

PUCRS

**ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARCELO CARDOSO BARROS

**FENÓTIPOS TOMOGRÁFICOS, ACHADOS ESPIROMÉTRICOS E CLÍNICOS EM
FUMANTES COM ALTA CARGA TABÁGICA, UM ESTUDO TRANSVERSAL.**

**Porto Alegre
2018**

PÓS-GRADUAÇÃO - STRICTO SENSU



**Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

FENÓTIPOS TOMOGRÁFICOS, ACHADOS ESPIROMÉTRICOS E CLÍNICOS EM FUMANTES COM ALTA CARGA TABÁGICA, UM ESTUDO TRANSVERSAL.

MARCELO CARDOSO BARROS

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Dr. José Miguel Chatkin

Porto Alegre
2018

Ficha Catalográfica

B277f Barros, Marcelo Cardoso

Fenótipos tomográficos, achados espirométricos e clínicos em fumantes com alta carga tabágica, um estudo transversal : Um estudo transversal / Marcelo Cardoso Barros . – 2018.

078 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin.

Co-orientador: Prof. Dr. Bruno Hochhegger.

1. Fumantes. 2. Fenótipos tomográficos. 3. Enfisema. 4. Infecções respiratórias. 5. D.P.O.C. I. Chatkin, José Miguel. II. Hochhegger, Bruno. III. Título.

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

Bibliotecário responsável: Marcelo Votto Texeira CRB-10/1974

Dedicatória

À minha esposa, amiga, companheira e colega radiologista Mariane Cibelle, pela ajuda constante e suporte nas horas difíceis. Agradeço o entendimento pelas horas em que tive de estar ausente.

Às minhas filhas Maria Luiza e Cecília, luz e incentivo da minha vida.

À minha família, pelo estímulo permanente na busca por conhecimentos. Em especial ao meu pai, Rubens Barros, médico radiologista, minha referência, o qual tento seguir os passos de retidão moral, de dedicação a família e ao trabalho.

À minha irmã e colega radiologista Natália, pelo companheirismo e apoio permanente na profissão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Miguel Chatkin, orientador deste projeto, pela disponibilidade, apoio e incentivo desde o início da jornada, pelos constantes aconselhamentos e ensinamentos, e pela paciência e serenidade na condução deste constante processo que é o aprendizado.

Ao Prof. Dr. Bruno Hochhegger, co-orientador, conhecedor como poucos da radiologia torácica e suas tendências, suas idéias inovadoras, orientação e destreza facilitaram a execução deste projeto.

Aos Profs. Rita Mattiello e Ivan Antonello, que ao longo da formação curricular deste processo, ministraram aulas inesquecíveis, partilhando suas experiências, e demonstrando um entusiasmo ímpar na arte de ensinar e aprender.

À Dra. Ana Paula Sartori pelas orientações na coleta e aquisição dos dados do trabalho.

À Dra. Daniela Cavalet Blanco pela contribuição valorosa na elaboração desta dissertação e do artigo científico.

Ao Dr. Guilherme Watte, epidemiologista, pelo profissionalismo, habilidade e presteza na execução dos projetos.

"Somos comparáveis a anões encavalitados sobre os ombros de gigantes (os Antigos): vemos portanto mais coisas do que eles viram e vemos mais longe do que eles. Qual a razão disto? Não é nem a acuidade do nosso olhar, nem a superioridade da nossa altura, mas porque somos transportados e elevados pela alta estatura dos gigantes."

Bernardus Carnotensis

Filósofo do século XII.

RESUMO

Objetivo: avaliar fumantes com alta carga tabágica, analisando padrões espirométricos, fenotípicos tomográficos e desfechos clínicos. **Material e Método:** Foi realizado um estudo transversal com 172 fumantes de um protocolo de rastreamento para detecção de câncer de pulmão, com carga tabágica acima de 30 anos-maço, que realizaram pelo menos uma tomografia computadorizada e uma espirometria dentro de um intervalo de um ano. Inicialmente os pacientes foram separados em dois grupos, com função pulmonar normal (FPN) e função pulmonar alterada (FPA), e posteriormente fez-se uma subanálise de acordo com o fenótipo tomográfico. **Resultados:** encontrou-se idade média de $63,39 \pm 6,04$ anos, a maioria eram homens (58%) e a carga tabágica média foi $70,7 \pm 34,32$ anos-maço. Os pacientes com FPA experimentaram mais infecções respiratórias no ano anterior do que os indivíduos com FPN, respectivamente ($n = 29$ e $n = 5$; $p = 0,05$). Os participantes do grupo com FPN eram mais jovens e com maior proporção de mulheres que o grupo com FPA, respectivamente ($61,48 \pm 5,32$ anos; $64,61 \pm 6,17$ anos; $p < 0,001$; $n = 39$ (58%), $n = 33$ (31%); $p < 0,001$). A carga tabágica dos indivíduos com FPN era inferior em relação ao grupo com FPA, respectivamente ($60,53 \pm 24,50$ anos-maço e $77,20 \pm 38,03$ anos-maço; $p < 0,009$). Cerca de 9% dos indivíduos com função pulmonar normal apresentaram episódios infecciosos no trato respiratório e quase um quarto dos participantes com FPN, 23,8%, tinham fenótipo enfisematoso na análise tomográfica. O grupo com fenótipo tomográfico enfisema-predominante (EP) apresentou os piores resultados de função pulmonar em comparação com o grupo de fenótipo não-enfisematoso (NEP). **Conclusão:** Neste estudo mesmo os fumantes com FPN apresentaram achados tomográficos compatíveis com enfisema, assim como desenvolveram episódios de infecção no trato respiratório similares a exacerbação do DPOC. O fenótipo EP teve os piores índices de função pulmonar e maior número de episódios infecciosos no trato respiratório nos últimos 12 meses.

Palavras chave: Tabagismo, Infecção respiratória, Fenótipos tomográficos, Obstrução ao fluxo aéreo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate CT phenotypes, airflow limitation and exacerbation-like episodes in heavy smokers.

Methods: This cross-sectional study enrolled 172 smokers, with ≥ 30 pack-years exposure, who underwent pulmonary function tests (PFTs) and quantitative computed tomography (QCT). Subjects were classified by presence or absence of airflow limitation according to the current GOLD criteria of post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0,7$. QCT analysis of data in Airway Inspector software resulted in the establishment of two disease-predominant phenotypes groups: emphysema-predominant (EP) ($>6\%$ of pixels < -950 HU) and non-emphysema-predominant (NEP) ($<6\%$ of pixels < -950 HU).

Results: The overall mean age was 63.39 ± 6.04 years, 58% were men, mean pack-years smoking history was 70.7 ± 34.32 and mean body mass index (BMI) was $26.96 (\pm 5.69)$. Most of the 58% of male subjects were distributed in the airflow limitation group, which had also a higher mean pack-years smoking history (77.20 ± 38.03 vs. 60.53 ± 24.50 , $p=0.009$) and mean emphysema index (17.01 ± 9.96 vs. 4.52 ± 3.55 , $p<0.001$), than the group without airflow limitation. About 8.9% of those subjects with no airflow limitation had exacerbation-like episodes, and 23,8% show emphysema-predominant phenotype. According to QTC analysis, the EP group exhibited worse FEV_1/FVC mean ratio (55.62 ± 13.3) compared to the NEP (79.10 ± 9.78), $p<0.001$.

