

# **Características clínicas e funcionais dos fenótipos da DPOC e a sua relevância na abordagem ao doente com DPOC**

**Catarina Pereira Gomes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Rita Daniela Matos Gomes

**abril de 2021**

**Folha em branco**

## **Agradecimentos**

À Dra. Rita Gomes. Pela disponibilidade, prontidão, apoio e paciência na orientação desta dissertação. Pelo esforço e resiliência na linha da frente no combate à Covid-19. Pela dedicação na formação prática dos alunos de medicina. Um enorme agradecimento, respeito e admiração.

**Folha em branco**

## Resumo

**Introdução:** A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma patologia complexa, com significativa heterogeneidade na apresentação clínica, progressão da doença e resposta à terapêutica entre doentes com o mesmo grau de obstrução ao fluxo de ar. Numa tentativa de abordar esta variabilidade, surgiu o termo “fenótipo”, “atributo ou conjunto de atributos que descrevem diferenças entre os doentes, tendo por base parâmetros clinicamente significativos (sintomas, exacerbações, resposta ao tratamento, taxa de progressão da doença ou mortalidade)”. As *Guidelines* espanholas para a doença pulmonar obstrutiva crónica surgiram em 2012 e foram as primeiras a introduzir uma abordagem por fenótipos na prática clínica, propondo a seguinte divisão: não-exacerbadores, exacerbadores com enfisema, exacerbadores com bronquite crónica e doentes com síndrome de sobreposição asma-DPOC. O presente estudo tem como objetivo verificar se existem diferenças clínicas e funcionais significativas entre estes 4 fenótipos, por forma a avaliar a pertinência e importância da fenotipagem na abordagem clínica e terapêutica à DPOC.

**Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo de uma amostra de 95 doentes com diagnóstico estabelecido de DPOC, selecionados aleatoriamente a partir do conjunto de doentes seguidos em consulta externa de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda. A definição dos fenótipos teve por base as *guidelines* espanholas para a doença pulmonar obstrutiva crónica. As diferentes variáveis foram recolhidas através da consulta do processo clínico eletrónico de cada doente. Para a análise estatística dos dados recorreu-se ao software Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS), tendo-se realizado uma análise descritiva e inferencial dos resultados, aplicando os testes de Kruskal-Wallis e qui-quadrado.

**Resultados:** Os não exacerbadores foram o fenótipo mais frequente (62.1%), seguindo-se os doentes com síndrome de sobreposição asma-DPOC (15.8%), exacerbadores com enfisema (11.6%) e exacerbadores com bronquite crónica (10.5%). Na comparação entre fenótipos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que toca à idade, sexo, carga tabágica, status tabágico e declínio da função pulmonar. Doentes não exacerbadores e com síndrome de sobreposição asma-DPOC demonstraram melhor função pulmonar e melhor capacidade de difusão do monóxido de carbono relativamente aos fenótipos exacerbadores. Exacerbadores com enfisema demonstraram um menor índice de massa corporal, maiores níveis de

dispneia e maior necessidade de oxigenoterapia de longa duração. Exacerbadores com bronquite crónica obtiveram um maior índice de massa corporal e piores valores gasimétricos. Doentes com síndrome de sobreposição asma-DPOC revelaram ter mais exacerbações relativamente aos não-exacerbadores, mas menos em relação aos exacerbadores. A terapêutica tripla com broncodilatação dupla e corticoide inalado foi a mais usada em todos os fenótipos, exceto nos não exacerbadores onde a terapia apenas com broncodilatação dupla foi a mais frequente. Todos os indivíduos com síndrome de sobreposição asma-DPOC estavam sob corticoterapia inalada.

**Conclusões:** De forma concordante com outros estudos, os resultados obtidos neste trabalho evidenciaram diferenças clinicamente relevantes entre os 4 fenótipos analisados, diferenças estas que parecem justificar a fenotipagem para uma abordagem mais personalizada dos doentes com DPOC. Não obstante, é necessária mais investigação para avaliar o curso natural de cada fenótipo e perceber se a abordagem terapêutica baseada nestes está associada a melhores resultados clínicos.

## **Palavras-chave**

DPOC;fenótipos;ACOS;enfisema;bronquite crónica;exacerbador

## Abstract

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex disorder with significant heterogeneity regarding clinical presentation, disease progression and response to therapy among patients with the same degree of airflow obstruction. To address this variability, the term “phenotype” emerged as “a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes (symptoms, exacerbations, response to therapy, rate of disease progression, or death)”. In 2012, the Spanish COPD *Guidelines* first introduced the following clinical phenotypes: non-exacerbator, exacerbator with emphysema, exacerbator with chronic bronchitis, and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). The present study aims to verify the existence of clinical and functional differences between the 4 phenotypes to subsequently assess the relevance of phenotyping in the clinical and therapeutic approach to COPD.

**Materials and methods:** In this retrospective study, 95 patients with an established diagnosis of COPD were randomly selected among those followed in the Pulmonology outpatient clinic/consultation of Unidade Local de Saúde da Guarda. Phenotypes’ definition was based on the Spanish COPD *Guidelines*. Clinical variables were obtained using electronic health records. Statistical analysis of the data was performed using the Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) software, with a descriptive and inferential analysis of the results. The latter was performed using the Kruskal-Wallis and chi-square tests.

**Results:** Non-exacerbators were the most frequent phenotype (62.1%), followed by patients with asthma-COPD overlap syndrome (15.8%), exacerbators with emphysema (11.6%), and exacerbators with chronic bronchitis (10.5%). When comparing phenotypes, no statistically significant differences were found in terms of age, sex, smoking load, smoking status, and lung function decline. Non-exacerbators and patients with asthma-COPD overlap syndrome demonstrated better lung function and better carbon monoxide diffusing capacity compared to the exacerbator phenotype. Exacerbators with emphysema demonstrated a lower body mass index, higher levels of dyspnoea and a greater need for long-term oxygen therapy. Exacerbators with chronic bronchitis had a higher body mass index and worse arterial blood gas values. Patients with asthma-COPD overlap syndrome were found to have more exacerbations than non-exacerbators, but less than exacerbators. Triple therapy with dual bronchodilator and inhaled corticosteroid was the most frequently used in all phenotypes, except for

the non-exacerbators, where therapy with dual bronchodilator alone was the most frequent. All patients with asthma-COPD overlap syndrome were under inhaled corticosteroid therapy.

**Conclusions:** In agreement with other studies, clinically relevant differences were found between the 4 phenotypes. Hence, phenotyping may allow a more personalised approach to patients with COPD. Nevertheless, further research is required to assess the natural progression of each phenotype, and whether therapeutic regimens based on clinical phenotypes are associated with better outcomes.

