

Artigo**Fenótipos da DPOC: há interesse prático nesta avaliação?**
COPD phenotypes: Is it interesting in clinical practice?*Thiago Prudente Bártholo¹, Cláudia Henrique da Costa²***Resumo**

A doença pulmonar obstrutiva crônica é causa importante de mortalidade no mundo e está presente em 90-95% dos indivíduos que se expõem ao tabagismo. Há muito tem se discutido a heterogeneidade da doença, inicialmente subdividindo a expressão clínica em dois grandes grupos: "Pink puffer" e "Blow blooter". Recentemente, tem sido descrito diferentes fenótipos da doença subdividindo os pacientes em diversos grupos. Destacam-se como mais prevalentes o exacerbador, a síndrome de sobreposição asma/DPOC e o enfisema com hiperinsuflação. Entretanto, será que devemos, em consulta clínica, estar preocupados em classificar o nosso paciente nestes subgrupos? Essa pergunta é foco de grande discussão, mas à luz dos conhecimentos atuais essa subdivisão parece ser interessante para fins de decisão e escalonamento terapêutico, individualizando o tratamento com o objetivo de maior efetividade terapêutica.

Descritores: DPOC; Fenótipos

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is an important cause of and in 90-95% of cases is associated smoking habit. The heterogeneity of the disease has long been discussed dividing the clinical expression of the disease into two major groups: Pink puffer and Blow blooter. Recently, different phenotypes of the disease have been described, subdividing the patients into several groups. The following stand out: Exacerbator, overlap asthma / COPD syndrome, emphysema with hyperinflation and others. However, is important for us to classify our patients in these subgroups? This question is a focus of great discussion, but the light of current knowledge this subdivision seems to be interesting to decide about which drug we will choose to achieve individual effectiveness.

Keywords: COPD; phenotypes

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é em 90% dos casos relacionada ao tabagismo e é definida pelo documento *GOLD* como doença prevenível e tratável caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo que é geralmente progressiva e associada a um aumento da resposta inflamatória crônica da via aérea e dos pulmões e relacionada à exposição a gases tóxicos e partículas nocivas¹. A despeito da exposição ao mesmo fator de risco e do conceito técnico serem os mesmos a doença apresenta alguns fenótipos distintos, ou seja, se expressa clinicamente de forma heterogênea e a identificação e tratamento individualizado a partir da identificação de cada subgrupo parece ser importante para definição terapêutica.

Fenótipo

Define-se fenótipo da DPOC como um achado simples ou uma combinação de características comuns presente em alguns pacientes. Os fenótipos podem estar relacionados a fatores prognósticos importantes como presença de sintomas, maior ou menor risco de exacerbação, resposta à terapia, taxa de progressão de doença e mortalidade^{2,3}. Diversos estudos recentes tentam definir fenótipos baseados em vários critérios principalmente relacionados a dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos. Miravittles e colaboradores descrevem alguns destes destacando-se: misto DPOC-asma, exacerbador e enfisema com hiperinsuflação⁴. A tabela 1 demonstra os principais fenótipos descritos. Além dos fenótipos baseados em dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos, alguns autores têm descrito fenótipos baseados em dados de tomografia computadorizada, porém esta prática não é factível no dia a dia das consultas ambulatoriais e muitas vezes não irão auxiliar na decisão terapêutica⁴.

Tabela 1. Principais fenótipos de DPOC baseado em dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos

Misto Asma – DPOC
Exacerbador
Enfisema com hiperinsuflação
Declinador rápido
Deficiência de alfa 1 antitripsina
DPOC - Obesidade
Bronquítico crônico
DPOC – Inflamação sistêmica
DPOC – Hipertensão arterial pulmonar
DPOC - Eosinofilia

Fenótipo Misto DPOC- Asma

A coexistência de mais de uma doença obstrutiva ao fluxo aéreo define a presença de síndrome mista também conhecida como Misto Asma – DPOC. Com isso, é possível que um percentual de pacientes com DPOC apresente características comuns a pacientes com asma⁴.

A definição deste fenótipo, conhecido pela sigla em língua inglesa ACOS (*Asthma and COPD Overlap Syndrome*), é bastante variável entre os diversos artigos que tratam do tema e muitas vezes é difícil avaliar este fenótipo, pois cada estudo utiliza um determinado critério⁵.

Enquanto alguns são mais conservadores e utilizam critérios que consideram diversas variáveis como história de tabagismo, história de asma e/ou atopia, reversibilidade pós teste broncodilatador, eosinofilia no escarro, IgE elevada e sinais alérgicos^{6,7,8}. Outros utilizam história de tabagismo, história de asma e $VEF_1/CVF < 0,7$ ⁹.