Conclusions: Despite of no persistent airflow limitation, 8,9% of the heavy smokers had exacerbation-like episodes and QCT findings of emphysema. Those in the EP phenotype group, had worse PFTs values, higher smoking history, male predominance and also experienced more exacerbation-like episodes than NEP.

Key words: Heavy smokers, exacerbation-like episodes, CT phenotypes, airway obstruction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção e dos participantes do estudo.	30
Figura 2. Gráfico da correlação entre função pulmonar (VEF_1/CVF) e porcentagem de enfisema na TC no ponto de corte de -950 UH (%LAA-950UH), e função pulmonar com o Perc15 (percentil 15 inferior do histograma de atenuações)	36
Figura 3. Paciente com 16% de enfisema e doença de vias aéreas, com espirometria normal.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas em fumantes com FPN x FPA	33
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas na fenotipagem de fumantes por TCQ.....	34
Tabela 3 - Correlação entre função pulmonar e parâmetros da TC (N=172)	35

LISTA DE ABREVIATURAS

AP	Fenótipo de via aérea predominante
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EP	Fenótipo enfisema predominante
FPN	Função Pulmonar Normal
GOLD	Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
IE-SP, %	Índice de enfisema nos lobos superiores
IE-TOT, %	Índice de enfisema total pulmonar
IMC	Índice de massa corpórea
NEP	Fenótipo não-enfisematoso
OMS	Organização Mundial da Saúde
Perc15	Percentil 15 inferior do histograma de atenuações
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
TC	Tomografia computadorizada
TCQ	Tomografia computadorizada com análise quantitativa
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
WA%	Porcentagem da área da parede brônquica
WT	Espessamento das paredes brônquicas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 DESCRIÇÃO E PANORAMA GERAL DA DOENÇA.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA E FISIOPATOLOGIA	16
2.2 O DIAGNÓSTICO DA DPOC POR ESPIROMETRIA.....	17
2.3 O DIAGNÓSTICO DA DPOC POR RADIOGRAFIA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	18
2.3.1 Geral.....	18
2.3.2 Evolução do diagnóstico pela TC	19
2.3.3 Quantificação por tomografia	19
2.3.4 Fenotipagem por TC	20
2.3.5 Avaliações adicionais na TC de tórax.....	21
2.4 CORRELAÇÃO DOS ACHADOS ESPIROMÉTRICOS COM A DENSIDADE TOMOGRÁFICA PULMONAR E O ESPESSAMENTO DE VIAS AÉREAS NA DPOC.....	22
2.5 ESPIROMETRIA NORMAL NA DPOC SIGNIFICA AUSÊNCIA DE LESÃO PULMONAR?	22
2.6 EXACERBAÇÃO	23
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 GERAL	25
3.2 ESPECÍFICOS.....	25
4 HIPÓTESES.....	26
5 MATERIAL E MÉTODOS	27
5.1 PARTICIPANTES.....	27
5.2 DESFECHO CLÍNICO.....	28
5.3 AVALIAÇÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA.....	28
5.3.1 Quantificação por Tomografia Computadorizada (TCQ), a densitovolumetria.....	28
5.4 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR (TFP)	29
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29

6 RESULTADOS	30
6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS	
7 DISCUSSÃO.....	37
8 REFERÊNCIAS.....	46
ANEXO	56
ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP	57
APÊNDICE.....	61
APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL	62
APÊNDICE 2 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 DESCRIÇÃO E PANORAMA GERAL DA DOENÇA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um grave problema de saúde pública, com altas taxas de morbidade e mortalidade, e causa grande impacto econômico em todo o mundo (1, 2). Atualmente é considerada a quarta maior causa de morte mundial (1), com projeção para subir ao terceiro posto até o ano de 2020 (2).

O principal fator de risco para a DPOC é o tabagismo, que é considerado a maior causa isolada evitável de mortes precoces e adoecimento no mundo (1, 3). O tabagismo é uma doença que causa dependência física, psicológica e comportamental, semelhante ao que ocorre com o uso de outras drogas, como o álcool e a cocaína. A dependência ocorre pela presença da nicotina nos produtos à base de tabaco, sendo que mais de 7.000 substâncias tóxicas são inaladas na fumaça do cigarro, como monóxido de carbono, cetonas e formaldeído, além de dezenas de substâncias cancerígenas, resíduos de agrotóxicos e substâncias radioativas (3). Estima-se que o tabagismo seja a causa de aproximadamente 50 doenças, entre elas, doenças cardiovasculares, respiratórias crônicas e vários tipos de neoplasias (2).

Por muitos anos tem se estudado a ligação entre a carga tabágica e as alterações patológicas no sistema respiratório, com evidências epidemiológicas e clínicas (4, 5). Pelkonen et al. (6) demonstraram que quanto maior o consumo de cigarro, maiores as chances de desenvolver DPOC e sintomas respiratórios. A respeito da quantidade de cigarros utilizados, para definir indivíduos com um consumo maior Wilson et al. (7) usaram o termo, em inglês, “heavy smokers”, para designar indivíduos com consumo superior a 25 cigarros por dia, sem especificar o tempo deste consumo. Kaleta et al. (8), por sua vez, descreveram o perfil de fumantes com alta carga tabágica para aqueles com consumo de 20 anos-maço. Para justificar a inclusão de fumantes em protocolos para detecção precoce de câncer de pulmão, a Sociedade Americana de Cancerologia utiliza como ponto de corte o consumo superior a 30 anos-maço, pelo risco aumentado de

desenvolver neoplasia (9). Apesar de não existir um consenso definido sobre esta categorização, consideramos plausível o termo alta carga tabágica para um consumo superior a 30 anos-maço, não só pelo maior risco de desenvolver DPOC mas também pelo risco de câncer de pulmão.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o tabagismo é responsável por 85% das mortes por doença pulmonar crônica (bronquite e enfisema), 30% por diversos tipos de câncer (pulmão, boca, laringe, faringe, esôfago, pâncreas, rim, bexiga, colo de útero, estômago e fígado), 25% por doença coronariana (angina e infarto) e 25% por doenças cerebrovasculares (acidente vascular cerebral) (10).

No Brasil a prevalência de tabagismo vem diminuindo ao longo dos anos. A política brasileira de controle do tabaco reduziu em 35% a prevalência de fumantes nas capitais brasileiras, no período de 2006 a 2016. Nos últimos anos, a prevalência de fumantes caiu de 15,7%, em 2006, para 10,2% em 2016. Quando separado por gênero, a frequência de fumantes é maior no sexo masculino (12,7%) do que no sexo feminino (8,0%). Quando analisado por faixa etária, a frequência de fumantes é menor entre os adultos jovens antes dos 25 anos de idade (7,4%), ou após os 65 anos (7,7%), e maior na faixa etária dos 55 aos 64 anos (13,5%) (11, 12). O número de ex-fumantes é percentualmente maior que o número de fumantes atuais, e quanto maior a faixa etária, maior o percentual de ex-fumantes (13).