## **Keywords**

COPD;phenotypes;ACOS;emphysema;chronic bronchitis;exacerbator

# Índice

Introdução	1
Materiais e métodos	3
Procedimentos	3
Definição dos fenótipos	3
Análise de dados	4
Resultados	5
Discussão	13
Limitações do estudo	19
Conclusões	21
Referências bibliográficas	23

**Folha em branco**

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Percentagem dos fenótipos na amostra

Figura 2 – Percentagem de enfisema e bronquite crónica nos NE

**Folha em branco**

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Frequências de características clínicas e demográficas no total da amostra

Tabela 2 – Frequências das opções terapêuticas no total da amostra

Tabela 3 – Características clínicas de acordo com os fenótipos – Teste Kruskal-Wallis

Tabela 4 – Comparação múltipla das variáveis estatisticamente significativas pelo teste Kruskal-Wallis

Tabela 5 – Exacerbações de acordo com os fenótipos – Teste Kruskal-Wallis

Tabela 6 – Comparação múltipla das exacerbações estatisticamente significativas pelo teste Kruskal-Wallis

Tabela 7 – Características clínicas de acordo com os fenótipos – Teste do qui-quadrado

Tabela 8 – Comorbilidades de acordo com os fenótipos – Teste do qui-quadrado

Tabela 9 – Opções terapêuticas de acordo com os fenótipos – Teste do qui-quadrado

**Folha em branco**

## Lista de Acrónimos

ACOS	Síndrome da sobreposição asma-DPOC
Anti-IgE	Anticorpo anti Imunoglobulina E
Anti-IL 5	Anticorpo anti Interleucina 5
CT	Carga tabágica
DCI	Doença coronária isquémica
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DLCOc	Capacidade de difusão do monóxido de carbono corrigida
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EB	Exacerbadores com bronquite crónica
EE	Exacerbadores com enfisema
Ex-F	Ex-fumador
F	Fumador
FEV <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
FVC	Capacidade vital forçada
GesEPOC	<i>Guidelines</i> espanholas para a DPOC
GINA	Iniciativa global para a asma
GOLD	Iniciativa global para a doença pulmonar obstrutiva crónica
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência cardíaca
ICS	Corticoide inalado
IMC	Índice de massa corporal
LABA	Beta2 agonista de longa ação
LABD	Broncodilatação de longa ação
LAMA	Anticolinérgico de longa ação
mMRC	Escala de dispneia modificada-Medical Research Council
NE	Não exacerbadores
NF	Não fumadores
OLD	Oxigenoterapia de longa duração
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
pO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial
Rx	Radiografia
SAOS	Síndrome de apneia obstrutiva do sono
TC	Tomografia computadorizada
ULSG, E.P.E	Unidade Local de Saúde da Guarda
UMA	Unidades Maço Ano
VNI	Ventilação não invasiva

**Folha em branco**

## Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva crónica (DPOC) trata-se de uma patologia respiratória progressiva resultante de uma resposta inflamatória crónica do pulmão à exposição prolongada e cumulativa a partículas tóxicas e gases poluentes. O tabagismo constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento desta doença, embora a exposição a combustíveis de biomassa, poluição do ar e exposições ocupacionais sejam também fatores predisponentes conhecidos (1)

Atualmente, a DPOC constitui a 3<sup>a</sup> causa de morte a nível mundial, afetando mais de 5% da população. Está associada a elevada morbilidade e mortalidade, sendo responsável por uma grande utilização de recursos em saúde (2). Como consequência do envelhecimento da população e exposição continuada a fatores de risco, estima-se que a prevalência da DPOC continue a aumentar nas próximas décadas, com um contributo crescente para os anos de vida perdidos por morte prematura e incapacidade (1)

A DPOC é caracterizada pela presença de sintomas respiratórios crónicos e limitação persistente ao fluxo de ar. Dispneia crónica e progressiva, tosse crónica e produção de expectoração constituem os sintomas mais comuns desta doença. Quando presentes, juntamente com história de exposição a fatores de risco, deve considerar-se o diagnóstico de DPOC, procedendo-se à realização de uma espirometria. Segundo as *guidelines* mais recentes do GOLD, a espirometria diagnóstica DPOC na presença de um índice de Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ) pós-broncodilatação inferior a 0,7, sendo que o grau de gravidade da obstrução é dado pelo valor de  $FEV_1$  (1).

A DPOC deve ser vista como um espectro ao invés de uma doença única, envolvendo patologias como bronquite crónica, enfisema e doença das pequenas vias aéreas. A inflamação crónica que se estabelece a nível do pulmão provoca alterações estruturais, estreitamento das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar com perda da retração elástica, culminado num aumento da resistência das vias aéreas e, portanto, obstrução ao fluxo de ar. A bronquite crónica é um conceito clínico também presente na DPOC, sendo definido pela presença de tosse produtiva ou expectoração por mais de 3 meses, durante 2 anos consecutivos (2). Embora todos estes processos patológicos possam coexistir, a sua contribuição relativa varia de doente para doente, podendo haver clara predominância de um destes processos com consequentes diferenças do ponto de vista clínico (3). Assim sendo, a heterogeneidade e complexidade da DPOC é evidente não só na sua fisiopatologia, mas também na prática clínica onde a apresentação, resposta à terapêutica e progressão da doença variam entre doentes com o mesmo grau de obstrução (4). Posto isto, a abordagem desta doença não pode ser baseada exclusivamente nos seus valores de  $FEV_1$  e índice de Tiffeneau por impedir a avaliação adequada das diferentes faces da doença (5).

Por forma a abordar a heterogeneidade da DPOC, foi criado o termo fenótipo: “Atributo ou conjunto de atributos que descrevem diferenças entre doentes com DPOC, tendo por base parâmetros clinicamente significativos (sintomas, exacerbações, resposta ao tratamento, taxa de progressão da doença ou mortalidade)” (6). De acordo com Miravittles *et al*, a característica mais importante dos “fenótipos clinicamente relevantes” é a capacidade de identificar grupos de doentes que irão responder a tratamentos específicos. Com o aumento da pesquisa no campo da DPOC e o surgimento de novos medicamentos, tem-se tornado cada vez mais evidente que os doentes não respondem de forma uniforme a todos os fármacos, sendo crucial identificar o grupo de doentes que respondem a determinada terapêutica e caracterizá-lo. Assim, o objetivo da fenotipagem é classificar os doentes em grupos com valor prognóstico e determinar qual a terapêutica mais apropriada por forma a obter melhores resultados clínicos (7). Com base nestes conceitos, as *guidelines* espanholas para a DPOC (GesEPOC) propõem uma divisão em 4 fenótipos: não-exacerbadores (NE), exacerbadores com enfisema (EE), exacerbadores com bronquite crónica (EB) e ACOS (síndrome da sobreposição asma-DPOC) (8)

Este estudo retrospectivo tem assim como objetivo verificar se existem diferenças clínicas e funcionais significativas entre os 4 fenótipos da DPOC propostos pela GesEPOC, por forma a avaliar a pertinência e importância da fenotipagem na abordagem clínica e terapêutica à DPOC.

## **Materiais e métodos**

### **Procedimentos**

Trata-se de um estudo retrospectivo com uma amostra selecionada aleatoriamente de doentes com idade superior a 18 anos seguidos em consulta externa de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda há pelo menos 1 ano, tendo-se incluído aqueles com diagnóstico de DPOC segundo os critérios GOLD (sintomatologia associada à presença de fatores de risco e com espirometria compatível com obstrução persistente ao fluxo de ar, isto é,  $FEV_1/FVC < 0,70$  pós-broncodilatação).

