slow Declining Forms of COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010;7:51–8.
81. Akamatsu K, Yamagata T, Kida Y, Tanaka H, Ueda H IM. Poor sensitivity of symptoms in early detection of COPD. *COPD*. 2008;5(5):269–73.
82. Mahler DA, Ward J, Fierro-Carrion G, Waterman LA, Lentine TF, Mejia-Alfaro R BJ. Development of self-administered versions of modified baseline and transition dyspnea indexes in COPD. *COPD*. 2004;1:165–72.
83. Brown CD, Benditt JO, Sciurba FC, Lee SM, Criner GJ, Mosenifar Z, Shade DM, Slivka WA WR. Exercise testing in severe emphysema: association with quality of life and lung function. *COPD*. 2008;5:117–24.
84. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001 Nov;56(11):880–7.
85. Seemungal T a, Donaldson GC, Paul E a, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha J a. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 May;157(5 Pt 1):1418–22.
86. DE O. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest*. 2000;117:42S–7S.

87. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ MS. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003793.
88. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2008 Feb;31(2):416–69.
89. O'Donnell DE, Revill SM, Webb K a. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001 Sep 1;164(5):770–7.
90. Milic-Emili J. Inspiratory capacity and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society.* 2000;7(3):282–5.
91. O'Donnell DE, Lam M, Webb K a. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999 Aug;160(2):542–9.
92. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2005 Mar 15;171(6):591–7.
93. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *European Respiratory Review.* 2006 Dec 1;15(100):61–7.
94. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA MN. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology.* 1992;182(3):817–21.
95. Rodarte JR, Hyatt RE, Rehder K MH. New tests for the detection of obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1977;72(6):762–8.
96. Han MK, Wise R, Mumford J, Sciruba F, Criner GJ, Curtis JL, et al. Prevalence and clinical correlates of bronchoreversibility in severe emphysema. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2010 May;35(5):1048–56.
97. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003 Apr;58(4):322–7.
98. Weiner P, Weiner M, Azgad Y ZD. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest.* 1995;108:1568–71.

99. Kesten S RA. Is the short-term response to inhaled beta-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest*. 1994;105(4):1042–5.
100. Burrows B ER. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med*. 1969;280:397–404.
101. McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2009 Aug;107(2):621–9.
102. Robert L Owens AM. Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome. 2012;55(10):1333–46.
103. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 Feb 15;5(2):237–41.
104. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jan 16;49(2):171–80.
105. Cotton DJ, Soparkar GR GB. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am*. 1996;80(3):549–64.
106. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC MW. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141–6.
107. Makita H., Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:932–7.
108. Friedman PJ. Imaging studies in emphysema. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 May 1;5(4):494–500.
109. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, Wright D, McLean A, Lamb D, Wightman AJ BJ. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet*. 1984;2:320–2.
110. Kim WJ, Silverman EK, Hoffman E, Criner GJ, Mosenifar Z, Sciurba FC, et al. CT metrics of airway disease and emphysema in severe COPD. *Chest [Internet]*. 2009 Aug [cited 2013 Mar 18];136(2):396–404. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2733947&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
111. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V PE. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest*. 2004;125:1714–8.

112. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K NN. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest*. 1997;112(2):505–10.
113. O'Donnell R a, Peebles C, Ward J a, Daraker A, Angco G, Broberg P, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):837–42.
114. Hacievliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, Karabulut AB TI. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006;100(5):846–54.
115. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Mapp CE, Maestrelli P, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):711–7.
116. Parr DG, White AJ, Bayley DL, Guest PJ, Stockley R a. Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD: a prospective descriptive study. *Respiratory research*. 2006 Jan;7:136.
117. Rutgers SR, Timens W, Tzanakis N, Kauffman HF, van der Mark TW, Koëter GH PD. Airway inflammation and hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(5):657–62.
118. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 May;27(5):964–71.
119. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2007 May;29(5):906–13.
120. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Aug 15;172(4):453–9.
121. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006 Dec;61(12):1037–42.
122. Vernooij JHJ, Lindeman JHN, Jacobs J a, Hanemaaijer R, Wouters EFM. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2004 Dec;126(6):1802–10.
123. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005 Jan;2(1):50–60.

124. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols a MWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):17–22.
125. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise R a, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006 Oct;61(10):849–53.
126. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 May;27(5):902–7.
127. Sin DD. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases?: The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation*. 2003 Mar 10;107(11):1514–9.
128. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Feb 1;175(3):250–5.
129. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1336–43.
130. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM a, Bilello J a, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Oct 15;174(8):867–74.
131. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012 Jun 28;
132. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax*. 2007 Jul;62(7):595–601.
133. Agustí a GN. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respiratory medicine*. 2005 Jun;99(6):670–82.
134. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008 Jan;75(2):224–38.

135. Agustí AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005 Jan;2(4):367–70; discussion 371–2.
136. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, Orvoen-Frija E, David P RJ. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest*. 1993;103(5):1362–8.
137. Annemie M. W. J. Schols, Peter B. Soeters, Annemarie M. C. Dingemans, Rob Mostert, Peter J. Frantzen and EFMW. Prevalence and Characteristics of Nutritional Depletion in Patients with Stable COPD Eligible for Pulmonary Rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care*. 1993;147:1151–6.
138. Landbo C, Prescott EVA, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic Value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856–61.
139. Bolton CE, Ionescu A a, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Dec 15;170(12):1286–93.
140. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Jul 1;59(7):574–80.
141. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, Anand IS, Cohn JN, Tognoni G LRVHFTI. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007;13:797–804.
142. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha J a. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010 May;137(5):1091–7.
143. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low Lung Function and Incident Lung Cancer in the United States. *Arch Intern Med*. 2003;163:1475–80.
144. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti a G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 Dec;28(6):1245–57.
145. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha J a. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008 Mar 5;32(1):53–60.
146. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory*

Physiology [Internet]. 2007 May [cited 2013 Mar 18];29(5):923–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251227>

147. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC BA et al. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142(4):233–9.
148. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*. 2002 Nov;57(11):967–72.
149. Birring SS. Clinical, Radiologic, and Induced Sputum Features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Nonsmokers: A Descriptive Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002 Jul 25;166(8):1078–83.
150. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009 Jan;135(1):173–80.
151. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Dec 15;176(12):1179–84.
152. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT \$. *Respir Med*. 2006;100:1742–52.
153. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, Marmai C, Lavorini F, Meoni E, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respiratory medicine*. 2008 Mar;102(3):367–76.
154. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2010 Sep;36(3):531–9.
155. Cho MH, Washko GR, Hoffmann TJ, Criner GJ, Hoffman E a, Martinez FJ, et al. Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: an exploratory investigation. *Respiratory research*. 2010 Jan;11:30.
156. Jo K, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NK, Lee J, et al. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(November 2009):1481–8.
157. Goh K, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:8685–90.
158. Hidalgo C a, Blumm N, Barabási A-L, Christakis N a. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS computational biology*. 2009 Apr;5(4):e1000353.

159. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi A-L. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular systems biology*. 2007 Jan;3(124):124.
160. O'Neil SE, Lundbäck B LJ. Proteomics in asthma and COPD phenotypes and endotypes for biomarker discovery and improved understanding of disease entities. *J Proteomics*. 2011;75:192–201.
161. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Dec 15;182(12):1498–505.
162. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2006 Jan;19(3):189–99.
163. Mahler DA WC. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580–6.
164. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations Review. *Respiratory Research*. 2010;79:1–11.
165. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005 Nov;26(5):948–68.
166. Donaldson GC, Seemungal T a R, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM a, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):1995–2004.
167. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008 Apr;31(4):869–73.
168. Schols AMWJ, Slangen JOS, Volovics LEX, Wouters EFM. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(10):1791–7.
169. Sin DD, Lacy P, York E, Man SFP. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Oct 1;170(7):760–5.
170. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005 Apr;25(4):634–9.

171. Zieliński J. Long-term oxygen therapy in COPD patients with moderate hypoxaemia: does it add years to life? *European Respiratory Journal*. 1998 Oct 1;12(4):756–8.
172. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997 Aug;52(8):674–9.
173. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Lynch DA, Beaty TH, Curran-everett D, et al. Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD*. 2010;7:32–43.
174. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009 Aug;64(8):728–35.
175. Soler-Cataluña JJ R-RR. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7(4):276–84.
176. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010 Sep;138(3):635–40.
177. van Noord J a, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005 Aug;26(2):214–22.
178. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009 Sep;34(3):648–54.