Apesar disso, o consumo de cigarros e outros derivados do tabaco ainda causa prejuízo de R\$ 56,9 bilhões ao país a cada ano. Deste total, R\$ 39,4 bilhões são com custos médicos diretos e R\$ 17,5 bilhões com custos indiretos, decorrentes da perda de produtividade, provocadas por morte prematura ou por incapacitação dos trabalhadores. Ainda mais grave que o impacto econômico são as mortes provocadas pelo tabagismo. No Brasil, em 2015, o tabagismo foi responsável por 156.216 mortes, que representam 12,6% de todos os óbitos de pessoas com mais de 35 anos. Do total de 156.216 óbitos relacionados ao tabaco, 34.999 foram por doenças cardíacas, 31.120 por DPOC, 26.651 por cânceres diversos, 23.762 por câncer de pulmão, 17.972 por tabagismo passivo, 10.900 por pneumonia e 10.812 por AVC (12).

O estudo PLATINO (14) realizado em cinco grandes cidades na América Latina, avaliando indivíduos acima de 40 anos, estimou na cidade de São Paulo a prevalência do

Introdução

DPOC em 15.8%, e alertou para a gravidade da doença no continente, salientando que estudos anteriores subestimavam esta prevalência, enfatizando a necessidade de uma atenção maior em políticas de saúde pública.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA E FISIOPATOLOGIA

A DPOC é uma doença comum, prevenível e tratável, que se caracteriza por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo, que é devido as alterações nas vias aéreas e/ou anormalidades alveolares causadas geralmente por significativa exposição às partículas ou gases nocivos (2). Todo o fumante tem algum grau de inflamação em seus pulmões, mas aqueles que desenvolvem DPOC têm uma resposta anormal à inalação de agentes tóxicos. Essa acentuada resposta inflamatória pode resultar em hipersecreção de muco (bronquite crônica), destruição tecidual (enfisema) e fibrose associada a inflamação nas pequenas vias aéreas (bronquiolite). As principais alterações celulares e anatômicas são o aumento do número de macrófagos e linfócitos T CD8, o estresse oxidativo, a ativação enzimática exacerbada, hipertrofia/hiperplasia de glândulas submucosas brônquicas, aumento da secreção de muco, metaplasia celular, hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas, disfunção ciliar, lesão da parede de alvéolos por perda de células endoteliais e epiteliais, com formação de espaços aéreos anormais distal aos bronquíolos terminais, entre outras tantas alterações. Os mecanismos acima descritos têm como resultado clínico as mudanças encontradas na DPOC, a hipersecreção de muco e disfunção ciliar, obstrução ao fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar, anormalidades nas trocas gasosas alvéolo-capilar e hipertensão pulmonar (15).

Enfisema é o aumento permanente do espaço aéreo distal ao bronquíolo terminal, com destruição das paredes alveolares, e é classificado de acordo com a região do ácino acometida: proximal (enfisema centrolobular), distal (enfisema parasseptal), e todo o ácino (enfisema panlobular) (16). O enfisema pode ser visibilizado em não fumantes, assim como em jovens e idosos assintomáticos (17, 18).

Sabe-se que a DPOC além do comprometimento do sistema respiratório, também produz consequências extra-pulmonares significativas, com destaque para inflamação sistêmica e perda de massa muscular, risco aumentado de doenças cardiovasculares, anemia, osteoporose e depressão (2, 15, 19).

2.2 O DIAGNÓSTICO DA DPOC POR ESPIROMETRIA

A relação VEF_1 / CVF (ou índice Tiffeneau-Pinelli) é um parâmetro espirométrico e refere-se à proporção da capacidade vital forçada (CVF) que um indivíduo consegue expirar no primeiro segundo de expiração forçada (VEF_1). A manobra expiratória forçada foi descrita pela primeira vez por Tiffeneau e Pinelli em Paris (França), em dezembro de 1947, onde propuseram a medição da "capacidade pulmonar utilizável no exercício" (capacidade pulmonar utilizável no esforço), o volume máximo expirado em um segundo depois de uma inspiração profunda (20).

O diagnóstico da DPOC deve ser considerado em qualquer paciente com dispneia, tosse crônica ou produtiva, com história ou exposição aos fatores de risco. Neste contexto a espirometria é necessária para se confirmar a suspeita clínica, definida como VEF_1 / CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada) abaixo de 0.7, após uso de broncodilatador (2, 21). A classificação atual da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC é, conforme critério GOLD (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE) (2):

GOLD 1– obstrução leve ao fluxo de ar, VEF_1 pós-broncodilatação igual ou superior a 80% do previsto.

GOLD 2– obstrução moderada, VEF_1 pós-broncodilatação 50-79% do previsto.

GOLD 3– obstrução severa, VEF_1 pós-broncodilatação 30-49% do previsto.

GOLD 4– obstrução muito severa, VEF_1 pós-broncodilatação < 30% do previsto.

A gravidade da obstrução ao fluxo de ar está associada a maior prevalência de exacerbações, internação e risco de morte. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes GOLD 2 podem experimentar exacerbações frequentes que requerem tratamento com antibióticos e / ou corticosteróides sistêmicos. O risco de exacerbações é significativamente maior para pacientes GOLD 3 e GOLD 4 (2, 22-24).

Contudo, a espirometria, e especificamente o VEF₁, por si só não possuem condições de capturar a heterogeneidade da doença (25), os componentes morfológicos (23) ou suas formas incipientes ou subclínicas (26). Exemplificando, pacientes com DPOC classificados em um mesmo estágio GOLD podem não ter o mesmo grau de lesão de via aérea ou enfisema, ou até mesmo não ter um destes componentes da doença. Além do mais, um teste espirométrico normal não exclui a possibilidade de ser encontrado algum grau de lesão pulmonar relacionado ao tabaco (2, 23, 25-28).

Makita et al.(29) demonstraram, que dentro de um mesmo estágio de função pulmonar, a extensão do enfisema pode variar amplamente.

2.3 O DIAGNÓSTICO DA DPOC POR RADIOGRAFIA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

2.3.1 Geral

As alterações patológicas da DPOC podem ser detectadas por um radiograma de tórax, mas apenas serão detectados os casos mais severos da doença. Para as alterações precoces da doença o exame radiográfico não tem sensibilidade nem especificidade suficientes para tal (30).

Neste contexto, salienta-se o importante papel da tomografia computadorizada (TC) no auxílio diagnóstico destes pacientes com DPOC, assim como no estadiamento e definição das lesões, na classificação em fenótipos radiológicos e também no prognóstico da doença (31-33).

2.3.2 Evolução do diagnóstico pela TC

A partir do uso clínico da tomografia computadorizada, desenvolvida por Hounsfield na década de 1970, no começo da década seguinte o enfisema começou a ser descrito em exames tomográficos, com a ressalva que neste período a espessura dos cortes tomográficos eram de cerca de 10,0 mm (34).

