

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Marcelo Ferreira Nogueira

**Relação entre fenótipos imagéticos e
desfechos clínico-funcionais em
pacientes com DPOC**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2022

Marcelo Ferreira Nogueira

Relação entre fenótipos imagéticos e desfechos clínico-funcionais em pacientes com DPOC

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr Paulo José Zimmermann Teixeira

Porto Alegre

2022

Catálogo na Publicação

Nogueira, Marcelo

Relação entre fenótipos imagéticos e desfechos clínico-funcionais em pacientes com DPOC / Marcelo Nogueira. -- 2022.

57 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2022.

Orientador(a): Paulo José Teixeira.

1. dpoc. 2. doença pulmonar. 3. fenótipos. 4. doença pulmonar obstrutiva crônica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Eliane e João Carlos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais Eliane e João Carlos por serem tão amorosos, compreensivos e terem me dado as condições e a força para chegar até aqui.

Quero agradecer também aos meus irmãos por todo apoio e sempre estarem por perto quando precisei.

Ao meu orientador e professor, Dr. Paulo Teixeira por sempre me incentivar a sempre buscar e conseguir mais e não me acomodar.

A Prof. Dra. Flávia pelo apoio, revisões e conselhos durante todo o processo de estatística dos dados e interpretação.

Aos colegas radiologistas e amigos que me ajudaram neste artigo, Dr. Thiago Krieger Bento da Silva e Dra. Ana Paula Sartori.

Aos estudantes de medicina e internos Rodrigo Benelli de Barcelos e João Dallasen, que tanto me ajudaram no planejamento e realização do artigo.

ABSTRACT

Objective: The main purpose of this study was to assess whether there is an association between the subjective visual imagetic phenotypic classification with clinical and functional parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. **Methods:** This cross-sectional study analyzed CT scans of patients diagnosed with COPD by 2 thoracic radiologists and evaluated the association of 3 imaging phenotypes [airway-predominant disease (APD), emphysema-predominant disease (EPD) and combined disease (APD-EPD)] with clinical features of patients (exacerbations, SGRQ and 6MWD). **Results:** A sample of 100 patients (68.9 ± 9.8 years, 50% males, 63% GOLD 3 or 4 and 63% mMRC 2 or 3) were included and in 83 of them there was a concordance between the radiologists in the phenotypes definition. There was a similar number of exacerbations in the 3 groups. SGRQ showed no difference between phenotypes either in total score or different domains score. There was no difference in the final distance in the 6MWD in each group, but the EPD group had a significantly lower O₂ saturation and a higher BORG scale score. APD patients had a higher FEV₁/FVC value and lower FVC value, also the DLCO value was lower in the EPD group and higher in the APD-EPD group. **Conclusion:** Visual imagetic phenotypes (APD, EPD or APD-EPD) of COPD patients are not associated with the frequency of exacerbations, quality of life or exercise capacity, but they are associated with several clinical and functional parameters.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD; lung disease; phenotypes

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM INGLÊS

COPD - Chronic obstructive pulmonary disease

CT - computed tomography

APD - airway-predominant disease

EPD - emphysema-predominant disease

APD-EPD - combined airway-predominant disease and emphysema-predominant disease

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

mMRC - modified Medical Research Council

FEV₁ - forced expiratory volume in 1 second

FVC - forced vital capacity

FEV₁/FVC – ratio between forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity (Tiffeneau-Pinelli index)

6MWD - 6-minute walk distance test

DLCO - diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide measurement

SGRQ - Saint George's Respiratory Questionnaire

RESUMO

Objetivo: O objetivo principal deste estudo foi avaliar se existe associação entre a classificação fenotípica visual imagética subjetiva com parâmetros clínicos e funcionais em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Métodos: Este estudo transversal analisou TC de pacientes diagnosticados com DPOC por 2 radiologistas torácicos e avaliou a associação de 3 fenótipos de imagem [doença predominante das vias aéreas (DPA), doença predominante do enfisema (DPE) e doença combinada (DPA-DPE)] com as características clínicas dos pacientes (exacerbações, QRSG e TC6M). **Resultados:** Foi incluída uma amostra de 100 pacientes ($68,9 \pm 9,8$ anos, 50% do sexo masculino, 63% GOLD 3 ou 4 e 63% mMRC 2 ou 3) e em 83 deles houve concordância entre os radiologistas na definição dos fenótipos. Houve um número semelhante de exacerbações nos 3 grupos. O QRSG não apresentou diferença entre os fenótipos tanto no escore total quanto no escore de diferentes domínios. Não houve diferença na distância final no TC6M em cada grupo, mas o grupo DPE teve uma saturação de O₂ significativamente menor e uma pontuação maior na escala BORG. Os pacientes apenas com DPA apresentaram um valor de VEF₁/CVF mais alto e um valor de CVF mais baixo e o valor de DLCO foi menor no grupo DPE e maior no grupo DPA-DPE. **Conclusão:** Os fenótipos imagéticos visuais subjetivos (DPA, DPE ou DPA-DPE) de pacientes com DPOC não estão associados à frequência de exacerbações, qualidade de vida ou capacidade de exercício, mas estão associados com diversos parâmetros clínicos e funcionais.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPOC; fenótipos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

TC – Tomografia computadorizada

DPA – doença predominantemente de via aérea

DPE – apenas doença predominantemente enfisematosa

DPA-DPE – doença de via aérea e enfisema combinadas

GOLD – Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

mMRC - Medical Research Council modificado

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF – capacidade vital forçada

VEF₁/CVF – razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (índice de Tiffeneau-Pinelli)

TC6M – teste de caminhada de 6 minutos

DLCO – capacidade de difusão do monóxido de carbono

QRSG – questionário respiratório de Saint George

LISTA DE SÍMBOLOS

=	Igual
±	Mais ou menos
%	Percentual
<	Símbolo matemático, menor que

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1 DEFINIÇÃO	12
1.2 FISIOPATOGENIA	12
1.3 EPIDEMIOLOGIA	12
1.4 FATORES DE RISCO	13
1.5 DIAGNÓSTICO	14
1.6 ESTADIAMENTO	15
1.7 FENÓTIPOS IMAGÉTICOS	16
1.8 FENÓTIPO CLÍNICOS	19
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	21
2 OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO GERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3 ARTIGO CIENTÍFICO	28
3.1 INTRODUCTION	32
3.2 MATERIALS AND METHODS	33
3.3 RESULTS	36
3.4 DISCUSSION	37
REFERENCES	41
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
5 ANEXOS	49

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DEFINIÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada principalmente pelo tabagismo. Significativas comorbidades podem ter um impacto na morbimortalidade desses pacientes. Pode haver importante doença pulmonar com destruição de parênquima (p.ex.: enfisema) na ausência de limitação ao fluxo aéreo que necessita de avaliação posterior (1,2,3).

1.2 FISIOPATOGENIA

Os gases tóxicos, como a fumaça do cigarro, causam estresse oxidativo que ativam os genes e mediadores da inflamação e estimulam a exsudação plasmática, reduzindo a ação anti-inflamatória dos glicocorticóides. Esta inflamação das vias aéreas inicialmente é o que causa o espessamento brônquico (bronquite), dificultando a passagem de ar, produzindo maior quantidade de secreção e facilitando infecções. O desequilíbrio gerado entre as proteases e as antiproteases pulmonares leva à destruição irreversível da elastina nos bronquíolos e alvéolos pulmonares, causando um desarranjo da arquitetura da via aérea distal que dificulta a saída de ar e causa, conseqüentemente, aprisionamento aéreo, caracterizando o enfisema pulmonar (4,5).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

A DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis e sua prevalência varia de acordo com a região e índice de tabagismo, sendo 90% das mortes ocorrendo em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil. No Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar, conhecido como PLATINO, um estudo transversal de

base populacional realizado em cinco capitais da América Latina, encontrou-se uma prevalência de DPOC de 18% nos homens e 14% nas mulheres na cidade de São Paulo, o que representa uma estimativa entre 5 e 6 milhões de brasileiros com DPOC. Porém, apenas 12% são diagnosticados e só 18% seguem o tratamento (6,7).

1.4 FATORES DE RISCO

Exposição a inalantes é o principal fator de risco para a doença, seja pelo tabaco (envolvido em 80-90% dos casos de DPOC conhecidos), exposição ocupacional (agentes químicos, poeira orgânica e inorgânica), poluição externa (carros, indústrias, queimadas) e interna (fumaça de fogão a lenha, por exemplo).

Fatores genéticos, em combinação com o ambiente, podem ser um fator determinante para o desenvolvimento da doença. A deficiência de alfa-1-antitripsina é uma condição recessiva rara que causa enfisema panlobular em não fumantes.

O sexo feminino, assim como o envelhecimento, tem um risco maior de desenvolvimento da doença. Nível socioeconômico baixo também contribui para o DPOC, seja pela exposição ambiental maior à poluição interna e externa, como pela desnutrição, suscetibilidade maior a infecções e convívio maior em aglomerações.

A asma pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de limitação ao fluxo aéreo e DPOC, e a bronquite crônica para o aumento da frequência das exacerbações totais e severas.

Fatores que alteram o desenvolvimento e o crescimento pulmonar durante a gestação e a infância, como infecções respiratórias graves e baixo peso ao nascimento, também podem aumentar o risco de doença pulmonar na vida adulta (2,4).