A reversibilidade pós teste broncodilatador muitas vezes é questionada dado que muitos pacientes com DPOC apresentam prova broncodilatadora positiva¹⁶. Tabagistas com asma parecem responder menos à corticoterapia quando comparados aos asmáticos em geral e apresentam uma maior probabilidade de inflamação neutrofílica. Entretanto, rinite alérgica, sinais de hiper-responsividade brônquica, e sibilos são mais frequentes nestes pacientes quando comparados ao restante dos pacientes com DPOC, além de ser comum a ocorrência de IgE sérica elevada¹⁰.

A prevalência deste fenótipo é estimada em 20% dos pacientes com DPOC, sendo mais comum em idosos, com 50% dos pacientes acima de 50 anos e esta associado a uma menor carga tabágica^{10,11,12}. Estes doentes, quando comparado ao grupo geral de DPOC, apresentam maior capacidade de difusão ao CO, maior espessamento de via aérea ao exame de imagem e uma menor qualidade de vida avaliada pelo questionário *Saint George*¹³. Paciente com fenótipo Asma – DPOC apresenta maior grau de morbidade quando comparado a pacientes puramente DPOC ou asma¹⁴.

Como apresentam melhor resposta à corticoterapia, a identificação deste fenótipo é importante para tentar individualizar a terapia adicionando de forma mais precoce um corticoide inalatório^{4,15}. Uma proposta que vem sendo discutida recentemente é a utilização do Anti – IgE (Omalizumab) em pacientes com ACOS. Um estudo recente demonstrou eficácia do Omalizumab neste subgrupo de pacientes¹⁶. A tabela 2 demonstra as características descritas pelo GINA para pensarmos em ACOS.

Exacerbador

Durante o curso da DPOC, frequentemente, pacientes apresentam episódios pontuais de instabilidade clínica da própria doença conhecidos como exacerbação. Entretanto, alguns pacientes nunca apresentam exacer-

Tabela 2. Características do Fenótipo Misto Asma – DPOC descritos pelo GINA / GOLD¹

Geralmente acima de 40 anos
Sintomas respiratórios crônicos incluindo dispneia ao exercício, porém variabilidade importante.
Distúrbio obstrutivo persistente
Reversibilidade parcial ou total na prova broncodilatadora
Queda lenta da função pulmonar principalmente quando comparada aos pacientes com DPOC não overlap
História de atopia / História familiar de asma
Hiperinsuflação na radiografia de tórax
Elevado número de eosinófilos e/ou neutrófilos no escarro
História prévia de asma com tabagismo
Sintomas variam de acordo com as estações do ano e melhora dos sintomas com broncodilatador e/ou corticoide inalatório

bação, enquanto outros, apresentam de forma repetida em curto espaço de tempo. Alguns fatores individuais como hipersecreção brônquica, presença de bronquiectasia, de doença cardiovascular ou de refluxo gastroesofágico aumentam o risco de exacerbação. A regra mnemônica A-G-X (do inglês) descreve os principais fatores desencadeantes de exacerbação (infecção Aguda, infecção Bacteriana, Coinfecção, Depressão, Embolia pulmonar, Insuficiência cardíaca, fatores Gerais outros)⁶. Nenhum fator genético foi implicado, até o momento, de forma consistente como fator de risco para exacerbação. Estudo conduzido em população idosa demonstrou alta prevalência de depressão nestes pacientes principalmente devido ao grau de dispneia⁷.

Define-se exacerbador como o paciente que apresenta duas ou mais exacerbações por ano, sendo que as exacerbações devem ser separadas por pelo menos quatro semanas após término de tratamento ou seis semanas de início dos sintomas caso o paciente não tenha recebido tratamento. Também são considerados exacerbadores pacientes que apresentam agudização da doença que obrigue à internação hospitalar no último ano. À despeito da controvérsia em torno do conceito de exacerbação, define-se exacerbação como piora clínica dos sintomas respiratórios que requeira corticoterapia oral, antibioticoterapia ou ambos⁴.

Hospitalização e aumento da dose de corticoide inalatório são critérios citados em alguns estudos, porém ainda controversos. Os pacientes com este fenótipo apresentam ao longo dos anos, uma pior qualidade de vida e um maior risco de morbimortalidade. Estes pacientes apresentam maior benefício quando tratados com terapia anti-inflamatória utilizando corticoide inalado e roflumilaste. A terapia com antibiótico, principalmente azitromicina, objetivando imunomodulação parece também ser interessante^{4, 17, 18}.

Enfisema com hiperinsuflação

Enfisema pulmonar apresenta definição anatomo-patológica ao nível dos bronquíolos terminais. A hiperinsuflação é causada pela perda da retração do parênquima pulmonar em pacientes com enfisema. A hiperinsuflação pode ser detectada através de tomografia computadorizada de tórax e/ou de exame de função respiratória com medida de difusão ao monóxido de carbono (DLco) reduzida⁴.