À medida que evoluíram as técnicas de aquisição e diminuíram a espessura dos cortes, para cerca de 0,5 a 1,0mm, das imagens de TC do tórax, vários trabalhos foram publicados sobre a visualização do lóbulo pulmonar secundário, descrito como a menor unidade da estrutura do parênquima pulmonar margeada por septo de tecido conjuntivo. Passou-se também a serem descritas as lesões que acometem as estruturas que compõem esta unidade funcional, como o bronquíolo, a arteríola, a veia, os septos interlobulares e o tecido conjuntivo de sustentação (33, 35-38).

2.3.3 Quantificação por tomografia

O enfisema é visibilizado na TC como áreas de baixa atenuação, ou baixa densidade, em relação ao parênquima normal, e essa análise qualitativa tem boa acurácia para lesões incipientes ou focais, apesar da grande variabilidade de achados inter e intra-observadores (39, 40).

A quantificação do enfisema ou densitovolumetria pulmonar tem como base a escala de Hounsfield (41), e foi primeiramente descrita no estudo de Hayhurst et al.(42). Na sequência, em 1988 foi introduzida por Muller et al.(33) a *Máscara de Densidade*, que estabelecia pontos de corte entre a densidade normal no pulmão e áreas de baixa densidade, ou baixa atenuação tecidual aos raios-x (que estariam relacionadas a zonas de enfisema).

A escala de Hounsfield , assim chamada em homenagem a Godfrey Hounsfield, engenheiro elétrico britânico (1919-2004), é uma escala quantitativa que descreve a radiodensidade. Nessa escala, a radiodensidade da água é definida como zero unidades Hounsfield (UH), enquanto a radiodensidade do ar como -1000 UH. Em indivíduos

normais, a densidade média pulmonar varia de cerca de -700 UH a -900 UH, sendo a média de cerca de -800 UH (43).

Os softwares disponíveis para quantificação permitem avaliação rápida e fácil, sendo possível medir a densidade pulmonar total, o volume do pulmão direito e esquerdo, a densidade média pulmonar, a quantificação e distribuição do enfisema, a morfologia das vias aéreas, zonas de aprisionamento aéreo e a morfologia dos vasos (44).

O ponto de corte para o diagnóstico de enfisema de -950 UH, detectando áreas de baixa atenuação do parênquima pulmonar, conforme trabalho de Gevenois et al. (45), foi o que melhor demonstrou correlação macroscópica e microscópica entre achados de imagem e o enfisema.

A caracterização de um bronquítico crônico fundamenta-se em critérios clínicos que compreendem episódios de tosse persistente e produtiva, cujo tempo de duração perfaz três meses por ano, por dois anos consecutivos (2, 46). As vias aéreas também podem ser estudadas por tomografia analisando-se as dimensões de sua luz e pela espessura de suas paredes. Entre os parâmetros usados, tem-se a espessura da parede (WT) e porcentagem da área da parede (WA%) (47, 48).

Em um estudo clássico Nakano et al. (49) demonstraram que havia correlação entre a área da parede de pequenas vias aéreas histologicamente avaliadas com a medida tomográfica de vias aéreas de maiores dimensões.

Hasegawa et al. (50) demonstraram que quanto maior a geração do brônquio aferido maior é a correlação com o VEF₁.

A tomografia computadorizada com avaliação quantitativa (TCQ) é, pois, um método objetivo e bom para quantificar o enfisema, assim como espessamento parietal de vias aéreas (43, 47, 51, 52).

2.3.4 Fenotipagem por TC

O processo de quantificação na TC, avaliando as áreas de baixa atenuação do parênquima e a espessura das paredes brônquicas, permite separar os indivíduos com DPOC em diferentes fenótipos, que tem características clínicas e fisiopatológicas

distintas (53, 54). Apesar da sobreposição dos achados patológicos, a definição de um padrão morfológico predominante permite a separação em subgrupos específicos de fenótipos, o que pode ajudar a melhorar a acurácia diagnóstica, otimização do tratamento, e pode facilitar a análise genética, além de fornecer um padrão de dados que podem ser usados em estudos randomizados futuros (32).

Um dos protocolos de fenotipagem utilizados, proposto no estudo de Lynch et al. (32), utiliza o ponto de corte para enfisema áreas de atenuação do parênquima iguais ou inferiores a -950 UH, e determina o fenótipo enfisema predominante (EP) aquele com igual ou mais de 6% de áreas de atenuação do parênquima abaixo do ponto de corte, e o fenótipo de via aérea predominante (AP) aquele com menos de 6% de áreas de baixa atenuação no parênquima em relação ao mesmo ponto de corte.

A tomografia computadorizada de tórax, com protocolos de baixa dose de radiação (55-58), realizada em vários protocolos de rastreamento para câncer de pulmão, tem se mostrado sensível e específica na avaliação do enfisema e bronquite em fumantes, notadamente em indivíduos assintomáticos, sendo empregada para detectar, caracterizar, quantificar e seguir a doença, contribuindo para o diagnóstico precoce das anormalidades induzidas pelo tabaco (59-61).

2.3.5 Avaliações adicionais na TC de tórax

A tomografia destaca-se também na avaliação de outras alterações do parênquima pulmonar relacionadas ao tabaco, como aprisionamento aéreo, áreas de atenuação em vidro fosco e micronódulos, os quais tem relação dinâmica com as modificações da função pulmonar (62-64).

Em um mesmo momento, além do sistema respiratório, a TC de tórax também pode avaliar o coração, doença coronariana e da aorta, o esôfago e o mediastino (19, 65, 66).

2.4 CORRELAÇÃO DOS ACHADOS ESPIROMÉTRICOS COM A DENSIDADE TOMOGRÁFICA PULMONAR E O ESPESAMENTO DE VIAS AÉREAS NA DPOC

Estudos anteriores, como descritos na revisão sistemática e meta-análise de Xie et al. (67), investigaram a relação da densidade pulmonar com a função pulmonar, com achados muito variados. A maior parte dos trabalhos confirmaram uma significativa correlação entre os achados da tomografia com os da espirometria (68-74), apesar de alguns demonstrarem correlação fraca (75, 76), possivelmente pela aquisição da maior parte das imagens, nestes estudos, terem sido realizadas em equipamentos de tomografia com tecnologia mais antiga.

2.5 ESPIROMETRIA NORMAL NA DPOC SIGNIFICA AUSÊNCIA DE LESÃO PULMONAR?

A espirometria pode não ter sensibilidade suficiente para identificar lesão no parênquima pulmonar induzida pelo tabaco se a doença for incipiente. Remy-Jardim et al. (77) mostraram que fumantes submetidos a lobectomia por câncer de pulmão, pneumonia infecciosa, tuberculomas e outras condições, tinham enfisema, sem manifestação clínica ou espirométrica. Isso evidencia, como já descrito previamente, que o enfisema incipiente pode ser assintomático, fase subclínica da doença, até que grande parte do parênquima esteja lesado a ponto de alterar as provas de função pulmonar (78, 79).

Regan et al. (26), em um estudo multicêntrico, demonstraram que muitos fumantes, ativos e ex-fumantes, que não apresentavam critério espirométrico para DPOC, tinham manifestações clínicas de doença respiratória, como dispneia, bronquite crônica, diminuição da capacidade física e piora na qualidade de vida, e mais da metade tinham enfisema ou evidencia de doença de via aérea quando estudados por tomografia computadorizada, tanto pela análise visual quanto pela avaliação quantitativa.