1.5 DIAGNÓSTICO

Embora a maioria dos fumantes desenvolva algum tipo de limitação ao fluxo aéreo, somente 15 a 20% são detectados como portadores de DPOC em algum momento da vida e, muitas vezes, são subdiagnosticados nos estágios iniciais e oligossintomáticos. A presença de sintomas respiratórios crônicos no paciente com hábito de fumar (cigarro, cigarrilha, cachimbo, charuto) ou exposição a fatores de risco deve levar à suspeita clínica de DPOC. A dispneia aos esforços e a tosse crônica, assim como a produção de escarro, são as principais queixas encontradas (8).

A espirometria é a ferramenta mais objetiva e reprodutível que se faz necessária para fazer o diagnóstico. A presença do valor de VEF_1/CVF pós broncodilatador $< 70\%$ confirma a presença de limitação do fluxo aéreo. A medição de volumes pulmonares (como a capacidade pulmonar total e o volume residual) e a difusão de gases (DLCO) permitem uma melhor avaliação destes pacientes (2,8).

A avaliação radiológica com radiografia de tórax ou tomografia computadorizada é feita rotineiramente não para definição de doença, mas sim para avaliação de extensão, fenótipo e exclusão de outras doenças pulmonares, como neoplasias, doenças intersticiais ou bronquiectasias. A TC é atualmente o método de imagem mais amplamente disponível e preciso para a caracterização da DPOC. A radiografia de tórax não permite uma avaliação morfológica precisa da DPOC devido à resolução limitada e sobreposição de estruturas (4,17).

A avaliação da oxigenação pode ser feita, inicialmente, de maneira não invasiva pela oximetria de pulso para avaliar hipoxemia ou em pacientes com sinais de insuficiência ventilatória, indicando gravidade e, por vezes, a necessidade de oxigenoterapia suplementar. Se for identificada uma saturação periférica de oxigênio (SpO_2) igual ou inferior a 92%, está indicada a realização de gasometria arterial para avaliação da PaO_2 e da $PaCO_2$ (2,8).

Outros métodos diagnósticos auxiliam na avaliação do DPOC em relação ao seu impacto na vida do paciente e risco prognóstico de futuros eventos (exacerbações, hospitalizações, morte), na tentativa de guiar a terapêutica. O

Teste de Caminhada dos Seis Minutos é um poderoso indicador do status de saúde do paciente e preditor de prognóstico. É realizado num corredor com marcação de 50 metros, seguindo os critérios da ATS, onde é avaliada a distância percorrida em 6 minutos na maior velocidade que o paciente conseguir manter, com aferição da saturação de oxigênio, frequência cardíaca e respiratória e grau de dispneia e dor em membros inferiores de BORG, antes e depois do exame (9).

A qualidade de vida nos pacientes portadores de DPOC pode ser avaliada através do questionário de qualidade de vida de Saint George, que contém três componentes para avaliação do status do paciente (sintomas, atividade e impactos) divididos em 76 itens, respondidos pelo próprio paciente. Através dos itens respondidos, é feito um cálculo com pontuação para cada um dos 3 componentes e um cálculo com a soma total de pontos (10).

O mMRC (modified Medical Research Council) é a escala de definição de sintomas mais utilizada nos pacientes com DPOC, variando gradualmente de 0 (dispneia somente a exercícios extenuantes) até 4 (dispneia aos mínimos esforços) (11). O índice de BODE faz uso de pontuações compostas levando em consideração o índice de massa corporal, grau de obstrução, nível de dispneia e o exercício, sendo um melhor preditor de risco do que cada componente analisado separadamente (12). Já o CAT é um teste/questionário unidimensional de 8 itens (de 0-40 pontos), também amplamente utilizado na prática clínica, de avaliação de sintomas e do estado de saúde do paciente com DPOC, sendo o valor acima de 10 pontos considerado o paciente mais sintomático e de maior risco de exacerbações (2,13).

1.6 ESTADIAMENTO

As ferramentas utilizadas atualmente como critérios de estadiamento pelo GOLD (2) são combinadas pela avaliação de limitação do fluxo aéreo na função pulmonar e pela avaliação clínica de risco de exacerbações (figura 1). A avaliação funcional dos pacientes com DPOC ($VEF_1/CVF < 0,7$) leva em conta o VEF_1 (%) e é dividida em: GOLD 1 (Leve; $VEF_1 \geq 80$), GOLD 2 (Moderado; VEF_1 entre 50 e 79), GOLD 3 (Grave, VEF_1 entre 30 e 49) e GOLD 4 (Muito grave;

VEF₁ < 30). A avaliação de sintomas e risco de exacerbações é feita por um esquema ABCD, com a intenção de guiar o tratamento dos pacientes, levando em conta duas vertentes: em uma, o número de exacerbações moderadas a severas no último ano (0 ou 1, sem necessidade de hospitalizações, ou ≥2 ou 1 que levou a hospitalização); e em outra vertente o grau de mMRC (0-1 ou ≥2) ou CAT (< 10 ou ≥10).

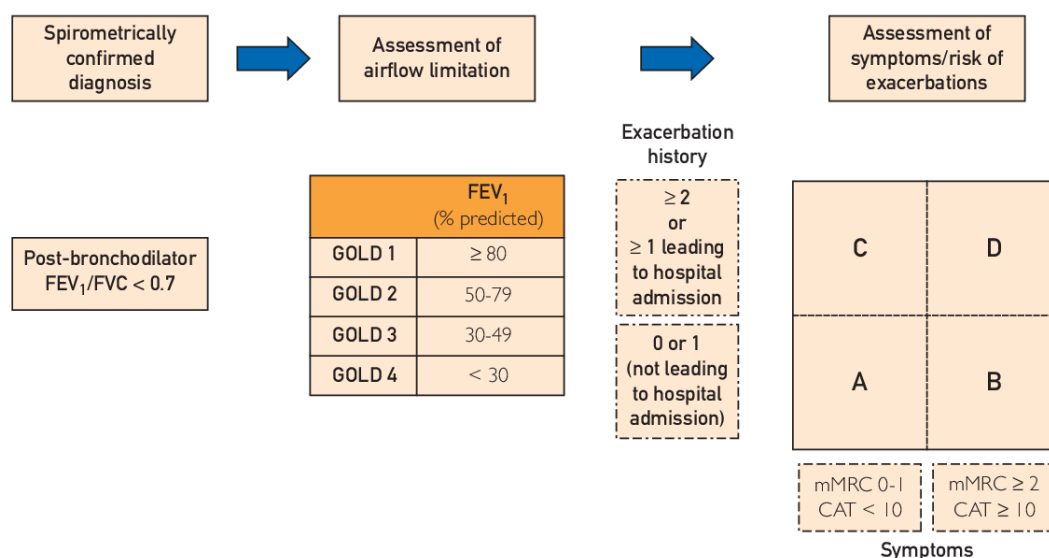


Figura 1. Ferramenta de avaliação ABCD redefinida. GOLD, 2022.

1.7 FENÓTIPOS IMAGÉTICOS

As alterações imagéticas no DPOC se baseiam basicamente na destruição do parênquima (enfisema) e redução do calibre das grandes e pequenas vias aéreas por espessamento brônquico e aprisionamento de vias aéreas (broncopatia e bronquiolopatia) (14). Embora as anormalidades muitas vezes se sobreponham, se acredita que a identificação e quantificação dos achados morfológicos predominantes e seu agrupamento em subtipos definidos de DPOC podem melhorar a precisão do diagnóstico e ajudar a otimizar o tratamento.

Os fenótipos podem ser definidos na TC de tórax de alta resolução por análise quantitativa por densitovolumetria (quantificação da porcentagem de enfisema, a distribuição lobar e por zonas das regiões de baixa atenuação,

alterações nas paredes das vias aéreas e calibre luminal e a gravidade do aprisionamento de gás na TC expiratória) ou por análise visual (15, 16, 17, 18).

A análise imagética visual do fenótipo é dividida e avaliada pelo predomínio de enfisema e de doença de via aérea. O enfisema pode ser avaliado pelo grau (muitos utilizam escala de 1 a 4 ou 5, graduando a doença de acordo com o acometimento: ausente, traço, leve ou moderado e confluyente ou avançado destrutivo) e pelos tipos característicos da distribuição do enfisema (centroacinar, panlobular e parasseptal). A doença de via aérea também pode ser avaliada seja pelo método visual como quantitativo, pelo seu tipo, predomínio e grau de espessamento de paredes brônquicas (bronquite) ou de doença de pequena via aérea/ distal (bronquiolite) com sinais de aprisionamento aéreo (19, 20,21).

Embora a TC quantitativa seja cada vez mais utilizada em estudos por fornecer informações úteis sobre enfisema, vias aéreas e aprisionamento aéreo e forneça um meio de caracterizar e acompanhar objetivamente esses processos patológicos, a avaliação visual da TC continua sendo importante para descrever padrões de estrutura pulmonar alterada na DPOC e fornece fenótipos distintos não identificados atualmente com TC quantitativa, sendo também o método mais prático e rápido utilizado, devido ao difícil acesso da maioria dos centros a tecnologias para medição quantitativa (22).

