

Os fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crónica e a sua relevância clínica

Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance

Resumo

O fenótipo da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) pode ser definido como a manifestação física exteriorizada pelos doentes com DPOC, ou seja, tudo o que faça parte da estrutura, função ou comportamento, que possa ser observado. A caracterização do doente com DPOC tem vindo a ser modificada, deixando de se limitar ao grau da obstrução brônquica para passar a incluir as manifestações de diferentes fenótipos da doença. Estes incluem, entre outros, a hipoxemia persistente, a hiperinsuflação com enfisema de distribuição heterogénea, os doentes com múltiplas exacerbações e os doentes com disfunção dos músculos periféricos. Cada um destes fenótipos obriga a diferentes abordagens terapêuticas e implica diferentes prognósticos.

A limitação dos débitos aéreos: o elemento definidor

O grau de obstrução definido pelo volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV_1) apresentado por Fletcher e Peto¹ tem permitido o estadiamento da gravidade da DPOC, orientando as intervenções terapêuticas de acordo com cada estágio. O estadiamento espirométrico da DPOC pode prever o estado

de saúde, o uso dos recursos de saúde, a ocorrência de exacerbações e a mortalidade.

Contudo, embora se trate de uma ferramenta diagnóstica e prognóstica útil, o FEV_1 é um parâmetro que tem sido usado de forma limitativa, já que os doentes com DPOC que apresentam reversibilidade com o broncodilatador são habitualmente excluídos dos estudos clínicos. A presença de hiperreactividade brônquica confere aos doentes com DPOC uma expressão fenotípica associada a uma função pulmonar mais grave. O FEV_1 e a sua variação não representam todo o espectro das manifestações clínicas complexas da DPOC. A presença de enfisema e hiperinsuflação², a importância crescente da malnutrição³, a disfunção dos músculos periféricos⁴ e a dispneia⁵ reflectem diferentes factores predictivos da evolução da doença. Também as co-morbilidades e o sexo são características fenotípicas da doença que não se correlacionam com o FEV_1 .

Enfisema e hiperinsuflação

O enfisema, definido como o alargamento permanente das vias aéreas distais ao bronquíolo terminal, associado à destruição das paredes alveolares e sem fibrose significativa, pode traduzir-se num fenótipo clínico

evidenciado no estudo funcional respiratório pela hiperinsuflação pulmonar. A hiperinsuflação pulmonar estática (elevação do volume pulmonar no final da expiração, com redução da capacidade inspiratória) e a hiperinsuflação pulmonar dinâmica com o exercício (redução progressiva da capacidade inspiratória) têm sido associadas à limitação da capacidade funcional dos doentes com DPOC.

Segundo Casanova e colaboradores², a relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total (IC/TLC) prediz a mortalidade global e a mortalidade devida a causas respiratórias melhor do que o FEV₁. A redução da difusão (transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono) e, em particular, a tomografia axial computadorizada têm permitido avaliar a extensão, a gravidade e a distribuição da destruição pulmonar. A presença de hiperinsuflação e o grau e distribuição do enfisema definem um fenótipo de doente que pode beneficiar de medidas de redução de volume pulmonar, independentemente do grau de obstrução.

Envolvimento sistémico e inflamação

O desenvolvimento de manifestações extra-pulmonares não apresenta uma correlação directa com o grau de obstrução. Uma destas manifestações, a **hipoxemia grave**, confere um mau prognóstico e a sua correcção, quando os valores de PaO₂ são inferiores a 55 mmHg, tem sido associada a uma maior sobrevida⁶. Este facto vem demonstrar que o prognóstico da doença pode ser alterado mesmo quando não se consegue modificar a taxa de declínio do FEV₁.

A **malnutrição**, avaliada pelo índice de massa corporal (IMC) quando este índice é inferior a 21 kg/m², é um factor preditivo de mortalidade independente da obstrução brônquica³. Apontam-se como causas da desnutrição a inflamação (níveis elevados de factor de necrose tumoral ou TNF- α), o *stress* oxidativo e o aumento do trabalho ventilatório. A correcção da desnutrição pode ter um impacto prognóstico positivo.

A **intolerância ao exercício físico** evidenciada na prova de esforço cardiopulmonar ou nos testes de terreno (prova de marcha e prova de *shuttle*) pode ser consequência, entre outras, da alteração da mecânica ventilatória e/ou da disfunção dos músculos periféricos. Esta pode resultar ainda das alterações inflamatórias presentes nesta doença. A redução da capacidade para o exercício é um factor preditivo da sobrevida e a sua correcção com o treino de exercício tem um impacto muito positivo no prognóstico e na qualidade de vida destes doentes⁷.

Em 10 a 20% dos doentes com DPOC é detectada **anemia** que parece ter origem na inflamação crónica, à semelhança de outras doenças crónicas de causa inflamatória.