Define-se fenótipo enfisema com hiperinsuflação aquele paciente com DPOC que apresente sinais de hiperinsuflação na medida de volumes pulmonares (VR% e VR/CPT % se encontram acima de 130%) e redução da difusão ao CO (abaixo de 80%)¹⁹.

A característica clínica destes pacientes é a presença de dispneia, intolerância ao exercício, sinais de hiperinsuflação e tendência a baixo índice de massa corporal. A presença deste fenótipo é preditor de mortalidade independente da gravidade da doença.

Estes pacientes parecem apresentar um benefício maior quando tratados com terapia broncodilatadora associando dois broncodilatadores de longa duração^{4,20}.

Outros fenótipos

Diversos outros fenótipos tem sido identificados na prática clínica. Vamos rever rapidamente os de maior relevância.

DPOC com deficiência de alfa 1 antitripsina está associado a alteração genética do gene SERPINA 1 e sempre que suspeitado devemos solicitar dosagem sérica de alfa 1 antitripsina e, caso diminuída, devemos pesquisar mutação genética. Este fenótipo se associa ao enfisema panacinar mais evidente nas bases pulmonares e quando associado ao tabagismo o aparecimento da doença é mais precoce e geralmente com pior prognóstico. A identificação deste fenótipo tem importância terapêutica, já que podemos prescrever reposição da enzima alfa 1 antitripsina via endovenosa²¹.

O fenótipo declinador rápido é aquele que apresenta redução acentuada da função pulmonar em curto espaço de tempo avaliada por VEF₁ por pelo menos 2 anos. Necessita de avaliação seriada da função pulmonar fato que muitas vezes não se tem disponível na prática clínica e, além disso, não se tem opção terapêutica disponível capaz de impedir esse rápido declínio. Com isso, a identificação deste fenótipo tem pouca aplicação prática em termos terapêuticos apesar de refletir avanço rápido

de doença e pior prognóstico⁴.

O fenótipo bronquítico crônico é identificado pela própria definição de bronquite crônica – 3 meses de tosse ou expectoração por pelo menos 2 anos consecutivos. O aspecto tomográfico demonstra doença de via aérea. Apesar de alguns autores descreverem este como um fenótipo a parte muitas vezes na prática clínica é difícil distinguir este fenótipo dos outros três principais fenótipos⁴.

O fenótipo DPOC – Inflamação sistêmica associa o paciente DPOC com doenças sistêmicas como doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome de depressão / ansiedade e outras doenças que levam a inflamação. Apesar de muitas das comorbidades apresentarem também relação direta com tabagismo a presença deste fenótipo parece ter implicação prognóstica no paciente DPOC. Porém, não há aplicação prática deste fenótipo, já que o que devemos fazer é tratar DPOC e a doença inflamatória presente não havendo terapêutica específica. Seguindo a mesma lógica da relação de inflamação sistêmica e DPOC um fenótipo foi recentemente descrito associando DPOC – obesidade²². Como a obesidade também está atrelada a maior componente inflamatório sistêmico parece associar-se a pior prognóstico em pacientes com DPOC²³. Estudo ECLIPSE descreveu, por outro lado, que pacientes com DPOC não obesos sem sinais de inflamação sistêmica apresentam melhor prognóstico²⁴. Outro estudo demonstrou que o tratamento da obesidade resulta em efeito positivo em pacientes com DPOC²³.

Um último fenótipo digno de nota é DPOC – eosinofilia. Este foi proposto devido a dificuldade de estabelecer o diagnóstico de ACOS, já que a eosinofilia seria um dado objetivo e este fenótipo seria mais responsivo à corticoterapia inalatória. Este fenótipo ainda requer mais estudos⁵.

Fenótipos e terapêutica individualizada

Este é o momento mais importante do artigo e devemos estar atentos dado que vamos rever de forma objetiva o que prescrever para cada um dos fenótipos. Os fenótipos de interesse são mistos asma / DPOC, exacerbador, enfisema hiperinsuflador e deficiência de alfa 1 antitripsina. Outros fenótipos descritores não tem aplicação prática quanto a terapia específica. Para estes segue a recomendação habitual. O quadro 1 estabelece o escalonamento da terapia e quais medicações devemos priorizar para cada um dos fenótipos.

Como sabemos, a primeira opção terapêutica na DPOC é o uso de broncodilatador podendo-se optar por

LABA ou LAMA e o paciente que necessite de medicação regular independente do fenótipo sempre fará uso de um destes broncodilatadores.