Através da consulta do processo clínico eletrónico de cada doente, foram recolhidos os seguintes dados: sexo, idade, carga tabágica (em Unidades Maço Ano), status tabágico (fumador, ex-fumador ou não fumador), tratamento em curso para a DPOC, número de exacerbações moderadas (definida como exacerbação com necessidade de tratamento em ambulatório com necessidade de antibiótico e/ou corticoide oral) e severas (exacerbação com necessidade de internamento) entre 2018 e 2020, grau de dispneia classificada pela escala mMRC, comorbilidades (HTA, diabetes, doença coronária, insuficiência cardíaca e SAOS), presença de enfisema moderado ou grave em métodos de imagem descrito no diário clínico ou em relatório (Rx e/ou TC torácica), presença de critérios clínicos compatíveis com bronquite crónica (definida por tosse produtiva ou expectoração por mais de 3 meses, durante 2 anos consecutivos), diagnóstico de ACOS registado no processo clínico. Foram ainda recolhidas as provas funcionais respiratórias existentes de cada doente entre o ano 2018-2020, tendo-se selecionado a mais antiga e a mais recente dentro deste intervalo. Das provas mais recentes, foram recolhidos os seguintes dados: IMC,  $FEV_1$  (% do esperado), DLCO corrigido, valores da gasimetria arterial ( $pCO_2$  e  $pO_2$ ). Das provas mais antigas foi recolhido o  $FEV_1$  (% do esperado). Posteriormente, com o  $FEV_1$  da prova mais antiga e mais recente ( $FEV_1$  inicial e  $FEV_1$  final respetivamente), foi calculado o declínio da função pulmonar.

Doentes com patologias pulmonares concomitantes como neoplasia pulmonar, patologia do interstício pulmonar e patologia vascular pulmonar primária foram excluídos deste estudo.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da declaração de Helsínquia e obteve aprovação por parte do diretor de serviço de Pneumologia e do Presidente do Concelho de Administração da ULSG, E.P.E. Foi efetuado o pedido à comissão de ética da ULSG. Foi garantida a proteção dos dados e o anonimato dos doentes.

### **Definição dos fenótipos**

Foram considerados NE aqueles doentes com no máximo 1 exacerbação moderada no último ano. Relativamente ao fenótipo exacerbador, foram incluídos neste grupo todos os doentes com

2 ou mais exacerbações moderadas ou 1 ou mais exacerbações severas no último ano. Posteriormente os exacerbadores foram divididos em bronquíticos e enfisematosos. Foram considerados EB todos aqueles que para além dos critérios de exacerbador, apresentavam ainda tosse produtiva ou expetoração por mais de 3 meses durante 2 anos consecutivos. Doentes com enfisema moderado a severo descrito no diário clínico ou em relatório de TC tórax, juntamente com critérios de exacerbador, foram classificados como EE. Foram considerados ACOS todos os doentes com diagnóstico de ACOS registado no seu processo clínico, de acordo com as *guidelines* GOLD/GINA.

## **Análise de dados**

Procedeu-se à análise dos dados utilizando o software SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) Versão 25.0 para Windows®. Foi feita uma análise descritiva e, adicionalmente, utilizaram-se métodos de estatística inferencial para avaliar os dados recolhidos em função dos fenótipos criados. Analisou-se a normalidade dos dados através do teste Kolmogorov-Smirnov, tendo-se verificado distribuição não normal ( $p < 0.05$ ). Para as variáveis nominais e escalares foram calculadas as frequências, sendo que as diferenças entre os fenótipos clínicos foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado. Quando mais de 20% das células da tabela de contingência tinham frequências esperadas superiores a 5%, recorreu-se ao teste exato de Fisher. Para as variáveis numéricas foram calculados a média e o desvio-padrão, sendo que as diferenças entre os fenótipos clínicos foram comparadas utilizando o teste Kruskal-Wallis. Perante uma diferença significativa, realizaram-se testes de comparações múltiplas das médias das ordens, por forma a verificar entre que grupos havia significância. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de prova ( $p$ -value) inferior a 0.05.

## Resultados

Um total de 95 doentes foram selecionados para este estudo. Na totalidade da amostra, o fenótipo NE foi o mais frequente (62.1%), seguindo-se o fenótipo ACOS (15.8%), EE (11.6%) e EB (10.5%). Dentro do grupo dos NE, 42.4% são enfisematosos e 57.6% são bronquíticos. Independentemente dos fenótipos, o sexo masculino é o mais frequente (83.2%) e a maioria dos participantes são ex-fumadores (57.9%). Dentro dos não-fumadores (24.2%), a maioria são mulheres (60.9%). A idade média foi de 71.88 ( $\pm 11.12$ ).

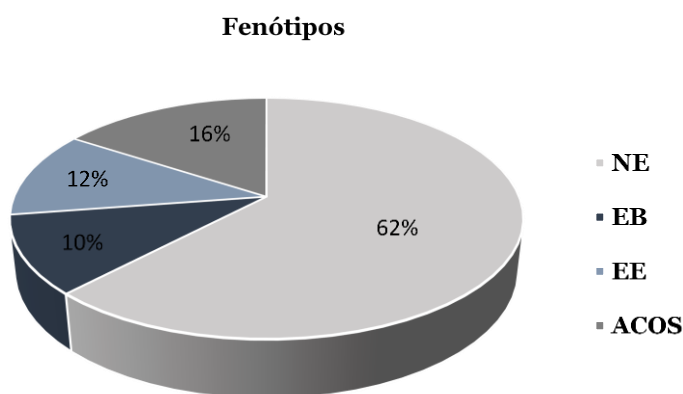


Figura 1 - percentagem dos fenótipos na amostra

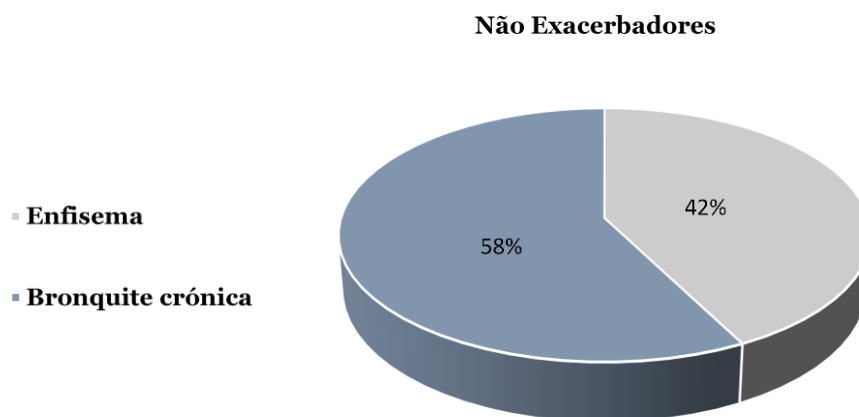


Figura 2 - percentagem de enfisema e bronquite crónica nos NE

De entre as comorbilidades recolhidas, a HTA é a mais prevalente. A IC cardíaca ocupa o segundo lugar (24.2%), seguindo-se a diabetes (22.1%) e a DCI (15.8%). A presença de SAOS foi detetada em 6.3% dos doentes.