Diante do que foi acima exposto pode-se inferir que uma avaliação espirométrica normal não exclui a possibilidade de existir lesão no parênquima pulmonar detectável pelo método tomográfico.

2.6 EXACERBAÇÃO

A exacerbação pelo GOLD 2017-2018 é definida como agravamento agudo dos sintomas respiratórios que resultam na necessidade de um tratamento adicional (2, 24).

As exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica são eventos importantes no acompanhamento da evolução da doença, porque elas afetam negativamente o estado de saúde, as taxas de internações e de readmissões, e a progressão da doença, estando associado com o declínio da função pulmonar (2, 24, 80, 81). Apesar disso, inúmeros pacientes com VEF₁ muito reduzido não apresentam exacerbações (23), de modo que o VEF₁, isoladamente, tem baixa precisão para ser usado clinicamente como preditor de mortalidade ou exacerbação em pacientes com DPOC (22).

As exacerbações de DPOC são eventos complexos, geralmente associados ao aumento da inflamação das vias aéreas, aumento da produção de muco, piora da obstrução das vias aéreas e aprisionamento aéreo. Essas mudanças contribuem para o aumento da dispneia, que é o sintoma chave de uma exacerbação. Outros sintomas incluem aumento da purulência e do volume de expectoração, juntamente com aumento da tosse e da sibilância (2, 24).

Han et al. (82) demonstraram que a frequência das exacerbações estão associadas com a severidade do enfisema e da doença de via aérea.

Alguns trabalhos encontraram maior número de exacerbações em mulheres, o que pode ser explicado em parte por uma peculiaridade anatômica deste sexo, que é a redução da luz e o aumento da espessura da parede de brônquios, em comparação ao sexo masculino (82-85).

Em outro estudo Han et al. (86) encontraram associação da espessura parietal brônquica com a frequência de exacerbação e não com o grau de enfisema.

Recentemente, Han et al. (87) demonstraram que é comum a irregularidade na frequência das exacerbações, pois até 41% dos pacientes com DPOC do estudo (que tinha

no total 1105 participantes) apresentaram mudança no status de exacerbação nos 3 anos de seguimento do trabalho. Apenas 7% exacerbaram todos os 3 anos, com pelo menos um episódio por ano.

Diante das considerações acima referidas reitera-se a importância da avaliação tomográfica e clínica de fumantes com alta carga tabágica, pois os critérios atuais de classificação diagnóstica da DPOC podem subestimar ou não definir determinados padrões de doença, e o entendimento de tais limitações pode contribuir para um ajuste de critérios mais acurados, com o objetivo de atingir diagnóstico e tratamento mais precoces possíveis.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Relacionar fenótipos tomográficos e eventos similares a uma exacerbação clínica da DPOC com os achados espirométricos, em fumantes com alta carga tabágica.

3.2 ESPECÍFICOS

- avaliar características tomográficas quantitativas e desfechos clínicos relacionados a infecções respiratórias em fumantes com FPN e FPA.
 - avaliar nos fenótipos tomográficos diferenças espirométricas e nos desfechos clínicos relacionados as infecções respiratórias.
 - avaliar o perfil do gênero nos fenótipos tomográficos.
-

4 HIPÓTESES

- H0 (hipótese nula): não existe relação entre fenótipos tomográficos, evento clínico similar a uma exacerbação da DPOC e achados espirométricos em fumantes com alta carga tabágica.
 - H1 (hipótese alternativa): existe relação entre fenótipos tomográficos, evento clínico similar a uma exacerbação da DPOC e achados espirométricos em fumantes com alta carga tabágica.
-

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 PARTICIPANTES

Estudo transversal realizado através dos registros de pacientes do ambulatório de pneumologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (Porto Alegre, RS), participantes de um protocolo de rastreamento de câncer de pulmão, usando o banco de dados de exames de janeiro de 2014 até janeiro de 2016. Os critérios de inclusão foram fumantes, ativos ou ex-fumantes, com idade superior a 50 anos, e com história de pelo menos 30 anos-maço de carga tabágica. Os pacientes deveriam ter realizado pelo menos um teste de função pulmonar (TFP) e uma tomografia computadorizada do tórax (TC), e o intervalo de tempo entre os exames deveria ser igual ou inferior a um ano. Os critérios de exclusão foram presença de artefatos de movimentação nas imagens de TC, exames de espirometria ou TC incompletos, cirurgia prévia torácica e doença cardíaca grave.

Usando o critério espirométrico os participantes foram divididos em dois grupos, com função pulmonar normal (FPN) e função pulmonar alterada (FPA), sendo o critério para função pulmonar alterada o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) dividido pela capacidade vital forçada (CVF), aferido após administração de broncodilatador, inferior a 0.7 (2). Após, foram analisadas características como sexo, idade, índice de massa corpórea, carga tabágica e desfecho clínico (quadro clínico de exacerbação ou episódio clínico similar a exacerbação do DPOC), além da análise tomográfica quantitativa (TCQ) para enfisema e espessura das vias aéreas.

Em relação ao enfisema, definiu-se o índice de enfisema (IE) na TCQ como a porcentagem de áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar igual ou inferior a densidade de -950 Unidades Hounsfield (UH), a qual foi definida como ponto de corte (45).

Em outra análise subsequente, os participantes do estudo, com FPN e FPA, através de um critério tomográfico quantitativo, foram divididos em dois grupos distintos, um com fenótipo enfisema-predominante (EP), e outro com fenótipo não-enfisematoso (NEP). O critério definido para a separação dos fenótipos foi para o grupo EP a presença

de áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar relacionadas ao enfisema iguais ou superiores a 6% em relação ao ponto de corte de -950 UH, enquanto que para aqueles do grupo NEP, foi a presença de áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar relacionadas ao enfisema em menos de 6%, em relação ao ponto de corte predefinido (32).

5.2 EXACERBAÇÃO OU EPISÓDIOS EXACERBATION LIKE

Foi usado como parâmetro de análise para desfecho clínico positivo a descrição em prontuário médico de pelo menos um episódio de exacerbação ou evento clínico similar a exacerbação do DPOC, nos últimos 12 meses.

5.3 AVALIAÇÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC de tórax foi realizada em um equipamento com 16 detectores (GE BrightSpeed, GE Healthcare, Waukesha, WI, EUA), sem uso do meio de contraste endovenoso. As imagens foram obtidas em uma única aquisição durante a inspiração, com 120 KVp / 60 mA, tempo = 0,5seg, pitch = 1.375, incrementos de 5,0 mm e reconstruções de 1,25 mm de espessura. As doses efetivas de radiação variaram de 0,8 a 1,3 milisieverts (mSv), com um produto de dose-comprimento (DLP) de 69 a 86 mGy·cm. A dose baixa de radiação foi de acordo com o protocolo de baixa dose para rastreamento do câncer de pulmão (88-90).

5.3.1 Quantificação por Tomografia Computadorizada (TCQ), a densitovolumetria

A análise dos dados da TC para a quantificação do enfisema e a avaliação da espessura parietal das vias aéreas foram realizadas no software Airway Inspector (Applied Chest Imaging Laboratory Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA) (44).