Feito isso, devemos classificar o paciente em um dos 4 fenótipos. Caso o paciente apresente deficiência grave de alfa 1 antitripsina devemos repor a enzima por via endovenosa. Pacientes com asma associada à DPOC devem fazer uso de corticoide inalatório, assim como aqueles com fenótipo enfisema hiperinsuflador podem se beneficiar da introdução de terapia broncodilatadora dupla com associação de LABA + LAMA. Fenótipo exacerbador se beneficia tanto de terapia dupla como de medicações anti-inflamatórias e imuno-moduladoras como roflumilaste e azitromicina respectivamente.

Figura 1. Proposta de tratamento do paciente DPOC de acordo com cada fenótipo

	LAMA ou LABA	LAMA + LABA	CI	Roflumilaste	Azitromicina	Reposição de alfa 1 antitripsina
Deficiência de alfa 1 antitripsina						
Exacerbador						
Enfisema - Hiperinsuflador						
Misto Asma/ DPOC						
Primeira opção						
Segunda opção						
Terceira opção						

Legenda: LAMA – Long acting Muscarinic agonist / LABA- Long-acting beta 2 agonist / CI - Corticoide inalatório

Conclusão

A identificação de fenótipos de DPOC na prática clínica é uma conduta interessante principalmente se utilizarmos objetivando terapia individualizada. A subdivisão nos três principais fenótipos – misto asma / DPOC, exacerbador e enfisema hiperinsuflação - e pensar na possibilidade de deficiência de alfa 1 antitripsina ajudam a guiar terapia principalmente na escolha e escalonamento das medicações. É possível em futuro breve que as recomendações terapêuticas passem a ser distintas de acordo com esses principais fenótipos. Outros fenótipos além destes ainda não demonstraram mudar terapia e não apresentam utilidade prática, sendo, apenas no momento, interessantes para a pesquisa clínica.

Referências

- Chair JV, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Calverley P, Decramer M, et al. The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease- Global strategy for the diagnosis, management and prevention for chronic obstructive pulmonary disease- Update 2015. Disponível em: < www.goldcopd.org >. Acesso em 13 de agosto de 2015.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes : The future of COPD ; *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
- Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease – From phenotypes and biomarkers to scale free networks, system biology and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 1129-1137.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD : Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012 ; 48(3) : 86-98.
- Villar AB, Sanmartín AP. Chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilia, na emerging phenotype? . *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (4) : 177-178.
- Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med* 2015 ; 30 : 443-449.
- Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, Fitzgerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS). A systematic review and meta analysis. *PlosOne*10(9):e0136065 doi:10.1371/journal.pone.0136065.
- Corhay JL, Schleich F, Louis R. Phénotypes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med . Liège*; 69 :415-421.
- Miravittles M, Soler Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA. Guía Española de la EPOC(GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 :247–257 24
- Postma DJ, Rabe KF. The Asthma –COPD Overlap Syndrome. *N Eng J Med* 2015 ; 373 : 1241- 1249
- Gibson PG; McDonald VM. Asthma – COPD overlap 2015 : now we are six. *Thorax* 2015 ; 70 : 683-691.
- Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Burgel PR, Court Fortune I, Nesme-Meyer P et al. Asthma COPD overlap syndrome (ACOS) vs 'pure' COPD : a distinct phenotype ? *Allergy* 2017 72 (1) 137-145.
- Suzuki T, Tada Y, Matsuura Y, Kawata N, Ikari J, Kasahara Y. Clinical, physiological and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J COPD* 2015 ; 10 : 947-954.
- Christenson SA. The reemerge of the asthma COPD overlap syndrome: Characterizing a syndrome in the precision medicine era. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 16 (11): 81
- Van den Berge M, Aalbers R. The asthma COPD overlap syndrome: how is it defined and what are its clinical implications ? *J Asth Allerg* 2016: 9 27-35.
- Maltby S, Gibson PG, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017; 151 (1) : 78-89.
- Burge S, Wedzicha JÁ. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003 ; 21(41) : 46s-53s.
- Vestbo J, Agusti A, Wouters EFM, Bakke P, Calverley PM, Celli B et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE ? – A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 : 1022-1030.
- French A, Balfe D, Mirocha JM, Falk JA, Mosenifar Z. The inspiratory capacity / total lung capacity ratio as a predictor of survival in a emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015; 10 : 1305-1312.
- Celli BR. Os fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crônica e sua relevância clínica. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 461-466.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha 1 antitrypsin deficiency . *N Engl J Med* 2009; 360 : 2749-57
- Mahesh PA. Obese COPD is associated with higher systemic inflammation – A new COPD phenotype. *Ind Chest Soc* 2016 33 : 678
- Hanson C, LeVan T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease : recent knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2016 PMID:27906857 DOI: 10.1097/MCP.0000000000000354
- Rutten EPA, Spruit MA, McDonald M-LN, et al. Continuous fat-free mass decline in COPD: fact or fiction? *Eur Respir J*. 2015;46(5):1496-8.

Apoiadores SOPTERJ