A **inflamação** parece assim ser crítica no aparecimento de múltiplas manifestações sistémicas. Pode ser evidenciada pela presença a nível do plasma ou dos órgãos-alvo (pulmão, músculo, etc.) de células inflamatórias ou dos seus mediadores. São encontrados na DPOC níveis séricos elevados de proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6), leucotrieno B4, TNF- α e outros marcadores biológicos. O estudo dos mecanismos subjacentes à inflamação e a utilização terapêutica de moléculas que, de forma selectiva, antagonizem estes processos poderão constituir abordagens eficazes na reversão da doença.

Sexo

Têm sido detectadas diferenças nas manifestações clínicas da DPOC entre doentes do sexo masculino e feminino. Para o mesmo grau de obstrução, as mulheres referem mais dispneia, apresentam parâmetros de menor qualidade de vida avaliada pelos questionários, apresentam vias aéreas mais reactivas e maior número de exacerbações e respondem de forma menos significativa ao treino de exercício a longo prazo dos que os homens. Estes factos indicam que deve ser dada mais atenção à forma como a exposição a partículas inaladas (fumo do tabaco ou outros poluentes) afecta as mulheres.

Frequência das exacerbações

Para além do impacto na qualidade de vida e na sobrevivência dos doentes, as exacerbações representam um elevado peso económico em consumo de recursos de saúde. Após uma exacerbação, os doentes referem uma redução significativa do seu estado de saúde e quando são internados em insuficiência respiratória, a mortalidade no primeiro ano pode elevar-se a 50%.

Os doentes que apresentam elevado número de exacerbações têm pior qualidade de vida e um prognóstico mais reservado. Deve, por isso, ser feito um esforço para identificar o fenótipo de “exacerbadores frequentes” e tratar os factores que estão na origem das múltiplas exacerbações.

Avaliação multidimensional

Já que o FEV₁ não caracteriza de forma completa todas as manifestações respiratórias e sistémicas da DPOC, torna-se importante categorizar esta doença através de uma avaliação multidimensional. Utilizando parâmetros que de forma independente demonstrem importância prognóstica, a sua avaliação integrada irá fornecer um *score* de gravidade com maior relevância clínica e prognóstica.

O índice de BODE é uma avaliação multidimensional proposta por Celli e colaboradores e inclui a avaliação nutricional (índice de massa corporal), o grau de obstrução brônquica (FEV₁), a dispneia (escala do *Medical Research Council*) e a capacidade para o exercício de *endurance* (Prova de marcha dos 6 minutos)⁸.

A incorporação de vários elementos fenotípicos num sistema de *score* integrado tem vantagens práticas: permite agrupar os doentes de acordo com o seu prognóstico e, neste caso em particular, cada um dos seus quatro componentes pode ser potencialmente melhorado com a terapêutica dirigida.

Implicações clínicas

A avaliação multidimensional dos doentes com DPOC não tem apenas interesse científico. Ela permite integrar diferentes fenótipos com importância clínica e prognóstica e, o que é mais relevante, determinar diferentes respostas às abordagens terapêuticas. A oxigenoterapia para os doentes hipoxémicos, a ventilação mecânica não invasiva nos doentes com insuficiência respiratória hiperclorémica e acidose e a redução de volume pulmonar em doentes com doença dos lobos superiores e redução da capacidade para o exercício, são medidas terapêuticas que demonstraram redução da mortalidade. Também a reabilitação pulmonar tem melhorado o prognóstico em doentes sintomáticos com redução da capacidade para o exercício e a intervenção nutricional tem demonstrado ter impacto na mortalidade. O futuro afasta-nos cada vez mais da definição da DPOC apenas assente no grau de obstrução das vias aéreas e abre perspectivas a uma compreensão das diferentes expressões clínicas mais abrangente e que pode contar com as vertentes da genómica, da proteómica e da metabonómica ou, mesmo, de outros factores relevantes para a evolução da doença e muitas vezes esquecidos, como os aspectos psicológicos.

Comentário

Este artigo coloca-nos perante a DPOC como uma doença com muitas faces. Conhecíamos já dois tipos de fenótipos: o doente com predomínio de bronquite crónica (anteriormente designado *blue bloater*) e o doente com predomínio de enfisema (*pink puffer*).

Nos últimos anos temos assistido à caracterização de outros fenótipos da DPOC.

O que somos representa a interacção da nossa herança genética com o ambiente em que vivemos. Na evolução da compreensão que temos da DPOC, tem sido importante a investigação dirigida, entre outras, às áreas da

genética, dos mecanismos da inflamação, do *stress* oxidativo e até da imunologia.

A susceptibilidade para a perda de peso, um dos fenótipos que ocorre em cerca de 20% dos doentes com DPOC e que acarreta um prognóstico reservado independentemente do grau de obstrução brônquica, parece ter uma base genética, sendo atribuída aos genes que codificam a subfamília das fosfolipases A₂ (sPLA₂-IID)⁹.