Foram analisados os brônquios de quarta e quinta geração, um em cada lobo superior, e um em cada lobo inferior, para obter dados sobre a espessura da parede brônquica (WT) e a porcentagem da área da parede (WA%). A seleção e as aferições das medidas foram realizadas por dois radiologistas torácicos.

5.4 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR (TFP)

O TFP foi realizado em equipamento da Quark (Cosmed, Roma, Itália), regulado de acordo com as diretrizes da European Respiratory Society (ERS) e da American Thoracic Society (ATS) (91).

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão (DP), enquanto as variáveis categóricas entre frequências absolutas e relativas.

O teste do qui-quadrado (χ^2) foi usado para testar as associações entre as variáveis categóricas.

Para comparar variáveis contínuas, utilizou-se um teste t de Student ou um teste t de variância desigual.

A correlação de Spearman foi utilizada para avaliação de associação linear.

A significância estatística foi aceita em $p < 0,05$.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS v.22 (IBM, Chicago, IL, EUA).

O Comitê Científico e o Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) aprovaram o estudo sob o número CAAE 58721716.0.0000.5336.

6 RESULTADOS

O estudo avaliou inicialmente os registros de 350 pacientes. Excluiu-se 170 indivíduos com dados de TC e TFP incompletos ou não realizados, 4 indivíduos por artefatos de movimentação no exame de TC e outros 4 indivíduos por história de cirurgia torácica. Assim, o número final de participantes no estudo foi 172 (figura 1).

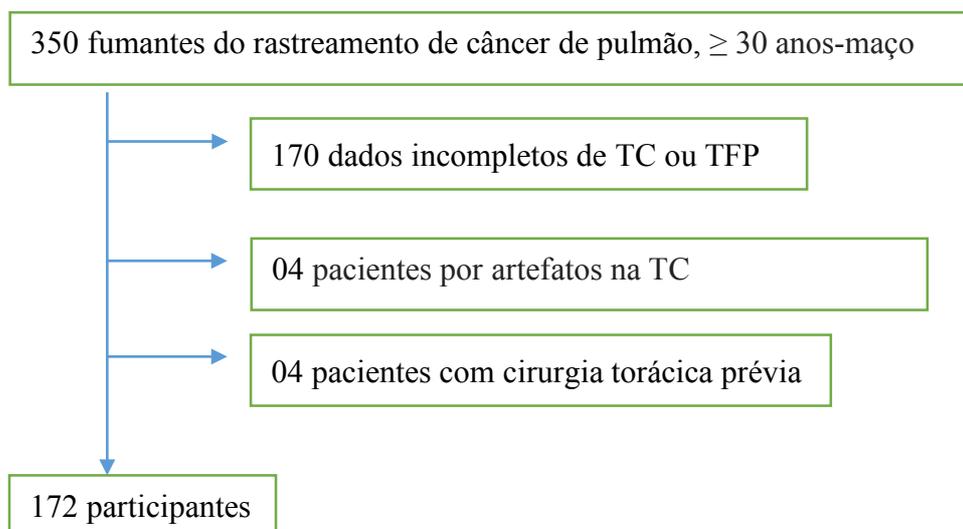


Figura 1. Fluxograma da seleção e dos participantes do estudo.

Obs: a exclusão de 170 pacientes, ou por falta de tomografia ou por falta de espirometria foi devido ao agendamento para a realização dos exames na instituição de referência, onde eram agendados em datas diferentes, de modo que o dia em que se fez a coleta dos dados, estes pacientes estavam no aguardo para a realização de um dos exames, e optou-se por selecionar apenas aqueles que já haviam realizado as duas avaliações.

As características da população incluída no estudo foram descritas na Tabela 1.

Os 172 pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram divididos em dois grupos, de acordo com os critérios espirométricos, em função pulmonar normal (FPN) e função pulmonar alterada (FPA) (76 e 105 participantes, respectivamente). A idade média foi de $63,39 \pm 6,04$ anos, a carga tabágica média de $70,7 \pm 34,32$ anos-maço, e 58% dos participantes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes com FPA apresentavam valores espirométricos sugestivos de doença obstrutiva moderada (N = 70).

Resultados

O grupo com FPA apresentou predominância do sexo masculino (68,5%), idade média de $64,61 \pm 6,17$ anos, e carga tabágica média de $77,20 \pm 38,03$ anos-maço. O índice de enfisema pulmonar total e nos lobos superiores foi, respectivamente, $17,01 \pm 9,96$ % e $19,45 \pm 14,59$ %, a porcentagem da área da parede (WA%) $66,94 \pm 5,53$ %, e a espessura média das paredes brônquicas de $1,23 \pm 0,06$ mm. A maioria dos pacientes apresentaram padrões espirométricos de acordo com classificação GOLD 2 e 3 (2).

Os fumantes com FPN apresentaram predominância do sexo feminino (58%), idade média de $61,48 \pm 5,32$ anos, e carga tabágica média de $60,53 \pm 24,50$ anos-maço. O índice de enfisema pulmonar total e nos lobos superiores foi, respectivamente, $4,52 \pm 3,55$ % e $4,82 \pm 4,51$ %, a porcentagem da área da parede (WA%) $63,42 \pm 6,09$ %, e a espessura média das paredes brônquicas de $1,21 \pm 0,06$ mm.

Comparando pacientes com FPN e FPA, encontramos diferenças estatísticas significativas no gênero, na carga tabágica, na presença de desfecho clínico positivo nos últimos 12 meses, no índice de enfisema e no Perc15 (percentil 15th inferior do histograma de atenuações) ($p = 0,001$, $p = 0,009$, $p = 0,004$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Os pacientes com FPA experimentaram maior número de desfechos clínicos positivos nos últimos 12 meses do que os indivíduos com FPN ($n = 29$ e $n = 5$, respectivamente; $p = 0,05$) e também apresentaram maior volume pulmonar total na TC ($6,22 \pm 1,32$ litros e $5,07 \pm 1,18$ litros, respectivamente; $p < 0,001$).

Os participantes do grupo com FPN eram mais jovens e frequência maior do sexo feminino em relação ao grupo com FPA ($61,48 \pm 5,32$ anos e $64,61 \pm 6,17$ anos, respectivamente; $n = 39$ (58%) e $n = 33$ (31%), respectivamente; $p < 0,001$). Cerca de 9% dos indivíduos com função pulmonar normal apresentaram desfechos clínicos positivos nos últimos 12 meses. Quase um quarto dos participantes do grupo com FPN, exatamente 23,8%, tinham fenótipo enfisema-predominante (EP) na análise por tomografia computadorizada com quantificação.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos FPN e FPA em relação a espessura das paredes brônquicas e índice de massa corpórea (IMC). Houve diferenças estatisticamente significativas em relação a carga tabágica ($77,20 \pm 38,03$

Resultados

maços/ano e $60,53 \pm 24,50$ anos-maço; $p < 0,001$) e em relação ao WA% ($66,94 \pm 5,53$ % e $63,42 \pm 6,09$ %; $p < 0,001$).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas em fumantes com FPN x FPA