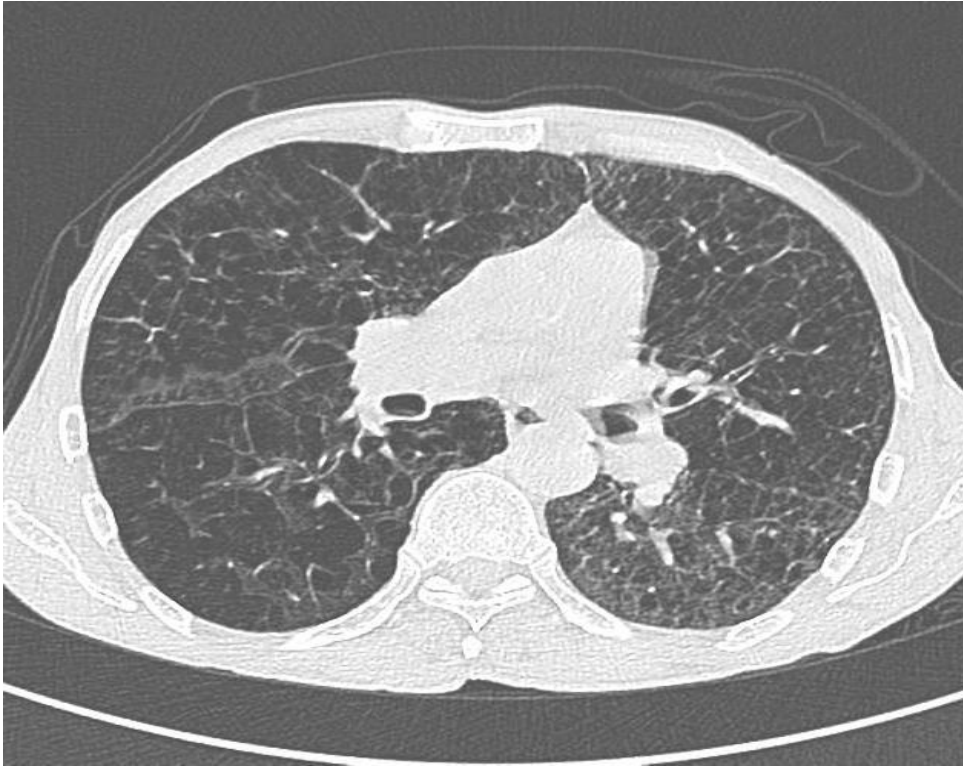


Figura 2. Corte tomográfico com áreas de enfisema pulmonar (aprisionamento aéreo).



Figura 3. Corte tomográfico demonstrando nas setas doença de via aérea com espessamento brônquico.

1.8 FENÓTIPOS CLÍNICOS

Antigamente, quando a doença era menos conhecida e os métodos diagnósticos mais escassos, os achados morfofuncionais associados às manifestações semiológicas dividiam o perfil da doença nas denominações *blue bloater* (o “pletórico cianótico”, com característica física brevilínea, obeso, tossidor crônico, personificando o perfil bronquítico) e *pink puffer* (o “soprador rosado”, esquelético, longilíneo, dispneico, representando o enfisematoso). O bronquítico crônico e o enfisematoso representaram o padrão clássico da DPOC. O primeiro cursando com mais hipoxemia, tosse produtiva e exacerbações, e o segundo cursando com uma dispneia mais intensa (23,24).

Com o tempo foi se conhecendo melhor as características clínicas do DPOC e se percebeu que é uma doença extremamente heterogênea, apresentando outras características que poderiam definir prognóstico e tratamento, se apresentando em outros fenótipos, respondendo diferentemente a cada tipo de terapia (25,26).

Já é claro que os pacientes podem apresentar enfisema predominante ou bronquite crônica, e isso agora tem impacto no tratamento, pois foi demonstrado que apenas pacientes com bronquite crônica (e exacerbações) respondem ao novo inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4) roflumilaste (27). Portanto, a identificação de pacientes com o fenótipo de exacerbações frequentes e bronquite crônica é relevante prática clínica. Outros fenótipos com implicações clínicas ou terapêuticas incluem o exacerbador frequente e a sobreposição DPOC-asma (28).

O fenótipo exacerbador se refere ao paciente com 2 ou mais exacerbações por ano, conferindo um fenótipo de pior prognóstico (29). A sobreposição do fenótipo DPOC-asma foi definida como uma obstrução incompletamente reversível do fluxo aéreo acompanhada de sintomas ou sinais de reversibilidade aumentada da obstrução, ou como diagnóstico de DPOC em um paciente com história de asma previamente diagnosticada antes da idade de 40 anos. Estes pacientes muitas vezes têm a presença atopia, rinite alérgica, hiper responsividade brônquica e presença de sibilos, juntamente com maiores concentrações plasmáticas de IgE (30). Este grupo de pacientes acaba tendo

uma resposta mais significativa aos corticóides inalatórios, principalmente aqueles com aumento de eosinófilos no sangue periférico ou no escarro (31). Outros fenótipos já foram descritos, mas sua relevância ainda não foi definida, devido à dificuldade no seu diagnóstico, acompanhamento e suas implicações no tratamento clínico, como o fenótipo declinador rápido (necessitaria de realização de função pulmonar frequente), fenótipo inflamatório (marcadores inflamatórios elevados), tabagismo ativo e fenótipo sistêmico (com comorbidades) (27).

O principal motivo da realização deste estudo é avaliar se a interpretação subjetiva da imagem em seus fenótipos mais utilizados na prática clínica (enfisematoso, bronquítico ou misto) se correlaciona com as características clínicas da DPOC nos pacientes, sem utilizar as medidas quantitativas propostas na literatura médica e menos utilizadas na vida real.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- (1) Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, et al. COPDGene 2019: redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019; 6(5): 384-399. doi: <http://doi.org/10.15326/jcopdf.6.5.2019.0149>
- (2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – COPD 2022; (<http://www.goldcopd.com>).
- (3) Roisin-Rodrigues R. Miravittles M. Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonary obstructive cronica. *Arch Bronconeumol* 2003, 39, 5-6.
- (4) Pneumologia: Princípios e Prática. (2009). Brasil: Artmed Editora.
- (5) Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Fernández-Fau L, Villasante C. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo [Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation]. *Arch Bronconeumol*. 1999 Apr;35(4):159-66. Spanish. doi: 10.1016/s0300-2896(15)30272-6. PMID: 10330536.
- (6) Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(5): 1565-1573.
- (7) Jardim J, Camelier AA, Rosa FW, Perez-Padilla R, Hallal F, Victora C, Menezes A. A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169:A222.
- (8) Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento (2004). *Jornal Brasileiro de Pneumologia* - Volume 30, suplemento 5.

- (9) Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciruba F, Casaburi R, Tal-Singer R, Kawata A, Merrill D, Rennard S; COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Dec 15;194(12):1483-1493. doi: 10.1164/rccm.201508-1653OC. PMID: 27332504; PMCID: PMC5215028.
- (10) Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991 Sep;85 Suppl B:25-31; discussion 33-7. doi: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6. PMID: 1759018.
- (11) Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Jul;54(7):581-6. doi: 10.1136/thx.54.7.581. PMID: 10377201; PMCID: PMC1745516.
- (12) Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, Gómez FP, Rodríguez-Roisín R, Moons KG, Kessels AG, Held U. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):704-11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5. PMID: 19716962.
- (13) Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest*. 2016 Feb;149(2):413-425. doi: 10.1378/chest.15-1752. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26513112.

- (14) McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365(17):1567–1575.
- (15) Hackx M, Bankier AA, Gevenois PA. Chronic obstructive pulmonary disease: CT quantification of airways disease. *Radiology* 2012;265(1):34–48.
- (16) Lee YK, Oh YM, Lee JH, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. *Lung* 2008;186(3):157–165.
- (17) Irion KL, Hochegger B, Marchiori E, Porto NS, Baldisserotto SV, Santana PR. Chest X-ray and computed tomography in the evaluation of pulmonary emphysema. *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):720-732.
- (18) Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Criner GJ, Kim V, Bowler RP, Hanania NA, Anzueto AR, Make BJ, Hokanson JE, Crapo JD, Silverman EK, Martinez FJ, Washko GR; COPDGene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011 Oct;261(1):274-82. doi: 10.1148/radiol.11110173. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21788524; PMCID: PMC3184233.
- (19) Lynch DA, Moore CM, Wilson C, et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study. *Radiology.* 2018;288(3):859-866. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172294>.

- (20) Park J, Hobbs BD, Crapo JD, Make BJ, Regan EA, Humphries S, Carey VJ, Lynch DA, Silverman EK; COPDGene Investigators. Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features. *Chest*. 2020 Jan;157(1):47-60. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.015. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31283919; PMCID: PMC6965698.
- (21) Strand M, Austin E, Moll M, Pratte KA, Regan EA, Hayden LP, Bhatt SP, Boriak AM, Casaburi R, Silverman EK, Fortis S, Ruczinski I, Koepler H, Rossiter HB, Occhipinti M, Hanania NA, Gebrekristos HT, Lynch DA, Kunisaki KM, Young KA, Sieren JC, Ragland M, Hokanson JE, Lutz SM, Make BJ, Kinney GL, Cho MH, Pistolesi M, DeMeo DL, Sciruba FC, Comellas AP, Diaz AA, Barjaktarevic I, Bowler RP, Kanner RE, Peters SP, Ortega VE, Dransfield MT, Crapo JD. A Risk Prediction Model for Mortality Among Smokers in the COPDGene® Study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020 Oct;7(4):346-361. doi: 10.15326/jcopdf.7.4.2020.0146. PMID: 32877963; PMCID: PMC7883903.
- (22) Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015 277:1, 192-205.
- (23) Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airflow obstruction. *Lancet* 1966; 1: 830–835.
- (24) Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, Hersh CP, Stinson D, Silverman EK, Criner GJ; COPDGene Investigators. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011 Sep;140(3):626-633. doi: 10.1378/chest.10-2948. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21474571; PMCID: PMC3168856.