Tabela 1 - Frequências de características clínicas e demográficas no total da amostra

<b>Características clínicas e demográficas</b>		<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	79 (83.2)
	Feminino	16 (16.8)
<b>Status tabágico</b>	NF	23 (24.2)
	Ex-F	55 (57.9)
	F	17 (17.9)
<b>Comorbilidades</b>	HTA	43 (45.3)
	Diabetes	21 (22.1)
	DCI	15 (15.8)
	IC	23 (24.2)
	SAOS	11 (11.6)

A combinação de fármacos LABA com LAMA e ICS é a mais usada para o tratamento da DPOC nesta amostra (46.3%). Segue-se a combinação LABA com LAMA, presente em 35.8% dos doentes. Um total de 27.4% participantes estão sob oxigenoterapia de longa duração (OLD) e 7.4% fazem VNI para a DPOC.

Tabela 2 - Frequências das opções terapêuticas no total da amostra

<b>Terapêutica</b>	<b>n (%)</b>
Só LAMA	4 (4.2)
Só LABA	8 (8.4)
LABA+LAMA	34 (35.8)
LABA+ICS	4 (4.2)
LABA+LAMA+ICS	44 (46.3)
OLD	26 (27.4)
VNI	7 (7.4)

Relativamente à comparação entre fenótipos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que toca à idade, sexo, carga tabágica, status tabágico e declínio do FEV<sub>1</sub>. O IMC, o FEV<sub>1</sub>, severidade da obstrução, grupo GOLD, grau de dispneia pela escala mMRC, DLCOc, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> foram significativamente diferentes entre os fenótipos clínicos.

EE têm um IMC significativamente mais baixo relativamente aos EB, 23.55 e 30.22 respetivamente. Pacientes NE e ACOS apresentam uma função pulmonar mais preservada e uma capacidade de difusão superior quando comparados com os fenótipos exacerbadores, tendo

sido esta diferença estatisticamente significativa. Dentro dos 4 fenótipos, os EE apresentam o pior FEV1 (37.67) e a pior DLCOc (35.61).

Tabela 3 – Características clínicas de acordo com os fenótipos – Teste Kruskal-Wallis

Características clínicas	Média ± DP				p-value
	NE	EB	EE	ACOS	
Idade (n=95)	70.61 ± 10.30	74.40 ± 11.42	73.64 ± 10.30	73.93 ± 14.58	0.489
IMC (n=95)	25.13 ± 4.94	30.22 ± 5.57	23.55 ± 4.61	27.21 ± 5.08	<b>0.024*</b>
CT (n=52)	56.81 ± 36.01	68.00 ± 21.68	78.00 ± 24.90	65.00 ± 59.16	0.279
FEV1 (n=95)	64.99 ± 19.51	44.59 ± 11.96	37.67 ± 14.88	64.98 ± 24.27	<b>&lt;0.001*</b>
Declínio do FEV1 (n=51)	5.19 ± 7.06	3.36 ± 5.69	1.52 ± 1.35	2.94 ± 3.85	0.751
DLCOc (n=40)	67.06 ± 20.47	40.52 ± 12.34	35.61 ± 13.76	85.64 ± 17.06	<b>0.001*</b>

\*p-value<0.05

Tabela 4 - Comparação múltipla das variáveis estatisticamente significativas pelo teste Kruskal-Wallis

Característica clínica	Comparação entre fenótipos		p-value
IMC	EE	NE	0.790
	EE	EB	<b>0.033*</b>
	EE	ACOS	0.359
	EB	NE	<b>0.038*</b>
	EB	ACOS	0.600
	ACOS	NE	0.620
FEV1 inicial	EE	NE	<b>&lt;0.001*</b>
	EE	EB	0.889
	EE	ACOS	<b>0.003*</b>
	EB	NE	<b>0.004*</b>
	EB	ACOS	<b>0.034*</b>
	ACOS	NE	0.993
DLCOc	EE	NE	<b>0.018*</b>
	EE	EB	0.992
	EE	ACOS	<b>0.002*</b>
	EB	NE	<b>0.022*</b>
	EB	ACOS	<b>0.003*</b>
	ACOS	NE	0.229

\*p-value<0.05

No que diz respeito às exacerbações, ressaltam-se 2 resultados relevantes. Doentes ACOS apresentam um número significativamente maior de exacerbações totais e com tratamento em ambulatório comparativamente aos NE. Ainda, este fenótipo apresenta significativamente menos exacerbações totais e com internamento em relação aos EE e EB.

Tabela 5 – Exacerbações de acordo com os fenótipos – Teste Kruskal-Wallis

Características clínicas	Média ± DP				p-value
	NE	EB	EE	ACOS	
Exacerbações em ambulatório (n=95)	0.17 ± 0.42	1.80 ± 1.40	1.91 ± 1.97	0.87 ± 1.12	<0.001*
Exacerbações em internamento (n=95)	0.20 ± 0.45	2.60 ± 1.26	2.27 ± 1.27	0.40 ± 0.74	<0.001*
Exacerbações Totais (n=95)	0.37 ± 0.64	4.40 ± 1.71	4.18 ± 2.18	1.27 ± 1.16	<0.001*

\*p-value<0.05

Tabela 6- Comparação múltipla das exacerbações estatisticamente significativas pelo teste Kruskal-Wallis

Exacerbações	Comparação entre fenótipos		p-value
<b>Exacerbações em ambulatório</b>	EE	NE	<0.001*
	EE	EB	1.000
	EE	ACOS	0.137
	EB	NE	<0.001*
	EB	ACOS	0.138
	ACOS	NE	0.006*
<b>Exacerbações em internamento</b>	EE	NE	<0.001*
	EE	EB	0.976
	EE	ACOS	<0.001*
	EB	NE	<0.001*
	EB	ACOS	<0.001*
	ACOS	NE	0.724
<b>Exacerbações totais</b>	EE	NE	<0.001*
	EE	EB	0.990
	EE	ACOS	<0.001*
	EB	NE	<0.001*
	EB	ACOS	<0.001*
	ACOS	NE	<0.001*

\*p-value<0.05

Relativamente aos graus GOLD, uma percentagem considerável de EE (45.5%) encontra-se no grau 4 quando comparado com os outros fenótipos. A maioria dos EB (60.0%) apresenta um GOLD grau 3, enquanto a maioria dos NE e ACOS exibem um grau 2. No que toca aos grupos GOLD, 60% dos EB encontram-se no grupo C e a grande maioria dos EE (90.9) encontram-se no grupo D. No grupo A estão a maioria dos NE (55.9%) e ACOS (60.0%). EE apresentam um grau de dispneia significativamente superior aos restantes fenótipos, com 45.5% a relatarem mMRC>2. NE e ACOS experienciam os menores graus de dispneia. EB apresentam, de forma significativa, piores níveis de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> nas gasimetrias arteriais comparativamente aos outros fenótipos. Uma pO<sub>2</sub><60 mmHg e uma pCO<sub>2</sub>>45 mmHg estão presentes em 55.6% dos EB.