Variáveis	Total (N=172)	FPN (n=67)	FPA (n=105)	P
Sexo masculino	100 (58)	28 (16)	72 (42)	.001
Idade, anos	63.39±6.04	61.48±5.32	64.61±6.17	.001
IMC, kg/m ²	26.96±5.69	27.95±5.97	26.32±5.43	.068
Carga tabágica anos-maço	70.70±34.32	60.53±24.50	77.20±38.03	.009
Desfecho clínico positivo nos últimos 12 meses	34 (20)	6 (4)	28 (16)	.004
Dados da TC quantitativa				
IE-SP, %	13.75±13.73	4.82±4.51	19.45±14.59	<.001
IE-TOT, %	12.15±10.12	4.52±3.55	17.01±9.96	<.001
Perc15	-933.87±31.20	-909.06±26.86	-949.69±22.21	<.001
Volume total, Litros	5.77±1.38	5.07±1.18	6.22±1.32	<.001
WT, mm	1.22±0.63	1.21±0.06	1.23±0.06	.140
WA%	65.56±5.99	63.42±6.09	66.94±5.53	<.001
GOLD, classificação				
FPN	67 (39)	67 (39)	0	
1	0	0	0	
2	70 (41)	0	70 (41)	
3	33 (19)	0	33 (19)	
4	2 (1)	0	2 (1)	

Nota: Os dados foram apresentados como número (%) ou média ± DP (desvio padrão). Abreviações: FPN, função pulmonar normal; FPA, função pulmonar alterada; IMC, índice de massa corpórea; Desfecho clínico positivo nos últimos 12 meses; IE-SP, %, índice de enfisema nos lobos superiores; IE-TOT, %, índice de enfisema total pulmonar; Perc15, percentil 15th inferior do histograma de atenuações; WT, espessamento das paredes brônquicas; WA%, porcentagem da área da parede brônquica; GOLD, Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Conforme apresentado na tabela 2, os 172 pacientes foram divididos em dois grupos fenotípicos, enfisema-predominante (EP) e não-enfisematoso (NEP), de acordo com a análise tomográfica quantitativa. O grupo com fenótipo EP apresentou os piores resultados de função pulmonar em comparação com o grupo NEP (relação VEF₁ / CVF (%) = 55,62 ± 13,30 e 79,10 ± 9,78, respectivamente; p <0,001), volume pulmonar maior na TCQ (6,21 ± 1,34 litros e 4,96 ± 1,05 litros; p <0,001) e um maior número de desfechos clínicos positivos no ano anterior (n=29 e n=5; p = 0,005).

Não houve diferenças estatísticas entre os fenótipos NEP e EP em relação ao IMC, carga tabágica, WT e WA%, respectivamente (p=0,548; p=0,492; p=0,454; p=0,278).

Em relação a classificação GOLD, o grupo NEP teve 15% (n=9) dos participantes no estágio 2, e 85% (n=51) com função pulmonar normal. O grupo EP teve 14,2% (n=16) participantes com FPN, 54,4% (n=61) no estágio 2, 29,4% (n=33) no estágio 3 e 1,7% (n=2) no estágio 4.

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas na fenotipagem de fumantes por TCQ

Variáveis	Total (N=172)	Fenótipo Predominante		P
		NEP(n=60)	EP (n=112)	
Sexo masculino, (%)	100 (58)	23 (13)	77 (45)	<0.001
Idade, anos	63.39±6.04	61.25±5.46	64.54±6.04	<0.001
IMC, kg/m ²	26.96±5.69	27.29±5.21	26.79±5.94	0.548
Carga tabágica, anos-maço	70.70±34.32	65.29±26.56	73.60±36.40	0.492
Desfecho clínico positivo nos últimos 12 meses	34 (20)	5 (3)	29 (17)	0.005
Teste de Função Pulmonar				
VEF ₁ , % do predito	70.77±24.92	89.76±15.91	60.60±22.87	<0.001
CVF, % do predito	90.53±22.27	97.01±16.44	87.07±24.20	0.002
VEF ₁ /CVF razão (%)	63.82±16.54	79.10±9.78	55.62±13.30	<0.001
Dados da TC quantitativa				
IE-SP, %	13.75±13.73	3.04±1.99	19.49±13.89	<0.001
IE-TOT, %	12.15±10.12	3.04±1.64	17.03±9.36	<0.001
Perc15	-933.87±31.20	-902.82±24.98	-950.50±19.17	<0.001
Volume total, Litros	5.77±1.38	4.96±1.05	6.21±1.34	<0.001
WT, mm	1.22±0.63	1.23±0.06	1.22±0.06	0.454
WA%, %	65.56±5.99	64.81±6.92	65.95±5.43	0.278
GOLD, classificação				
FPN	67 (39)	51 (30)	16 (9)	<0.001
1	0	0	0	
2	70 (41)	9 (5)	61 (36)	
3	33 (19)	0	33 (19)	
4	2 (1)	0	2 (1)	

Nota: Os dados foram apresentados como número (%) ou média ± DP (desvio padrão). Abreviações: FPN, função pulmonar normal; IMC, índice de massa corpórea; Desfecho clínico positivo nos últimos 12 meses; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; TCQ, tomografia computadorizada com quantificação; IE-SP, %, índice de enfisema nos lobos superiores; IE-TOT, %, índice de enfisema total pulmonar; Perc15, percentil 15th inferior do histograma de atenuações; WT, espessamento das paredes brônquicas; WA%, porcentagem da área da parede brônquica; GOLD, Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Correlação de Spearman: índice de enfisema, a espessura das vias aéreas e a função pulmonar.

Conforme mostrado na Tabela 3, houve correlação negativa forte entre VEF₁/ CVF e enfisema, $r = -0,787$ ($p < 0,01$), e correlação muito fraca / fraca entre WT e WA% com a função pulmonar (VEF₁/ CVF), respectivamente, $r = -0,1998$ e $r = -0,269$ ($p < 0,01$).

Tabela 3 - Correlação entre função pulmonar e parâmetros da TC (N=172)

Variáveis	TC-quantificação			
	EI-SP%	EI-TOT%	WT	WA%
Função Pulmonar				
VEF ₁ , % do predito	-0.552**	-0.669**	-0.194*	-0.263**
CVF, % do predito	0.208**	-0.322**	-0.120	-0.156*
VEF ₁ /CVF razão (%)	-0.705**	-0.787**	-0.198**	-0.269**

Abreviações: VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; TC, tomografia computadorizada; IE-SP, %, índice de enfisema nos lobos superiores; IE-TOT, %, índice de enfisema total pulmonar; WT, espessamento das paredes brônquicas; WA%, porcentagem da área da parede brônquica;

Definiu-se, para valores absolutos de r, 0-0,19 como muito fraco, 0,2-0,39 como fraco, 0,40-0,59 como moderado, 0,6-0,79 como forte e 0,8-1,0 como correlação muito forte, mas esses são limites bastante arbitrários, e o contexto dos resultados deve ser considerado (92).