- (25) Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(3): 86-98.
- (26) Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciurba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):598-604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20522794; PMCID: PMC6850732.
- (27) Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011; 12: 18.
- (28) 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 Jun;41(6):1252-6. doi: 10.1183/09031936.00118912. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23060631.
- (29) Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
- (30) Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728–735.
- (31) Miravittles M. Arguments in favor of inhaled corticosteroids in COPD by phenotype instead of by severity. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 271–271.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se existe associação entre a classificação fenotípica visual imagética subjetiva com parâmetros clínicos e funcionais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar se existe associação entre os fenótipos imagéticos predominantemente bronquítico, predominantemente enfisematoso ou misto com o número de exacerbações, com a distância percorrida no teste de caminhada, com a qualidade de vida e com o grau de obstrução do fluxo aéreo.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

O presente artigo foi elaborado em língua estrangeira e está formatado conforme as normas da revista *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (Fator de impacto JCR 2020: 2.624).

ORIGINAL ARTICLE

Relationship between subjective CT imagetic phenotypes and clinical outcomes in COPD patients

Marcelo Ferreira Nogueira ¹, Ana Paula Garcia Sartori ², Thiago Krieger Bento da Silva ³, João Dallasen ⁴, Rodrigo Benelli de Barcelos ⁵, Flavia Moraes Silva ⁶, Paulo José Zimmerman Teixeira ⁷

¹ Master's Degree student in Health Sciences at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Pulmonary physician at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital.

295 Professor Annes Dias Street, Porto Alegre, RS, 90020-090, Brazil.

Tel: 55 51 32148000. Cell phone: 55 51 981810329

Email: marfernog@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1765-3123>

² Thoracic Radiologist at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital.

295 Professor Annes Dias Street, Porto Alegre, RS, 90020-090, Brazil.

Tel: 55 51 32148000. Cell phone: 55 51 981221449

Email: anapgsartori@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7229-1789>

³ Thoracic Radiologist at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital.

295 Professor Annes Dias Street, Porto Alegre, RS, 90020-090, Brazil.

Tel: 55 51 32148000. Cell phone: 55 51 998991010

Email: thiagokbs@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6411-9700>

⁴ Medical student at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

245 Sarmiento Leite Street, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

Tel: 55 51 33038700. Cell phone: 55 54 991561407

Email: jvdallasen@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9407-1616>

⁵ Medical student at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

245 Sarmiento Leite Street, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

Tel: 55 51 33038700. Cell phone: 55 51 998506990

Email: rodrigobenelli5@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9038-9299>

⁶ Nutricionist, adjunct professor of Nutrition Department and Nutrition Sciences Post Graduation Programa at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

245 Sarmiento Leite Street, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

Tel: 55 51 33038700. Cell phone: 55 51 995752778

Email: flaviams@ufcspa.edu.br

<https://orcid.org/0000-0003-07305424>

⁷ Associated professor of Medical Clinic Department and Health Sciences Post Graduation Program at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Pulmonary physician at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital.

245 Sarmiento Leite Street, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

Tel: 55 51 33038700. Cell phone: 55 51 999678585

Email: paulozt@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4906-6970>

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the staff of the Radiology, Pulmonary Function and Pulmonary Rehabilitation department at Pereira Filho Pavilion (Santa Casa de Misericórdia Hospital) for the help given during this project.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MFN: idealization, investigation, data collection, writing of the paper.
APGS: investigation, data collection. TKBS: investigation, data collection. JD: data collection, writing of the paper. RBB: data collection, writing of the paper. FMS: statistical analysis, writing of the paper, final revision of the paper. PJZT: idealization, methodology, writing of the paper and final revision of the paper.

ABSTRACT

Objective: The main purpose of this study was to assess whether there is an association between the subjective visual imagetic phenotypic classification with clinical and functional parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. **Methods:** This cross-sectional study analyzed CT scans of patients diagnosed with COPD by 2 thoracic radiologists and evaluated the association of 3 imaging phenotypes [airway-predominant disease (APD), emphysema-predominant disease (EPD) and combined disease (APD-EPD)] with clinical features of patients (exacerbations, SGRQ and 6MWD). **Results:** A sample of 100 patients (68.9 ± 9.8 years, 50% males, 63% GOLD 3 or 4 and 63% mMRC 2 or 3) were included and in 83 of them there was a concordance between the radiologists in the phenotypes definition. There was a similar number of exacerbations in the 3 groups. SGRQ showed no difference between phenotypes either in total score or different domains score. There was no difference in the final distance in the 6MWD in each group, but the EPD group had a significantly lower O₂ saturation and a higher BORG scale score. APD patients had a higher FEV₁/FVC value and lower FVC value, also the DLCO value was lower in the EPD group and higher in the APD-EPD group. **Conclusion:** Visual imagetic phenotypes (APD, EPD or APD-EPD) of COPD patients are not associated with the frequency of exacerbations, quality of life or exercise capacity, but they are associated with several clinical and functional parameters.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD; lung disease; phenotypes

3.1 INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease, characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases and influenced by host factors, with many sub-phenotypes that are probably determined by different biological mechanisms (1,2). Although this complexity is poorly understood, COPD-defining phenotypes are not only based on the severity of airflow obstruction, but also on the characteristics of the image, symptoms, and frequency of exacerbations. Therefore, the recognition of these phenotypes has led to a better understanding of the expression of the disease and can direct the most appropriate treatment for each patient.

COPD is now one of the top three causes of death worldwide and its prevalence varies according to each region and smoking rate, 90% occurs in low and middle-income countries (2). In the Latin American Pulmonary Obstruction Investigation Project, known as PLATINO, a cross-sectional population-based study carried out in five capitals in Latin America, a COPD prevalence of 18% was found in men and 14% in women in the city of São Paulo, which represents an estimated 5 to 6 million Brazilians with COPD (3).

COPD used to be formerly divided into chronic bronchitis phenotype, with a greater tendency to exacerbate, and emphysema phenotype, with a tendency of more dyspnea symptoms and less exacerbations. Recently, these phenotypes are being increasingly stratified as the heterogeneity of the disease becomes better known, showing different characteristics within the same phenotypes or even new phenotypes, such as COPD-asthma overlap, infrequent and frequent exacerbator phenotypes (4). New subtypes, biomarkers and genetic data have been sought in cohorts like SPIROMICS and ECLIPSE in an attempt to better stratify and identify each patient in order to have a specific treatment in the future (5,6).

When it comes to COPD imaging phenotypes, emphysema rate and its distribution in lung parenchyma, as well as airway disease, can be better

determined by CT scan analysis, having an important impact on the assessment of patients' functional parameters. A study (7) found different grades and types of emphysema and related to clinical data, such as hypoxemia and distance covered in the walking test, demonstrating that patients with emphysema predominating in the lower lobes have greater severity of COPD and patients with more homogeneous emphysema between upper and lower portions has a higher rate of hyperinflation. A cohort study (8) with 338 patients with COPD who underwent routine chest CT (computed tomography) and showed that the presence of emphysema and thickening of the bronchial walls of severe degree are independent predictors of the development of acute exacerbations that resulted in hospitalizations or death. Another study (9) also showed that quantitative measures of emphysema on chest CT are associated with the severity of spirometry results in smoking patients.

In most recent COPDGene (COPD Genetic Epidemiology) studies (10,11,12), visual CT analysis of emphysema and airway wall thickening were used, among other variables, to predict hospitalization and mortality, showing that visual analysis can be a good parameter to certify imaging severity with clinical outcomes. Although these studies show the importance of the severity of emphysema and airway wall thickening in symptoms, quality of life, hospitalizations, and deaths, most of them are quantitative analysis and there are still few studies comparing subjectively patients with predominance of emphysema and patients with predominance of bronchial thickening on CT to assess whether some of these groups are more associated with worse clinical outcomes than the other.

The main purpose of this study was to assess whether there is an association between the subjective visual imagetic phenotypic classification with clinical and functional parameters.

3.2 METHODS

This is a cross-sectional, observational and prospective study, carried out in a single medical center, the Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre

hospital. The Hospital Ethics Committee approved the protocol (protocol number 2.925.027), and all participants signed a term of informed consent. The protocol followed the Helsinki Declaration and was conducted accordingly with Brazilian standards for ethics in research involving humans (13).

One hundred and seventy outpatients with COPD diagnosis by spirometry ($FEV_1/FVC < 0.7$ post bronchodilator) who had a chest inspiratory and expiratory CT scan (computed tomography) using a standardized protocol (7) were initially selected. Patients with CT scans with other lung diseases that could significantly compromise lung function and performance (e.g., presence of significant bronchiectasis, pulmonary fibrosis and / or previous chest surgery) were excluded, as were those who were unable to perform the 6MWD (6-minute walk distance) and / or the SGRQ (Saint George's respiratory questionnaire).

Chest computed tomography were performed using a multidetector CT with volumetric acquisitions with reconstruction 1 mm thick, in high resolution algorithm. CT analysis was performed at the same center using qualitative and subjective methods commonly used to assess the radiological phenotype of each patient. Two thoracic radiologists who work in the same chest radiology center at the hospital evaluated the CT scans separately, classifying into 3 groups of visual phenotypes: airway-predominant disease (APD), emphysema-predominant disease (EPD) and combined disease (APD-EPD).

After confirming the inclusion criteria of patients, they were invited to participate in the study and signed the consent form before data collection. So, a 6-minute walk distance test (6MWD) was performed according to American Thoracic Standards (14) to assess functional capacity (distance, oxygen saturation, heart rate and BORG dyspnea scale before and after the examination), with the patient out of exacerbation episodes for at least 4 weeks. On the same day, the Saint George's respiratory questionnaire (SGRQ) was carried out. This questionnaire contains three components that assess quality of life (symptoms, activity and impacts) divided into 76 items, answered by the patient without interference from the researcher. The analysis of the questionnaire was done on both its total score and on its three components.