Sabemos que nem todos os fumadores irão desenvolver DPOC, pelo que a genética tem aqui, mais uma vez, um papel crucial. Até à data, a deficiência grave de α 1-antitripsina (PiZZ) era o único factor genético comprovado de risco de enfisema. Outros genes como os que codificam as metaloproteinasas da matriz (MMP) parecem estar igualmente envolvidos na patogénese da DPOC¹⁰.

Tem sido dado um crescente relevo aos mecanismos inflamatórios na patogénese da DPOC. Embora seja uma doença inflamatória com ponto de partida no pulmão, a DPOC afecta de forma significativa outros órgãos e sistemas. A acção dos mediadores inflamatórios como as citocinas e outros marcadores biológicos vai afectar o funcionamento de outros sistemas, como é o caso do sistema músculo-esquelético. A disfunção dos músculos periféricos é uma das causas frequentes de intolerância ao exercício físico, reduzindo a capacidade funcional dos doentes e a sua qualidade de vida. É também uma das áreas em que a reabilitação pulmonar com treino de exercício tem melhores resultados, daí a importância da identificação deste fenótipo e da compreensão dos mecanismos patogénicos subjacentes.

O *stress* oxidativo parece estar igualmente envolvido não apenas no pulmão mas na disfunção do músculo esquelético, em particular em condições de hipóxia¹¹.

Dos múltiplos mecanismos patogénicos envolvidos resultam outros tantos fenótipos. Cabe aqui perguntar: Na prática, perante o doente com DPOC, como caracterizar o seu fenótipo, de forma a identificar parâmetros de gravidade ou de mau prognóstico e assim poder dirigir a intervenção terapêutica? Recordemos alguns dos diferentes fenótipos e respectiva proposta terapêutica:

1. O doente com obstrução grave e exacerbações frequentes, com indicação para terapêutica broncodilatadora e anti-inflamatória com corticosteróides.
2. O doente com insuficiência respiratória crónica que pode beneficiar de oxigenoterapia de longa duração e/ou ventiloterapia não invasiva.
3. O doente com enfisema predominantemente dos lobos superiores e com reduzida capacidade para o exercício que pode beneficiar de cirurgia de redução de volume pulmonar¹².
4. O doente sintomático, com redução da tolerância ao exercício físico e repercussão nas suas actividades da vida diária, que pode beneficiar de programas de treino ao exercício¹³.
5. O doente com evolução para caquexia, com redução das massas musculares e hipogonadismo que poderá beneficiar de um tratamento que inclua suporte nutricional, treino de força muscular e administração de hormonas anabolizantes¹⁴.

Quando os aspectos que definem o fenótipo do doente são clinicamente importantes, intervêm na patogenia da doença e têm relevância no prognóstico, o seu agrupamento em *scores* multidimensionais, como o proposto por Celli e colaboradores, com o índice de BODE, irá certamente contribuir de for-

ma crucial para a caracterização clínica e prognóstica dos doentes, bem como para a decisão terapêutica adequada a cada caso.

Resta-nos passar à prática a caracterização dos doentes de acordo com os vários fenótipos, adoptando o índice de BODE ou outro *score* multidimensional validado e que permita a implementação de estratégias terapêuticas que alterem o curso natural da doença outrora considerada “irreversível”. Citando o autor do artigo, “a esperança é de que possamos reverter a epidemia actual da doença e melhorar o bem-estar dos doentes afectados pela DPOC. O futuro é brilhante”.

Palavras-chave: DPOC, fenótipos, relevância clínica, prognóstico, terapêutica.

Key-words: COPD, phenotypes, clinical relevance, prognosis, treatment.

Mensagem

1. A DPOC é uma doença com muitas “faces”. Cada fenótipo caracteriza uma apresentação clínica, uma evolução da doença, uma resposta às abordagens terapêuticas e um prognóstico particulares.
2. A caracterização dos vários fenótipos da DPOC irá permitir adaptar a estratégia terapêutica a cada problema identificado, com o objectivo de alterar o curso natural da doença.
3. A DPOC é uma doença de carácter progressivo, mas não é “irreversível”. As intervenções terapêuticas actualmente disponíveis têm um impacto positivo na evolução e prognóstico desta doença. “O futuro é brilhante”.

Bibliografia

1. Fletcher, C; Peto, R (1977). The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*; 1: 1645-1648.
2. Casanova C, Cote C, de Torres JP, *et al.* Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-597.
3. Schols AM, Slangen J, Volovics I, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
4. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, *et al.* Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555-561.
5. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-1440.
6. Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-685.
7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, *et al.* Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 167: 544-549.
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
9. Takabatake N, Sata M, Inoue S, *et al.* A novel polymorphism in secretory phospholipase A2-IIID is associated with body weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1097-1104.
10. Taggart CC, Greene CM, Carroll TP, *et al.* Elastolytic proteases: inflammation resolution and dysregulation in chronic infective lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1070-1076.
11. Koechlin C, Maltais F, Sacy D, *et al.* Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:834-841.
12. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-2073.
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.
14. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, *et al.* Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 870-878.

Fátima Rodrigues
06-09-24