Tabela 7 – Características clínicas de acordo com os fenótipos – Teste do qui-quadrado

Características clínicas	n (% por coluna)				p-value	V Cramer
	NE	EB	EE	ACOS		
<b>Sexo (n=95)</b>						
Feminino	10 (16.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (33.3)	0.153	-
Masculino	49 (83.1)	9 (90.0)	11 (100)	10 (66.7)		
<b>Status Tabágico (n=95)</b>						
Fumador	9 (15.3)	2 (20.0)	4 (36.4)	2 (13.3)	0.134	-
Ex fumador	36 (61.0)	6 (60.0)	7 (63.6)	6 (40.0)		
Não fumador	14 (23.7)	2 (20.0)	0 (0.0)	7 (46.7)		
<b>GOLD - grupo (n=95)</b>						
A	33 (55.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (60.0)	<0.001*	0.616
B	26 (44.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)		
C	0 (0.0)	6 (60.0)	1 (9.1)	1 (6.7)		
D	0 (0.0)	4 (40.0)	10 (90.9)	2 (13.3)		
<b>GOLD – grau (n=95)</b>						
1	11 (18.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	<0.001*	0.341
2	35 (59.3)	2 (20.0)	1 (9.1)	9 (60.0)		
3	10 (16.9)	6 (60.0)	5 (45.5)	3 (20.0)		
4	3 (5.1)	2 (20.0)	5 (45.5)	1 (6.7)		
<b>Escala mMRC (n=95)</b>						
>2	7 (11.9)	2 (20.0)	5 (45.5)	1 (6.7)	0.036*	0.308
≤2	52 (88.1)	8 (80.0)	6 (54.4)	14 (93.3)		
<b>pO<sub>2</sub> (n=69)</b>						
<60	6 (14.0)	5 (55.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0.014*	0.411
≥60	37 (86.0)	4 (44.4)	6 (85.7)	10 (100.0)		
<b>pCO<sub>2</sub> (n=69)</b>						
>45	4 (9.3)	5 (55.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0.005*	0.464
≤45	39 (90.7)	4 (44.4)	6 (85.7)	10 (100.0)		

\*p-value<0.05

Não foram encontradas diferenças com significância estatística para a HTA, diabetes, DCI e IC. Por outro lado, a prevalência de SAOS é estatisticamente superior nos indivíduos ACOS.

Tabela 8 – Comorbilidades de acordo com os fenótipos – Teste do qui-quadrado

Comorbilidades	n (% por coluna)				p-value	V Cramer
	NE	EB	EE	ACOS		
<b>HTA</b>						
Sim	26 (44.1)	8 (80.0)	4 (36.4)	5 (33.3)	0.113	-
Não	33 (55.9)	2 (20.0)	7 (63.6)	10 (66.7)		
<b>Diabetes</b>						
Sim	13 (22.0)	4 (40.0)	2 (18.2)	2 (13.3)	0.476	-
Não	46 (78.0)	6 (60)	9 (81.8)	13 (86.7)		
<b>Doença coronária</b>						
Sim	11 (18.6)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0.193	-
Não	48 (81.4)	7 (70.0)	11 (100.0)	14 (93.3)		
<b>IC</b>						
Sim	10 (16.9)	4 (40.0)	4 (36.4)	10 (33.3)	0.162	-
Não	49 (83.1)	6 (60.0)	7 (63.3)	10 (66.7)		
<b>SAOS</b>						
Sim	5 (8.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (33.3)	<b>0.048*</b>	0.307
Não	54 (91.5)	9 (90.0)	11 (100.0)	10 (66.7)		

\*p-value<0.05

A combinação farmacológica LABA com LAMA e ICS foi a mais usada em todos os fenótipos com exceção dos NE, onde a combinação LABA com LAMA foi a mais frequente. Apenas NE fazem monoterapia com broncodilatador. Todos os indivíduos ACOS fazem ICS, quer na associação LABA com ICS (20%) ou LAMA com ICS (6.6%), quer na associação tripla LABA com LAMA e ICS (73.3%). A OLD é significativamente mais frequente entre os EE.

Tabela 9 – Opções terapêuticas de acordo com os fenótipos – Teste do qui-quadrado

Terapêutica	n (% por coluna)				p-value	V Cramer
	NE	EB	EE	ACOS		
<b>Só LABA</b>						
Sim	8 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.257	-
Não	51 (86.4)	10 (100.0)	11 (100.0)	15 (100.0)		
<b>Só LAMA</b>						
Sim	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.847	-
Não	55 (93.2)	10 (100.0)	11 (100.0)	15 (100.0)		
<b>LABA+LAMA</b>						
Sim	28 (47.5)	3 (30.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	<b>0.002*</b>	0.361
Não	31 (52.5)	7 (70.0)	8 (72.7)	15 (100.0)		
<b>LABA+ICS</b>						
Sim	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	<b>0.032*</b>	0.342
Não	58 (98.3)	10 (100.0)	11 (100.0)	12 (80.0)		
<b>LABA+LAMA+ICS</b>						
Sim	18 (30.5)	7 (70.0)	8 (72.7)	11 (73.3)	<b>0.001*</b>	0.406
Não	41 (69.5)	3 (30.0)	3 (27.3)	4 (26.7)		
<b>OLD</b>						
Sim	14 (23.7)	3 (30.0)	8 (72.7)	1 (3.8)	<b>0.002*</b>	0.398
Não	45 (76.3)	7 (70.0)	3 (27.3)	14 (93.3)		
<b>VNI</b>						
Sim	4 (6.8)	1 (10.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0.278	-
Não	55 (93.2)	9 (90.0)	9 (81.8)	15 (100.0)		