From medical records the following data were collected containing: sex, age, exposure to tobacco (active, passive, no exposure), smoking load (pack-years), grade in modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC - 0 to 4), number of exacerbations in the last year (0-1 or > 2), pre and post-bronchodilator spirometry (15) according to American Thoracic Society standards (FEV₁ - forced expiratory volume in the first second; FVC - forced vital capacity; FEV₁/FVC - Tiffeneau-Pinelli index, ratio between forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity), diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide measurement (DLCO), lung volumes (TLC - total lung capacity; RV - residual volume), BODE (Obstruction-Dyspnea-Exercise capacity) index and spirometry stages 1–4 based on GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) guidelines (16).

Statistical Analysis

The sample size calculation for this study was estimated considering a power of 80%, a significance level of 5% and the difference in predicted FEV₁% values (n=34), distance covered in the walk test (n = 92) and BODE (Obstruction-Dyspnea-Exercise capacity) index (n=68) as demonstrated among patients with the APD and EPD phenotype in the study by Young et al (10). Adding 20% under the largest estimated sample size for potential adjustments in multivariate analyses, the number of patients required for the present study was 110 subjects.

Analysis of the association between tomographic data and clinical outcomes (walking test, quality of life and exacerbations) was performed. In a secondary analysis, the association of imaging findings with spirometry data, COPD severity (GOLD), degree of dyspnea in the modified Medical Research Council scale (mMRC) and the BODE (Obstruction-Dyspnea-Exercise capacity) scale was evaluated as well.

Analysis was performed in the SPSS 20.0 software (SPSS Ltd., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were shown as mean and standard deviation (SD) for parametric variables and median and interquartile range for non-parametric variables. Absolute and relative frequencies were used to describe categorical variables. The comparison between 3 groups of visual phenotypes regarding

categorical variables was performed using the chi-square test, while the quantitative variables were compared by ANOVA test for parametric and Kruskal-Wallis test for non-parametric quantitative variables. The Tukey Test was adopted for post-hoc analysis. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

3.3 RESULTS

Figure 1 shows the flow-chart of patient recruitment for the current study. From the 170 COPD patients initially screened, the thoracic radiologists analyzed the CT scans of 100 patients and agreed on the phenotype of 83, having a strong inter-observer agreement, kappa 0.745 ($p < 0.01$). The radiologists had a 100% agreement in diagnosing APD ($n = 24$), 94.4% in diagnosing EPD phenotype ($n = 34/36$) and 62.5% in identifying APD-EPD phenotype ($n = 25/40$). This data shows the difficulty in establishing a mixed phenotype criterion even among experts in thoracic radiology with high agreement.

Table 1 describes the characteristics of 100 patients included in the current study, which was composed of 50% female patients, with a mean age of 68.9 ± 9.9 years. All the participants of this study were former or current smokers (95% are ex-smokers). The median smoking index was 45 pack-years (35-77). Most of them were stratified as GOLD 3 and 4, 52% had two or more exacerbation episodes in the last year, and also mMRC scale indexes 2 and 3 were the most frequent, representing 63% of the total, which demonstrates that most of patients included in this study have more severe disease. The mean distance covered by all the participants in the 6MWD was 363.2 ± 118.2 ($79.1 \pm 23.5\%$ of predicted) meters. In the SGRQ, the mean score for the impact domain was 42.9 ± 17.6 , symptoms 53.3 ± 21.5 and activity 55.7 ± 16.8 while the mean of total score was equal to 53.1 ± 18.7 . For the comparisons between the 3 groups of visual phenotypes we included the 83 patients for which the radiologists performed the same diagnosis. In an exploratory analysis, these 17 participants for which radiologists' diagnosis of phenotypes were not concurrent were compared to the remaining participants and no difference in general features was observed (data not shown).

Comparing the groups of the 3 phenotypes (table 2), the average age of the participants was similar. The smoking load is slightly higher in groups with more emphysema (emphysema-predominant and combined), although there is no statistical difference ($p=0.214$). There was no significant difference between the 3 groups in the number of exacerbations ($p = 0.767$).

In the 6-minute walk distance test, there was no difference in the final distance covered between the participants in each group (table 3). There was a statistically significant difference in the post-test BORG dyspnea scale, with a higher median score (higher dyspnea) in the emphysema-predominant group ($p = 0.025$), as well as the post-test peripheral O₂ saturation, with a lower mean value in the emphysema-predominant group ($p < 0.01$).

Saint George's questionnaire score was not different between phenotypes, either in the total score or in its categories.

A significant difference was observed between the absolute FVC value of the APD phenotype (lower FVC value) when compared to the other phenotypes ($p = 0.027$), as well as a higher Tiffeneau index (FEV_1/FVC ; $p < 0.01$). The percentage of diffusion (DLCO) was significantly lower in the emphysema-predominant group and higher in the combined group.

Comparing the 3 groups of phenotypes on the GOLD classification scale, as well as on the mMRC and BODE symptoms index (table 2), there was no statistically significant difference.

3.4 DISCUSSION

The main finding of this study was that the visual and subjective imaging phenotype was not able to predict the frequency of exacerbations, exercise capacity or quality of life. However, we found that emphysema-predominant disease patients had worse diffusion, greater dyspnea and desaturation in the walk test. Also, patients with airway predominant disease had worse FVC and a higher FEV_1/FVC value.

Most studies that analyzed functional parameters and symptoms association with image used the quantitative methods to determine the percentage of emphysema and airway disease with greater precision and this aspect may represent an important bias in this study. However, what we see in clinical practice is that these quantitative methods are rarely used due to the great demand and difficulty in performing them in many centers, being visual analysis a useful tool. To this date, few studies have made the comparison between imagetic and clinical phenotypes using a totally subjective image analysis (17). Therefore, this present study sought to make this association with the visual and qualitative classifications most used by radiologists in their routine to assess their significance. To minimize errors, two thoracic radiologists were selected and the interobserver agreement between them was evaluated, and even by subjective analysis they had high agreement (κ 0.745; $p < 0.01$) in the phenotypic classification.

In a study (8) based on data from the COPDGene study with 9080 patients, they integrated visually defined patterns of emphysema with quantitative imaging features and spirometry data to produce a set of 10 non-overlapping CT imaging subtypes, according to location and severity, analyzing mortality and longitudinal characteristics in 5 years, with a significant difference in mortality between groups, especially in groups with moderate to severe centrilobular emphysema, showing that this tool is useful to characterize COPD heterogeneity. Also, another COPDGene cohort (11) published a 10-year risk prediction model using, among other variables, visual analysis of emphysema and airway wall thickening, showing VEF1 and 6MWD measurement scores as the strongest predictors, and also creating a reduced model without CT imaging and 6MWD that showed a simpler tool to predict risk but less accuracy in an external validation set. This last article corroborates the importance of visual CT analysis in COPD survival prediction, but also used quantitative measurements to classify emphysema and airway wall thickening.

Another study (12) used the same 3 groups of visual subjective CT phenotypes and showed that the combined group (APD-EPD) had higher mortality risk. Although mortality was not an end point in our study, we could demonstrate no difference in BODE index, a prognostic marker for these patients,

and some expected associations as a lower DLCO and a final oxygen desaturation in the 6MWT in EPD patients. Comparing the SGRQ in this sample of patients, although not statistically significant, we could observe a clinical difference between EPD patients when compared to APD or EPD-APD patients with differences greater than 4 points considered in the literature a minimal clinically significant difference.

A group of authors (8) visually graded CT scans in presence and extent of emphysema, airway thickening and bronchiectasis using lobe-based scores, resulting in increased risk of hospitalization and death in severe emphysema and severe airway thickening, showing CT scan as a strong independent predictor of acute exacerbation of COPD. In our study we observed that 60% of EPD-APD and 52.9% of EPD patients were frequent exacerbators, with a lower proportion of exacerbations occurring in APD patients, but no statistical differences were observed among groups.

Some findings in this study were also seen in Shi-Zhen He et al (17) study, that showed a higher Tiffeneau index (FEV_1/FVC) in the group with no or mild emphysema (APD-only in this study), in addition to a lower CVF value seen in this group, but there was no difference in FEV_1 , TLC and RV values. Also, DLCO value was lower in the group with obvious emphysema without bronchial wall thickening (EPD in this study) and higher in the group with emphysema and bronchial wall thickening (APD-EPD).

As stated above, none of these previously cited studies used completely visual and subjective criteria in the analysis of imaging phenotypes, as we tried to make a real-life study with the most routinely used methods and criteria, since most centers do not have resources for quantitative measurements. Subjective phenotyping is important for its accessibility and practicality and to complement the understanding of the complexity of the disease in each individual.

A Brazilian study (18) previously performed visual CT analysis of 65 patients, divided into emphysema or airway disease phenotype groups and evaluated for functional and clinical parameters (spirometry and 6MWD), showing higher degree of obstruction in spirometry (lower FEV_1 and FEV_1/FVC ratio),

and shorter 6MWD in the emphysema group, resulting also in a higher BODE index in this group.

This present study has some limitations that should be considered in the interpretation of results. We did not grade emphysema and air thickening in severity and extension measurement, choosing a simpler way of visual classification. Another limitation of this study was the fact that it was a cross-sectional study, without monitoring of these patients and risk prediction. Otherwise, the major strength is to demonstrate the utility of a daily practice interpretation and phenotype classification for COPD patients.

In conclusion, this study demonstrated that COPD visual subjective classification of phenotypes (emphysema-predominant, airway-predominant, or combined disease) does not add information to clinical management of these patients when it comes to exacerbations, exercise capacity or quality of life, but also showed that it can be helpful for several clinical and functional parameters like spirometric values, diffusion, O₂ saturation and dyspnea. Further studies with an even greater number of patients are needed to corroborate the evidence described in this study.

References

1. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2007 Dec;4(4):355-84.
2. Singh, D.; Agusti, A.; Anzueto, A.; Barnes, P.J.; Bourbeau, J.; Celli, B.R.; Criner, G.J.; Frith, P.; Halpin, D.M.; Han, M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: The GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019, 53, 1900164.
3. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(5): 1565-1573.

4. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48:86-98.
5. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleecker E, Hoffman EA, Kanner R, Kleerup E, Martinez FJ, Woodruff PG, Rennard S; SPIROMICS Research Group. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). *Thorax*. 2014 May;69(5):491-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203897. Epub 2013 Sep 12.
6. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, Hagan G, Knobil K, Lomas DA, MacNee W, Silverman EK, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):869-73. doi: 10.1183/09031936.00111707. Epub 2008 Jan 23.
7. Bastos HN, Neves I, Redondo M, Cunha R, Pereira JM, Magalhães A, Fernandes G. Influência da distribuição do enfisema nos parâmetros de função pulmonar em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):489-495.
8. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JW, Mali WP, de Jong PA. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax*. 2015 Aug;70(8):725-31.
9. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, Newell JD Jr, Lynch DA. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Sep;201(3): W460-70.
10. Park J, Hobbs BD, Crapo JD, Make BJ, Regan EA, Humphries S, Carey VJ, Lynch DA, Silverman EK; COPDGene Investigators. Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features. *Chest*. 2020 Jan;157(1):47-60. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.015. Epub 2019 Jul 5.

11. Strand M, Austin E, Moll M, et al. A risk prediction model for mortality among smokers in the COPCGene® study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020; 7(4): 346-361.
12. Young KA, Regan EA, Han MK, et al and the COPDGene Investigators. Subtypes of COPD have unique distributions and differential risk of mortality. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):400-413.
13. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012 [citado em 2022 Oct 10]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-117.
15. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*.1995;152(3):1107-1136.
16. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-555.
17. He SZ, He Q, Su YS, Wang P, Xiang ST, Su W, Mao CW. Analysis of high-resolution computed tomography phenotypes and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2020 Jan;48(1):300060519889459.
18. da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:503-513. Published 2016 Mar 16.

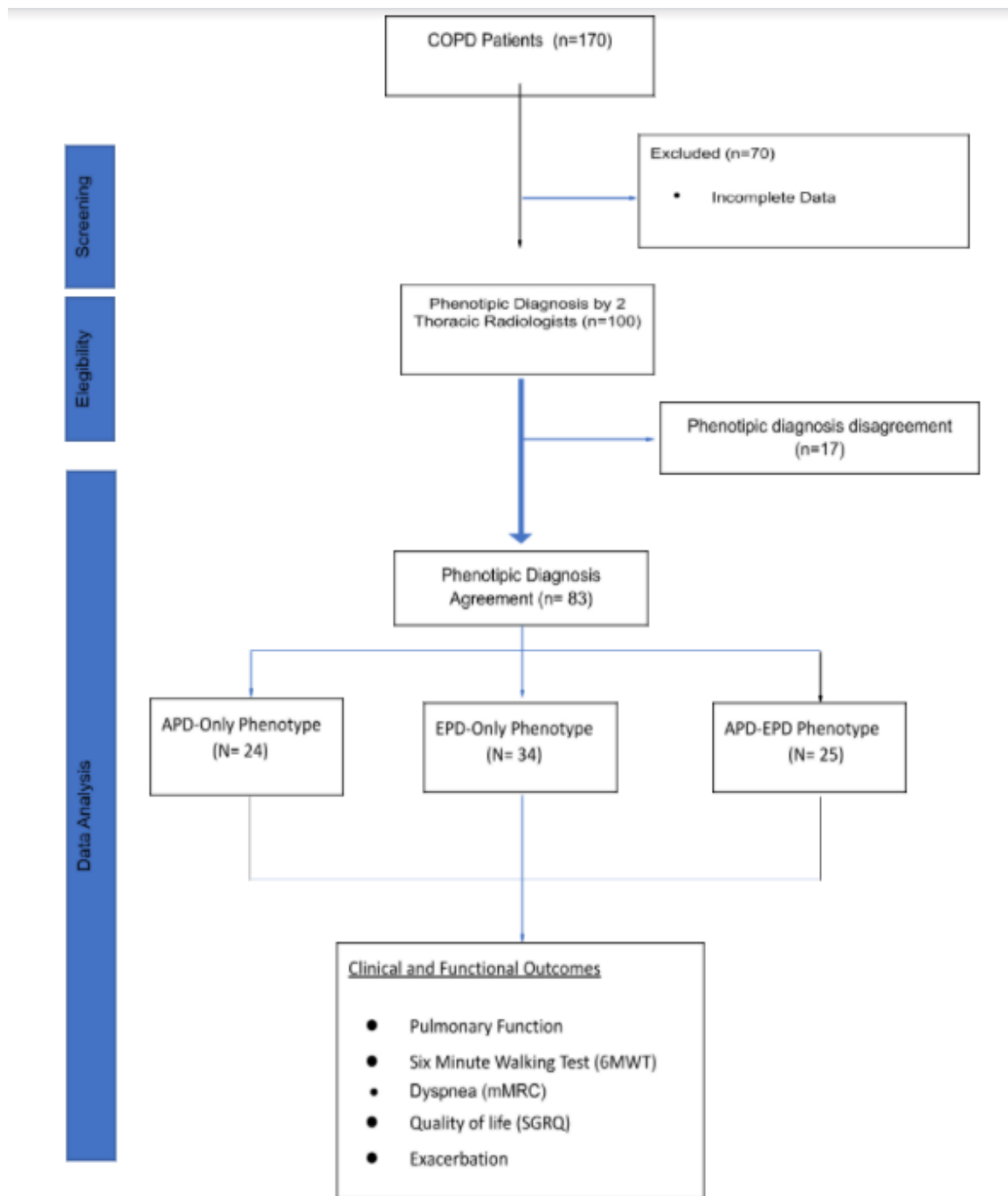


Fig 1. Flowchart of inclusion and exclusion criteria. APD: Airway Predominant Pulmonary Disease; EPD: Emphysema Predominant Disease; SGRQ: Saint George’s Respiratory Questionnaire

Table 1 – Clinical and Functional Characteristics of 100 COPD patients

Descriptive Statistics	n
Gender (male) n(%)	50 (50%)
Age (years) (mean±SD)	68.9 ± 9.8
Former smokers	95 (95%)
Pack years (mean + IQR)	45 (35.5-79)
Frequent Exacerbator	52 (52%)
GOLD 1	10 (10%)
GOLD 2	27 (27%)
GOLD 3	31 (31%)
GOLD 4	32 (32%)
mMRC 0	10 (12.3%)
mMRC 1	19 (23.5%)
mMRC 2	31 (38.3%)
mMRC 3	20 (24.7%)
mMRC 4	1 (1.2%)
FVC	2.3 ± 0.8
FVC%	70.1 ± 22.8
FEV1	1 ± 0.5
FEV1%	47.5 ± 23.4
TLC	6.2 ± 1.6
TLC%	116.5 ± 23.9
RV	3.6 ± 1.5
RV%	160.8 ± 65.7
DLCO	4.1 (2.8 - 9.2)
DLCO%	51.2 ±22.7

FEV1 (Forced expiratory flow in the first second); FVC (Forced vital capacity); TLC: Total Lung Capacity RV: Residual Volume. ^amMRC data available for 81 patients.

*Parametric quantitative variables are shown as mean and standard deviation (SD) and nonparametric variables are shown as median and interquartile range.

Table 2 – Clinical and functional characteristics and imaging phenotype of 83 patients with COPD

Variables	EPD-only phenotype	APD-only phenotype	APD-EPD-phenotype	P
	(n=34)	(n=24)	(n=25)	
Age (years)	67.2 ± 8.7	70.8 ± 11.9	68.5 ± 8.5	0.377 ¹
Gender (male)	18 (52.9%)	15 (62.5%)	11 (44%)	0.431 ²
BMI (Kg/m ²)	25 ± 4.8	26.8 ± 6.5	26.8 ± 5.4	0.403 ¹
Frequent exacerbator	18 (52.9%)	12 (50%)	15 (60%)	0.767 ²
mMRC	2.7 ± 1	2.9 ± 0.7	2.7 ± 1.2	0.885 ¹
Pack years	56 (40 - 89.5)	45 (29 - 72)	56 (40 - 89.5)	0.214 ³
Pulmonary Function				
FEV1	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.5	0.506 ¹
FEV1%	47.8 ± 26.1	54.3 ± 21.7	44.3 ± 9.4	0.276 ¹
FVC ^a	2.4 ± 0.9	1.9 ± 0.7 _b	2.4 ± 0.6 _{a,b}	0.027 ¹
FVC%	73.1 ± 25.7	66.7 ± 19.9	70.8 ± 17.8	0.554 ¹
FEV1/FVC ^a	47.6 ± 12	59 ± 17.5 _b	44.3 ± 9.4 _a	0.004 ¹
TLC [#]	6.8 ± 1.7	5.9 ± 2	5.7 ± 1.2	0.189 ¹
TLC % [#]	114.6 ± 22.8	118.8 ± 31.7	107.4 ± 13.3	0.405 ¹
RV [¶]	3.7 ± 1.8	3.5 ± 1.8	3.3 ± 1	0.806 ¹
RV% [¶]	155.7 ± 71.7	157.1 ± 83	150.9 ± 45.9	0.965 ¹
DLCO [§]	4.2 (2.5 - 8.5)	3.5 (2.7 - 9.6)	4.5 (3.1 - 13.7)	0.502 ³
DLCO% ^{a§}	37 (31.4 - 49.7)	53.5 (39.2 - 69.2)	65.1 (42 - 72.2)	0.030 ³
GOLD				0.530 ²