\*p-value<0.05

**Folha em branco**

## Discussão

Historicamente, durante décadas, a DPOC foi dividida em 2 grandes fenótipos: os DPOC tipo A ou “*pink puffers*”, doentes cujo enfisema seria a principal patologia subjacente e os DPOC tipo B ou “*blue bloaters*”, nos quais a bronquite crónica seria predominante (9). Esta divisão refletia os 2 principais perfis clínicos, distintos do ponto de vista imagiológico, funcional e patológico. Contudo, mais tarde, a relevância clínica desta classificação foi questionada, tendo-se promovido uma visão uniforme da DPOC baseada nos valores de FEV<sub>1</sub>, excluindo-se assim aspetos fundamentais relativos à heterogeneidade desta doença (5). Embora todos os doentes com DPOC partilhem algumas características clínicas, nomeadamente a obstrução ao fluxo de ar, há uma grande variabilidade na expressão e progressão da doença, no risco de exacerbações, na deterioração da função pulmonar, na resposta terapêutica e na mortalidade (10,11). Nos últimos anos a iniciativa GOLD tem mudado o paradigma, evoluindo no sentido de uma clara melhoria na abordagem ao doente com DPOC. Abandonando a abordagem clínica baseada apenas no grau de obstrução, as *guidelines* GOLD passaram a propor um tratamento dirigido pela intensidade dos sintomas (avaliados pela escala mMRC e/ou CAT) e pela frequência e gravidade das exacerbações (1,7). Não obstante, este avanço parece ser ainda insuficiente para refletir a heterogeneidade da doença (12). Assim, a DPOC não deve ser vista nem de forma excessivamente simplificada e reduzida apenas aos valores espirométricos, nem de forma demasiado complexa ao ponto de considerar em cada doente uma doença única. Este meio-termo poderá passar por identificar e caracterizar fenótipos da DPOC (13). Embora este conceito ainda gere discrepância na comunidade científica, permite identificar atributos específicos de relevância clínica, prognóstica e terapêutica e agrupar a população heterogénea da DPOC, possibilitando uma abordagem mais orientada para o doente (5,12). Atualmente sabe-se que a complexidade da DPOC vai além da divisão histórica em enfisema e bronquite crónica, sendo que outros fenótipos têm surgido (3). Assim, recuperando os fenótipos clássicos e acrescentando outros mais recentemente descritos como os ACOS e exacerbadores frequentes, conseguimos obter uma classificação simples dos doentes que partilham características de interesse semelhantes (7). A sociedade espanhola de pneumologia e cirurgia torácica publicou, em 2012, as *guidelines* GesEPOC, as primeiras a introduzir uma abordagem por fenótipos na prática clínica baseada na frequência de exacerbações e nas manifestações clínicas dominantes, incluindo a bronquite crónica, enfisema e asma (14).

Tendo por base os fenótipos propostos pelas *guidelines* GesEPOC de 2017, este trabalho evidenciou diferenças clinicamente relevantes entre grupos da amostra em estudo.

Os NE foram o fenótipo mais frequente, perfazendo quase dois terços do total da amostra, seguindo-se os ACOS com 15.8%, EE com 11.6% e finalmente os EB com 10.5%. Uma distribuição semelhante é reportada em outros estudos (4,10,15), sendo que a maior prevalência dos NE parece ser consensual. A clara predominância do sexo masculino, bem como a maior

prevalência de ex-fumadores entre os participantes estão também de acordo com outros estudos, nomeadamente o de Hernández Vásquez *et al* (4). Apesar de historicamente a DPOC ser mais prevalente nos homens, estudos recentes têm demonstrado uma tendência para a equalização das prevalências em ambos os sexos, provavelmente como reflexo do aumento dos hábitos tabágicos nas mulheres (1). Não obstante e ainda comparativamente ao estudo de Hernández Vásquez *et al*, a percentagem de não-fumadores foi bastante superior no presente trabalho (24.2% vs. 1.1%) (4). Estes dados alertam para uma possível exposição aumentada a outros fatores risco na amostra, como é o caso dos combustíveis de biomassa usados nas lareiras e fornos a lenha, bem como a exposição ocupacional a poeiras orgânicas e inorgânicas. Foi também constatado que a maioria dos não fumadores pertenciam ao sexo feminino, o que poderá ser explicado pelo facto de os hábitos tabágicos serem menos prevalentes nas mulheres e estas estarem mais expostas à designada “*indoor air pollution*”, consequente dos combustíveis de biomassa (1). Contudo, estes fatores de risco não foram avaliados no nosso estudo.

Relativamente à população em geral, os doentes com DPOC apresentam maior frequência de comorbilidades, sendo a patologia cardiovascular a mais comum e relevante nestes doentes (8). A presença de comorbilidades, sobretudo cardiovasculares, contribui para a severidade da DPOC, aumenta a frequência de exacerbações, piora o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes e é uma causa importante de hospitalização e mortalidade (E. Fragoso-2015). Dado a sua importância, estas devem ser consideradas e prontamente tratadas em todos os doentes, independentemente do grau, estadio ou fenótipo, já que podem estar presentes ou complicar qualquer um deles (7). Na amostra em estudo, a prevalência das comorbilidades cardiovasculares mostrou-se semelhante à de outros artigos, sendo a HTA a mais frequente (4,5). Também de forma concordante, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na distribuição destas por fenótipos, embora os EB tenham apresentado uma maior prevalência de HTA, diabetes e doença coronária, o que pode dever-se à maior prevalência de obesidade neste grupo (5). Já relativamente à SAOS, esta patologia foi significativamente mais frequente no grupo de doentes ACOS, sendo que esta relação também foi encontrada por Calle Rubio *et al* (16).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre fenótipos no que concerne à idade, sexo, carga tabágica, status tabágico e declínio do FEV1. O mesmo acontece nos resultados obtidos nos trabalhos de Chai *et al* e Cosio *et al* (14,15). Contudo, outros estudos relatam que o grupo ACOS tem maior prevalência de mulheres e é constituído por doentes mais novos e menos expostos ao tabaco, enquanto os exacerbadores são mais velhos e associam-se a uma maior carga tabágica (10,16). De facto, apesar de não se ter obtido significância estatística, os doentes com ACOS da amostra em estudo apresentaram a maior percentagem de mulheres e de não fumadores, assim como os exacerbadores apresentaram a maior carga tabágica, sobretudo EE. A associação entre exposição marcada ao fumo de tabaco e o fenótipo enfisematoso é relatada nos trabalhos de A.Corlateanu *et al* e Calle Rubio *et al* (16,17). Relativamente ao declínio da função pulmonar, são vários os estudos que estabelecem uma

associação positiva entre a presença de exacerbações frequentes e um maior declínio (6,13,18,19). Mais especificamente, o estudo ECLIPSE identificou o enfisema como um forte preditor para o declínio fisiológico em pacientes com DPOC, estando também descrito nas *guidelines* GesEPOC um maior declínio anual do FEV<sub>1</sub> no fenótipo EE (8,17,20). No presente estudo, os resultados encontrados foram divergentes da evidência científica, dado que apesar de não haver significância estatística, os NE apresentaram um maior declínio da função pulmonar. Contudo, apenas se obteve informação do declínio em 51 participantes, sendo que a maioria (76,5%) eram NE. Ainda, a diferença temporal entre as espirometrias não foi a mesma, tendo sido selecionadas as mais antigas e mais recentes no período de 2018-2020, algumas com diferença de poucos meses, outras com diferença de 2 anos. Posto isto, a interpretação dos resultados relativos ao declínio do FEV<sub>1</sub> fica limitada, podendo assim questionar-se a validade dos mesmos.

Variáveis como o IMC, o FEV<sub>1</sub>, a DLCOc, a severidade da obstrução, o grau de dispneia, o grupo GOLD, a pO<sub>2</sub>, a pCO<sub>2</sub> e as exacerbações foram significativamente diferentes entre os fenótipos clínicos.

EE apresentaram o IMC mais baixo, enquanto os EB apresentaram os valores mais altos desta variável. Estes resultados são apoiados por inúmeros trabalhos que demonstram e relatam a tendência dos enfisematosos para um baixo IMC e a maior prevalência de obesidade entre os doentes com bronquite crónica (5,8,9,11,16,21).