GOLD 1	3 (8.8%)	3 (12.5%)	4 (16%)	
GOLD 2	9 (26.5%)	7 (30.4%)	7 (28%)	
GOLD 3	8 (23.5%)	10 (41.7%)	7 (28%)	
GOLD 4	14 (41.2%)	4 (16.7%)	7 (28%)	
BODE Index ^{&}	3 (2 - 5)	2 (2 - 5)	4 (3 - 5)	0.542 ³

1-Anova One-way between groups. 2- Chi-square. 3- Kruska-Wallis. Post- hoc – Tukey test. ^ap < 0.05. ^bThe FEV1/FVC ratio is the percentage of the total amount of air exhaled from the lungs during the first second of forced exhalation. ^cDLCO is an index of the efficiency of alveolar transfer of carbon monoxide. ^dTLC is the volume of air in the lungs at maximal inspiration. ^eRV is the amount of air that is left after expiratory reserve volume after fully exhalation.

^fThe BMI (body mass index) is defined as the body mass divided by the square of the body height, and is expressed in units of kg/m². ^gmMRC Dyspnea Scale stratifies severity of dyspnea. ^hBODE index is a multidimensional grading system which is based on Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea scale, and Exercise capacity. *Parametric quantitative variables are shown as mean and standard deviation (SD) and nonparametric variables are shown as median and interquartile range.

EPD-only (n=16), APD-only (n=13), APD-EPD (n=15)

¶ EPD-only (n=16), APD-only (n=14), APD-EPD (n=15)

\$ EPD-only (n=15), APD-only (n=10), APD-EPD (n=11)

& EPD-Only (n=23), APD-Only (n=17), APD-EPD (n=19)

Table 3 - Exercise Capacity and Quality of Life according to imagnetic phenotype in 83 patients with COPD

	EPD-only phenotype	APD-only phenotype	APD-EPD-phenotype	P
6MWD	(n=34)	(n=24)	(n=25)	
Distance (m)	348.1 ± 136.8	355.7 ± 130.3	395.6 ± 89.3	0.315 ¹
Estimated	499.9 ± 68.7	457.8 ± 119.7	476.2 ± 49.5	0.207 ¹
% estimated	74.3 ± 27	83.8 ± 21.5	80 ± 23.1	0.406 ¹
SG - Impact	42 ± 18.2	39 ± 17	43.6 ± 20.6	0.793 ¹
SG - Activity	59.1 ± 17.1	50.2 ± 13.5	53.2 ± 19.9	0.171 ¹
SG - Symptoms	50.9 ± 21.2	51.4 ± 15.9	53.9 ± 20.7	0.838 ¹
SG - Total	52.3 ± 19.7	51.4 ± 15.9	53.9 ± 20.7	0.909 ¹
BORG Initial	0 (0 - 2)	0 (0 - 0.7)	0 (0 - 2)	0.163 ³
BORG Final	4 (2.7 - 5)	2 (2 - 3.7)	3 (2 - 4)	0.025 ³
SatO ₂ initial	95.2 ± 2.4	95.2 ± 1.9	95.5 ± 2.4	0.840 ¹
SatO ₂ final	85.3 ± 8.3	90 ± 6.5	91.9 ± 4.5	0.001 ¹

1 Anova One-way between groups. 2 Chi-square. 3 Kruska-Wallis. Post- hoc – Tukey test. ^ap < 0.05.*Parametric quantitative variables are shown as mean and standard deviation (SD) and nonparametric variables are shown as median and interquartile range.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a classificação visual subjetiva dos fenótipos da DPOC realizadas através da tomografia computadorizada de tórax (doença com predomínio de enfisema, doença com predomínio de doença das vias aéreas ou fenótipo combinado) não acrescenta informações para o manejo clínico desses pacientes. Nosso estudo não demonstrou diferença significativa entre estes fenótipos imagéticos quando analisados os diferentes parâmetros clínicos (exacerbações, sintomas, qualidade de vida e capacidade de exercício). Na prática clínica diária, caso a classificação dos fenótipos imagéticos seja realizada, recomenda-se que seja feita apenas com base na análise quantitativa conforme amplamente demonstrada pela literatura médica. Mais estudos com um número ainda maior de pacientes são necessários para corroborar a não utilização da classificação fenotípica através da análise subjetiva.

5 ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL IRMANDADE SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre fenótipos clínico e imagético em pacientes com DPOC em hospital universitário

Pesquisador: Marcelo Ferreira Nogueira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 95467818.8.0000.5335

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.925.027

Apresentação do Projeto:

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença heterogênea e de múltiplos fenótipos, determinados por diferentes mecanismos biológicos, que podem ser cada vez mais precisos de acordo com padrões clínicos e de imagem. Tanto na clínica quanto na imagem os pacientes podem apresentar perfis predominantemente bronquíticos, enfisematosos ou mistos, porém é necessário estabelecer se há uma relação entre esses fenótipos. **Objetivos:** Avaliar se existe concordância entre a classificação fenotípica imagética com a classificação fenotípica clínica.

Métodos: Estudo prospectivo em um único centro, avaliando inicialmente 174 pacientes com DPOC com TC tórax recente e com prontuário com dados e histórico completo. Será realizado nesses pacientes questionário de qualidade de vida de Saint George, teste de caminhada de 6 minutos e avaliado o número de exacerbações no último ano.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se existe concordância entre a classificação fenotípica imagética com a classificação fenotípica clínica.

Objetivo Secundário:

Avaliar se existe correlação entre o grau de enfisema com o número de exacerbações e função

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Continuação do Parecer: 2.925.027

pulmonar. Avaliar se existe correlação entre o grau de enfisema com a qualidade de vida e capacidade de exercício medido pelo teste de caminhada dos seis minutos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos mínimos, como a quebra de sigilo.

Benefícios:

Realização dos testes e melhor entendimento da doença com os resultados.

A análise estatística será realizada pelo ANOVA e pelo pr

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerando que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença heterogênea e de múltiplos fenótipos, determinados por diferentes mecanismos biológicos, que podem ser cada vez mais precisos de acordo com padrões clínicos e de imagem, a melhor compreensão dessas diferentes formas traz a possibilidade de direcionar o tratamento mais adequado para cada tipo de paciente, buscando um conjunto de marcadores que possam auxiliar na decisão terapêutica. De acordo com o pesquisador, a caracterização fenotípica da DPOC na TC de tórax divide os pacientes naqueles com áreas de enfisema apenas, denominado fenótipo enfisematoso, naqueles com espessamento de paredes brônquicas, denominada de fenótipo bronquítico e naqueles com os dois achados, identificado como fenótipo misto. Por outro lado, existem os fenótipos clínicos de DPOC quais sejam: o fenótipo bronquítico, já demonstrado como tendo maior tendência a ser exacerbador, o fenótipo enfisematoso que apresenta mais dispneia e quase não tem exacerbações. Logo, para uma boa avaliação destes pacientes é importante avaliar se as características fenotípicas de imagem são concordantes com as características fenotípicas clínicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De Acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 2.925.027

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1156560.pdf	08/08/2018 13:00:46		Aceito
Outros	inscricao_cep.pdf	08/08/2018 12:59:54	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Cronograma	cronograma_.pdf	08/08/2018 12:59:15	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	02/08/2018 13:25:53	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto.pdf	30/07/2018 13:50:45	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Orçamento	orcamento_.pdf	21/07/2018 12:03:16	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Marcelo.docx	21/07/2018 11:57:14	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Outros	declaracao_utilizacao_dados.pdf	15/07/2018 23:25:47	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Outros	declaracao_isencao_onus.pdf	15/07/2018 23:24:52	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Outros	declaracao_confidencialidade.pdf	15/07/2018 23:21:59	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_autorizacao_chefia.pdf	11/07/2018 23:21:54	Marcelo Ferreira Nogueira	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.925.027

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 28 de Setembro de 2018

Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador(a))

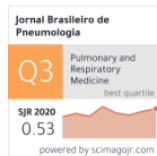
Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

ANEXO B – NORMAS DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

03/02/2022 00:09

Jornal Brasileiro de Pneumologia - INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Acesse o conteúdo do
Jornal Brasileiro de Pneumologia
diretamente em seu *iPhone*.



ISSN (on-line): 1806-3756

Publicação contínua e bimestral

Português

Inglês

Digite a palavra-chave que deseja localizar

Busca Avançada

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) ISSN-1806-3756, publicado de modo contínuo, em seis números ao ano, é um órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas. O JBP está registrado no PubMed Central (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2395) e no SciELO (<http://www.scielo.br/jbpneu>).

Os manuscritos serão analisados e, de acordo com definição do Conselho Editorial, serão encaminhados para revisores qualificados, sendo o anonimato (dos autores e revisores) garantido no processo de julgamento, exceto quando previamente incluídos em um servidor de preprint: nesses casos, o processo de revisão por pares é simples-cego (os autores são cegados quanto à identidade dos revisores). Os artigos que não apresentarem mérito suficiente, que contenham erros significativos de metodologia ou não se enquadrem na política editorial do JBP serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso.