De forma estatisticamente significativa, doentes NE e ACOS demonstraram valores de FEV<sub>1</sub> e de capacidade de difusão do monóxido de carbono superiores aos fenótipos exacerbadores. No mesmo sentido, atentando na severidade da obstrução avaliada pelos graus GOLD, a grande maioria dos EE e EB encontravam-se no grau 3 e 4, enquanto a grande maioria dos NE e ACOS encontravam-se no grau 1 e 2. Concordantemente, são vários os estudos que demonstram a associação dos exacerbadores a uma função pulmonar mais deteriorada (3,10,15,19,21,22). Embora se tenham encontrado valores de FEV<sub>1</sub> idênticos nos NE e ACOS, existem trabalhos que atribuem os melhores valores deste componente ao fenótipo ACOS (4,10,16). Por outro lado, o fenótipo EE tem sido associado à pior função pulmonar e aos valores mais baixos de DLCOc em alguns artigos (5,9,16,23,24). De facto, no presente trabalho, os piores valores de FEV<sub>1</sub> e DLCOc foram encontrados nos EE, apesar de não haver significância estatística em relação aos EB. Além disso, uma percentagem estatisticamente significativa deste fenótipo encontrava-se no GOLD grau 4. A inflamação e o estreitamento das pequenas vias aéreas que ocorrem na DPOC levam à diminuição do FEV<sub>1</sub>, mas a presença de enfisema também contribui de forma importante para a limitação do fluxo expiratório (1,13,17,23), podendo justificar assim os valores mais baixos do FEV<sub>1</sub> associados ao fenótipo enfisematoso. A redução da DLCOc constitui uma alteração fisiológica que se sabe também estar relacionada à presença de enfisema e à sua extensão (23), sendo esta associação facilmente entendida se pensarmos que existe destruição das unidades responsáveis pelas trocas gasosas.

Concordantemente com vários artigos, os EE demonstraram, de forma estatisticamente significativa, maior dispneia comparativamente aos restantes fenótipos, com 45.5% destes a relatarem um mMRC>2 e 90.9% situados no grupo GOLD D. De facto, a associação positiva entre enfisema e dispneia tem sido estabelecida em vários trabalhos (5,8,11,19,25). A explicação pode residir no *air trapping* e na hiperinsuflação associados ao enfisema, que resultam num aumento do esforço respiratório com tradução clínica em dispneia e intolerância ao exercício (1,13).

No que concerne à pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub>, foi encontrada significância estatística para ambos os parâmetros, com uma percentagem maior de EB (55.6%) a apresentarem uma pO<sub>2</sub><60 mmHg e uma pCO<sub>2</sub>>45 mmHg. Os resultados de M.Rizzi *et al* demonstraram que pacientes com bronquite crónica tinham valores de pCO<sub>2</sub> significativamente superiores aos pacientes com enfisema, sem diferenças ao nível da PaO<sub>2</sub> (9). De facto, a obstrução brônquica associada ao fenótipo EB resultante da hipersecreção de muco e edema da mucosa, leva à diminuição da ventilação com consequente hipercapnia e hipoxemia (19). Já os doentes enfisematosos apresentam-se geralmente com taquipneia (26) e, portanto, sem hipercapnia. No entanto, tendo em conta que no enfisema há destruição do tecido respiratório (27) e que a capacidade de difusão do O<sub>2</sub> é 20 vezes inferior à do CO<sub>2</sub>, a hipoxemia pode estar presente nos enfisematosos, aumentando com a extensão e severidade da doença (6). No caso dos EE do presente estudo, é importante referir que uma percentagem significativamente maior (72.7%) estava sob OLD, provavelmente pelo facto de os doentes deste grupo apresentarem enfisema moderado a severo e, portanto, maior extensão da doença, podendo condicionar uma maior gravidade da hipoxemia. Assim sendo, o facto de se apresentarem sob OLD no momento da gasimetria, influenciou os valores obtidos, contribuindo para uma menor percentagem de doentes EE com pO<sub>2</sub> <60 mmHg.

Os resultados obtidos na comparação do número de exacerbações entre os diferentes fenótipos são semelhantes aos encontrados em outros estudos (3,10,16), destacando-se que os doentes ACOS apresentaram, de forma estatisticamente significativa, maior número de exacerbações que os doentes NE e menos que os EB e EE. Apesar de não terem sido encontradas diferenças entre os EB e EE no presente estudo, alguns artigos relatam a associação entre bronquite crónica e um maior número de exacerbações, maior risco de hospitalização e maior frequência de exacerbações associadas a infeções bacterianas (4,5,13,15,21,22,28). A hipersecreção brônquica crónica tem sido associada a uma maior inflamação, maior risco de infeções respiratórias e maior risco de colonização bacteriana das vias aéreas, o que pode explicar o aparecimento de exacerbações repetidas nos doentes com bronquite crónica (13,29).

A distribuição das combinações farmacológicas entre os diferentes fenótipos foi compatível com a de outros estudos, nomeadamente o de Calle Rubio *et al* e Kania *et al* (3,16). De forma concordante com a melhor evidência científica (30), todos os doentes ACOS estavam medicados com ICS, associados a um ou 2 broncodilatadores. Foi ainda detetado um uso excessivo de ICS

no fenótipo NE (32.2%), não sendo possível, contudo, descartar que a ausência de exacerbações seja resultado do uso desses mesmo ICS e que de facto estes seriam indicados em alguns casos (10).

Conclui-se assim que os resultados obtidos com este trabalho, para além de concordantes com outros estudos, parecem justificar a fenotipagem para uma abordagem mais individualizada dos doentes com DPOC. NE são menos sintomáticos, têm uma melhor qualidade de vida, menor risco de declínio da função pulmonar e menor mortalidade comparativamente aos doentes exacerbadores (14,29). Assim sendo, o principal objetivo no tratamento destes doentes deve ser assegurar a sua estabilidade clínica (29), recorrendo-se para isso a LABD em monoterapia ou em associação, dependendo da intensidade dos sintomas (8,12,29). O fenótipo EE está associado a uma pior função pulmonar, menor IMC, maior dispneia, maior intolerância ao exercício, maior declínio funcional e pior prognóstico (6,8,13,19). Ainda, e em contraste com os bronquíticos, as exacerbações associadas aos enfisematosos parecem ser mais relacionadas à hiperinsuflação do que à inflamação ou infeção. Posto isto, a terapêutica dos EE deve passar pela máxima otimização da broncodilatação, adotando assim a combinação LABA com LAMA como primeira linha (8,12,13,29). A adição de ICS pode ser considerada em doentes com exacerbações persistentes e graves apesar do tratamento otimizado com broncodilatação, sobretudo na presença de eosinofilia no sangue (8,12,29). A teofilina parece ter um papel importante neste fenótipo e deve ser considerada a sua adição nos EE que se mantêm dispneicos apesar de broncodilatação dupla (8,12). Por fim, a cirurgia de redução do volume pulmonar pode ser aplicada aos doentes exacerbadores com enfisema nos lobos pulmonares superiores ou inferiores, resultando numa melhoria da dispneia, capacidade física, função pulmonar e níveis de O<sub>2</sub> e numa diminuição do número de exacerbações e da mortalidade (13,29). Por sua vez, EB apresentam maior IMC, mais exacerbações, exacerbações mais severas, pior qualidade de vida (14) e maior inflamação e colonização bacteriana das vias aéreas. Assim sendo, para além da broncodilatação dupla, EB podem beneficiar da adição de terapêutica anti-inflamatória com ICS e/ou roflumilast (8,12,29). Este último fármaco mostrou ser extremamente eficaz neste grupo de doentes, melhorando a função pulmonar e reduzindo as exacerbações moderadas e severas, tendo vantagem sobre os ICS na medida em que não aumentam o risco de pneumonia (1,8). Mucolíticos e tratamento de longa duração com antibióticos macrólidos também trazem benefício para o grupo dos EB (8,12,29). Finalmente, estes doentes devem ser submetidos a TC torácica e exame bacteriológico de expectoração na fase estável da doença de forma a identificar a presença de bronquiectasias ou colonização, muitas vezes associadas a este fenótipo (8,12,13). Doentes ACOS estão caracteristicamente associados a uma inflamação eosinofílica da mucosa brônquica e, portanto, maior resposta aos ICS. Assim sendo, o tratamento destes doentes deve consistir na associação de broncodilatação a um ICS, iniciando pela combinação LABA+ICS e adicionando LAMA para *step-up* se necessário (8,12,29,30). Doentes ACOS que permaneçam com exacerbações frequentes apesar da terapia tripla LABA com LAMA e ICS poderão beneficiar do tratamento com anti-IgE ou anti-IL 5 (29). Recomendações gerais tais como cessação tabágica, vacinação antigripal e antipneumocócica, reabilitação respiratória e identificação e

tratamento de comorbilidades devem ser aplicadas a todos os doentes com DPOC, independentemente do fenótipo (29).

## **Limitações do estudo**

A amostra deste estudo foi selecionada aleatoriamente de doentes seguidos em consulta externa de um único hospital, tendo-se conseguido reunir os dados de apenas 95 doentes. Assim sendo, não só há compromisso na obtenção de alguns resultados, como também existe limitação na generalização destes para a população em geral. Além disso não foram colhidas variáveis que poderiam ter influenciado os resultados, nomeadamente a duração da DPOC e o tratamento das comorbilidades. Ainda, algumas variáveis não estavam disponíveis em todos os 95 doentes, incluindo a carga tabágica, o FEV1 inicial, a DLCOc e os valores gasimétricos, reduzindo ainda mais o total da amostra nestes parâmetros. Por fim, não estavam disponíveis variáveis que poderiam ter sido úteis para as conclusões deste trabalho, incluindo a escala CAT e a prova de marcha de 6 minutos.

**Folha em branco**

## Conclusões

Desde a sua criação, as *Guidelines* GOLD têm orientado inúmeros médicos no diagnóstico e tratamento da DPOC. No entanto, esta é uma doença muito complexa e os esforços para identificar fenótipos com características clínicas relevantes têm sido um desafio que evoluiu ao longo dos anos (17). Os diversos trabalhos nesta área têm apoiado a divisão dos doentes com DPOC em subgrupos, com base na frequência de exacerbações e características clínicas dominantes, permitindo uma terapêutica mais direcionada e personalizada, sendo esta a principal razão que justifica uma abordagem orientada por fenótipos (14). Países como a República Checa, Polónia, Rússia, Espanha, Suécia, Inglaterra e País de Gales reconhecem os fenótipos clássicos de bronquite crónica e enfisema nas suas *Guidelines* (17). Apesar disto, é necessária mais investigação para avaliar não só o curso natural de cada fenotipo, mas sobretudo para avaliar se uma abordagem terapêutica baseada nestes está associada a melhores resultados do que a abordagem atual baseada na função pulmonar, sintomas e história de exacerbações (3).

**Folha em branco**

## Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD; 2021.
2. Han MK, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2020 Nov 24]. p. 1–45. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging/>
3. Kania A, Krenke R, Kuziemski K, Czajkowska-Malinowska M, Celejewska-Wójcik N, Kuźnar-Kamińska B, et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – Results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *Int J COPD*. 2018;13:1613–21.
4. Vázquez JH, García IA, Jiménez-García R, Meca AÁ, de Andrés AL, Ruiz CM, et al. COPD phenotypes: Differences in survival. *Int J COPD*. 2018;13:2245–51.
5. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107(5):724–31.
6. Han MLK, 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(5):598–604.
7. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: Putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1252–6.
8. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2017 Jun;53(Supl 1):2–64.
9. Rizzi M, Airoidi A, Cristiano A, Frassanito F, Macaluso C, Vanni S, et al. Oxygen therapy in COPD patients with isolated nocturnal hypoxemia; comparison of quality of life and sleep between bronchitis and emphysema phenotype: A prospective observational study. *Eur J Intern Med*. 2016;34:78–84.
10. Miravittles M, Barrecheguren M, Romáin-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):992–8.
11. Bártholo TP, Costa CH da. Fenótipos da DPOC: há interesse prático nesta avaliação? *Pulmão RJ*. 2017;26(1):23–8.
12. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding

- COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2016;22(2):101–11.
13. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86–98.
  14. Chai CS, Liam CK, Pang YK, Ng DLC, Tan SB, Wong TS, et al. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: A cross-sectional study. *Int J COPD*. 2019;14:565–73.
  15. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De-Torres JP, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoS One*. 2016;11(9):1–15.
  16. Rubio MC, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD guidelines: The FENEPOC study. *Int J COPD*. 2017;12:2373–83.
  17. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R de JA, Botnaru V, Siafakas N. “Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art.” *Pulmonology*. 2020 Mar;26(2):95–100.
  18. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J COPD*. 2017;12:1009–18.
  19. Cheng Y, Tu X, Pan L, Lu S, Xing M, Li L, et al. Clinical characteristics of chronic bronchitic, emphysematous and ACOS phenotypes in COPD patients with frequent exacerbations. *Int J COPD*. 2017;12:2069–74.
  20. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Supl 1):1–16.
  21. Segal LN, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):1961–71.
  22. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: The POPE Study. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
  23. Boschetto P, Miniati M, Miotto D, Braccioni F, De Rosa E, Bononi I, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003;21(3):450–4.
  24. Arkhipov V, Arkhipova D, Miravittles M, Lazarev A, Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian federation: The SUPPORT trial. *Int J COPD*. 2017;12:3255–62.
  25. Mak V, D’Ancona G. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical phenotypes and implications for management. *The Pharmaceutical Journal*. 2016.

26. Petty TL. COPD: Clinical phenotypes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(4):341–51.
27. Akpınar E, Hoşgün D. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: Are they really useful in clinical practice? *Eurasian J Pulmonol.* 2019;21(3):143.
28. Kim V, Han MLK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPDGene study. *Chest.* 2011;140(3):626–33.
29. Baker M, Funk G-C, Valipour A. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: imprint on pharmacological and non-pharmacological therapy. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1472–1472.
30. Global Initiative for Asthma (GINA), Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS).* 2015.