Todos os artigos submetidos devem estar escritos somente em inglês (americano ou britânico, mas evitar a mistura dos dois). É fundamental que o texto seja escrito em inglês de boa qualidade. Se os autores não forem fluentes na língua inglesa, recomenda-se que o artigo seja editado por um serviço de edição profissional antes do envio ou avaliado por um cientista nativo na língua inglesa. A avaliação por um serviço de edição profissional não é um pré-requisito para publicação no jornal e também não implica ou garante que o artigo seja encaminhado para revisão ou aceito para publicação. Qualquer submissão escrita em um idioma diferente do inglês será devolvida aos autores. No site do jornal (www.jornaldepneumologia.com.br), os artigos serão disponibilizados em versões em inglês e em português. Cada artigo receberá um número de referência na submissão para consulta futura.

***Não há taxas para submissão, avaliação e eventual publicação do artigo.**

O JBP apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o JBP adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. Tais intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc."

Estudos com humanos devem incluir, na seção de Métodos, a informação sobre a aprovação da Comissão de Ética Local ou Nacional, preferencialmente com o número de aprovação, e estar de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Estudos experimentais em animais devem estar alinhados com preceitos éticos.

Os autores garantem que os artigos submetidos ao JBP não foram publicados anteriormente e não estão sendo avaliados

simultaneamente para a publicação em outro(s) periódico(s). O JBP utiliza o programa *Crossref Similarity Check* (iThenticate) para a avaliação do grau de similaridade com artigos previamente publicados.

Preprints

O Jornal Brasileiro de Pneumologia aceita a submissão de artigos depositados em servidores de preprints. Para esses artigos, o sistema de revisão será simples-cego. O autor correspondente deverá preencher um termo de autorização informando que o artigo submetido está depositado em um servidor de preprint.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados como autores auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito um agradecimento especial. A contribuição de cada autor para o trabalho e eventuais agradecimentos devem constar da página de identificação (*title page*) obrigatoriamente (ver no item Página de Identificação). Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 10 o número máximo aceitável de autores para os artigos originais. No caso de haver um maior número de autores, enviar carta à Secretaria do JBP descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo: O formulário de transferência de direitos autorais deve ser assinado eletronicamente por cada autor e deve ser anexado no ScholarOne. O modelo está disponível aqui: [Clique aqui](#).

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais do JBP, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas, quadros e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria do JBP para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Diretrizes e Consensos e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do JBP. Diretrizes e Consensos serão publicados como Artigos Especiais, também na modalidade de publicação contínua, em números regulares do JBP.

O JBP reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

ESPECIFICAÇÕES POR TIPO DE ARTIGO

Os manuscritos principais deverão ser submetidos em arquivo Word (.doc ou .docx). Na tabela abaixo, segue um resumo das especificações dos tipos de artigos a serem submetidos.

Artigo Original	Revisão sistemática e Meta-análise	Artigo de revisão	Ensaio Pictórico	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Correspondência	Editorial	Imagens em Pneumologia
-----------------	------------------------------------	-------------------	------------------	-------------------	-----------------	-----------------	-----------	------------------------

N.º									
máximo de autores	10	6	6	6	5	5	3	3	3
Resumo									
N.º	250 com	250 com	250 sem	250 sem	100 sem	sem	sem resumo	sem	sem resumo
máximo de palavras	estrutura	estrutura	estrutura	estrutura	estrutura	resumo		resumo	sem resumo
N.º									
máximo de palavras	3.000	5.000	5.000	3.000	1.500	1.000	500	1.000	200
N.º									
máximo de referências	40	80	80	30	20	10	3	12	3
N.º de tabelas e figuras	6	8	8	12	2	1	-	1	1

Artigos originais

O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações (isto é, tabelas, quadros e figuras). Deve conter no máximo 6 ilustrações. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, (Agradecimentos e Contribuição dos Autores somente na title page) e Referências. A seção Métodos deverá conter menção quanto à aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados.

Séries de casos

As séries de casos deverão ser publicadas como artigos originais ou carta ao editor, seguindo suas especificações.

Revisões sistemáticas e meta-análises

O resumo deve ser estruturado da mesma forma que artigos originais. O texto não deve ultrapassar 5.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 80.

Revisões e Atualizações

Serão realizadas somente a convite do Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 5.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 80.

Ensaio pictórico

Serão igualmente realizados a convite ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3.000 palavras, excluídas referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve ser superior a 12, e as referências bibliográficas

não devem exceder 30.

Comunicações Breves

O texto não deve ultrapassar 1.500 palavras, excluindo as referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas, 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida, sem subtítulos.

Cartas ao Editor

Constituem-se em contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1.000 palavras e com não mais do que 10 referências bibliográficas e 1 ilustração.

Correspondências

Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a um artigo anteriormente publicado, não ultrapassando 500 palavras e 3 referências no total.

Editoriais

Serão realizados a convite. O texto não deve ultrapassar 1.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. O número total de ilustrações é 1, e as referências bibliográficas não devem exceder 12.

Imagens em Pneumologia

O texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título e corpo do texto, e até 3 referências. Deve-se incluir somente 1 figura com no máximo de 5 imagens, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

***Não aceitamos Relatos de Caso.**

PREPARO DO MANUSCRITO

Página de identificação (*Title page*)

Ela deve conter o título do trabalho, em inglês, o nome de todos os autores e das instituições as quais estão vinculados, endereço completo, inclusive telefone, celular e e-mail do autor correspondente e, se houver, nome do órgão financiador da pesquisa e identificação do protocolo de financiamento. O *Open Researcher and Contributor* ID (ORCID) de cada autor deverá ser fornecido. Para instruções sobre como obter o identificador ORCID, acesse <https://orcid.org/>. Devem-se incluir os locais onde o estudo foi realizado. Além disso, as informações sobre a contribuição de cada autor para o trabalho e eventuais agradecimentos devem constar aqui. Primeiro o item agradecimentos e depois, o item contribuição dos autores. Essas informações serão publicadas ao final do manuscrito, antes das referências. A página de identificação deve ser enviada como um arquivo a parte em Word, separado do manuscrito principal.

Resumo (*Abstract*)

Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada para os Artigos Originais e Meta-análises com os seguintes subtítulos: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando se tratar de Artigos de Revisão e Ensaio Pictórico, o resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves, não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras. O resumo deve ser escrito exclusivamente em inglês.

Descritores (*Keywords*)

Devem ser fornecidos de três a seis termos em inglês, que definam o assunto do trabalho, de acordo com os termos dos *Medical Subject Headings* (MeSH), disponíveis na homepage <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Corpo do texto

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui (**Lista de Abreviaturas e Siglas**). Quanto a outras abreviaturas, o termo deve aparecer ao menos três vezes para que possa ser abreviado e sempre definido na primeira vez em que for citado - por exemplo, proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Termos com palavras únicas não devem ser abreviados - por exemplo, tuberculose (TB).

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)" No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)"

Tabelas, Quadros e Figuras (Ilustrações)

Tabelas, quadros e figuras devem ser apresentados em preto e branco. As ilustrações devem ser enviadas no seu arquivo digital original; tabelas e quadros em arquivos Microsoft Word e figuras em arquivos JPEG com resolução mínima de 300 dpi. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias nas quais foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de citação no texto.

Legendas

Legendas deverão acompanhar todas as ilustrações. No caso de figuras (gráficos, fotografias, etc.), as legendas devem ser citadas logo abaixo da imagem e submetidas em arquivo Word. No caso de tabelas e quadros, as legendas devem estar no topo. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Notas de rodapé devem ser incluídas da seguinte maneira: primeiramente, todas as abreviaturas e siglas definidas por extenso; detalhes e informações extras a respeito da ilustração com letras em sobrescrito - p.ex., ^aValores expressos em n (%); e sinais tipográficos em sobrescrito (exceto *) para estatística - p.ex., *p < 0,05. Eis a sequência de uso desses sinais: *, †, ‡, §, ¶, and #.

Referências

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. Deve-se evitar a utilização dos nomes dos autores ao longo do manuscrito para referenciar partes do texto - utilize, ao invés, "um estudo" ou "um autor/um grupo de autores", por exemplo. A apresentação deve estar baseada no formato *Vancouver Style*, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journals Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* disponibilizada no seguinte endereço: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>. Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1204-13.

Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:A863.

Capítulo de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpastures syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of Immunology*. 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *Wkly Rep*, 1994;178:1-24.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispneia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de

pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em *ICMJE Recommendations* no site do *International Committee of Medical Journal Editors* (última atualização dezembro de 2017). Disponível em <http://www.icmje.org/recommendations/archives/>

Material suplementar

Material suplementar poderá ser acrescentado para artigos originais e de revisão, devendo ser submetido simultaneamente ao manuscrito principal como *Supplementary File*. Poderão ser incluídos dados complementares sobre metodologia e resultados, incluindo ilustrações e vídeos, que serão analisados pelos editores e revisores. Ilustrações acrescentadas ao material suplementar deverão ser numeradas como Tabela S1, Figura S1 e assim sucessivamente.

Toda correspondência para o JBP deve ser encaminhada para:

Prof. Dr. Bruno Guedes Baldi Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS Quadra 01, Bloco K, Salas 203/204 - Ed. Denasa. CEP 70.398-900, Brasília (DF) Brasil
Tel./Fax: +55 61-3245-1030, +55 61-3245-6218 ramal 211, 0800 61 62 18 ramal 211
E-mail do JBP jbp@sbpt.org.br.
Analista Editorial: Luana Campos