Na figura 2, dois gráficos ilustram a correlação negativa forte entre o enfisema na TC e a função pulmonar (VEF₁/CVF), fazendo-se uso de dois critérios tomográficos distintos para a avaliação do enfisema no método quantitativo. O primeiro critério é o ponto de corte para o enfisema na densidade de -950 UH (%LAA-950UH), mostrando que à medida que aumenta a porcentagem de áreas de baixa atenuação no parênquima (correspondentes a zonas de enfisema) diminuem os parâmetros da função pulmonar. O segundo critério, o Perc15, está relacionado ao percentil 15th inferior do histograma de atenuações, ou seja, demonstra a densidade de pelo menos 15% do parênquima pulmonar, e quanto mais baixa for esta densidade (relacionáveis a zonas de enfisema), menores os parâmetros de função pulmonar.

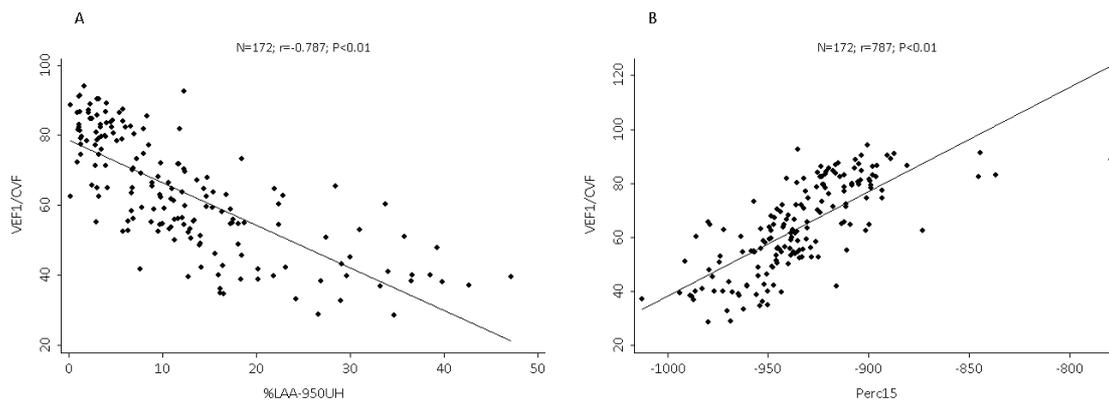


Figura 2. Gráfico da correlação entre função pulmonar (VEF₁/CVF) e porcentagem de enfisema na TC no ponto de corte de -950 UH (%LAA-950UH), e função pulmonar com o Perc15 (percentil 15th inferior do histograma de atenuações). A, %LAA-950UH (r=0,787; p<0,01); B, Perc15 (r=-0,787; p<0,01).

7 DISCUSSÃO

Demonstrou-se com a fenotipagem tomográfica características clínicas e padrões espirométricos distintos em fumantes com alta carga tabágica. Alguns dos pacientes com testes de função pulmonar normal apresentaram enfisema, além de episódios de infecções respiratórias (exacerbation like). Na análise fenotípica tomográfica, os pacientes com FPA apresentaram fenótipo predominante do tipo enfisematoso (EP) e o maior número de desfechos clínicos positivos. Demonstrou-se que a fenotipagem tomográfica de fumantes com alta carga tabágica pode ajudar no diagnóstico precoce do DPOC, assim como os parâmetros clínicos.

De modo semelhante ao demonstrado por Akira et al. (93) encontrou-se uma correlação negativa forte entre a função pulmonar e o enfisema. Dentre os grupos aqui estudados, à medida que aumentou a porcentagem de enfisema pela TC reduziu-se os parâmetros de função pulmonar, tanto em fumantes com FPN, quanto nos pacientes com FPA nos estágios 2 e 3 de GOLD. Todavia, alguns pacientes com mesmo estágio GOLD, apresentaram porcentagens diferentes de enfisema, evidenciando a heterogeneidade que pode ter a doença, e neste aspecto, a incapacidade da espirometria em diferenciar as alterações morfoestruturais do parênquima (23, 94).

Lynch et al. (32) também descreveram que indivíduos com o mesmo VEF_1 podem ter diferentes graus de enfisema, e essas diferenças morfoestruturais poderiam refletir diferentes condições patofisiológicas e genéticas.

Uma correlação muito fraca / fraca foi encontrada entre WT e WA% com relação a função pulmonar, achado similar ao estudo de Schroeder et al. (95), que compararam as medidas das vias aéreas com os achados espirométricos. Todavia, quando estes autores associaram as medidas das vias aéreas com os achados de enfisema houve melhora na correlação com os achados espirométricos, o que salienta a importância da análise em conjunto dessas duas principais manifestações da DPOC.

Yahaba et al. (96) não encontraram por sua vez correlação entre as medidas das vias aéreas e a função pulmonar, quando avaliados pacientes que também tinham enfisema. Uma hipótese sustentada em tal trabalho seria a de que o enfisema pode

influenciar, pela desorganização arquitetural que promove, nas dimensões das vias aéreas, de modo que sua presença ou não, poderia interferir no fator causal das vias aéreas como modificador independente da função pulmonar. Outra hipótese proposta por Coxson et al. (97) é a de que somente as vias aéreas com diâmetro interno abaixo de 2mm seriam responsáveis pelo fator obstrutivo ao fluxo aéreo, de modo que a aferição de brônquios de maior calibre apresentaria baixa correlação. Hasegawa et al.(50) mostraram que quanto menor as dimensões do brônquio aferido maior os coeficientes de correlação encontrados em relação a função pulmonar. Estes dados apontam que o enfisema avaliado na tomografia é melhor preditor de função pulmonar do que as vias aéreas de grande calibre avaliadas isoladamente.

Conforme descrito em estudos anteriores, a espirometria é freqüentemente normal em fumantes, mesmo quando sintomáticos, e apresenta alterações apenas quando danos maiores ao parênquima pulmonar e às vias aéreas já tiverem ocorrido (28, 31, 32, 43). Em suma, a fase subclínica da doença ou alterações incipientes podem não ser detectadas nos testes de função pulmonar, e sendo grande parte das lesões de caráter irreversível, destaca-se a importância destes achados em fases iniciais, de modo a prevenir sua evolução.

Neste trabalho, detectou-se em fumantes com FPN lesão no parênquima pulmonar relacionada ao enfisema, assim como episódios de infecções respiratórias similares a exacerbação do DPOC (Figura 3). Regan et al.(26) usando ponto de corte parecido para enfisema (>5% de áreas de baixa atenuação na densidade de -950UH) encontraram o fenótipo enfisematoso em 10,4% de fumantes, ainda que sem critério espirométrico para DPOC. Aqui encontrou-se 23,8% de pacientes do grupo de FPN com fenótipo enfisematoso. Pelo menos parte desta diferença tão acentuada entre os dois trabalhos pode ser explicada pela alta carga tabágica dos indivíduos deste estudo em relação ao trabalho acima referido (60.53±24.50 e 37.2±20.2 anos-maço, respectivamente). Outro achado importante citado por Regan et al. (26) é que na análise tomográfica visual, até 24,0% dos fumantes com espirometria normal tinham enfisema e 30,7% espessamento de vias aéreas, demonstrando, mais uma vez, as alterações morfoestruturais no parênquima pulmonar em uma fase não detectada pela espirometria.

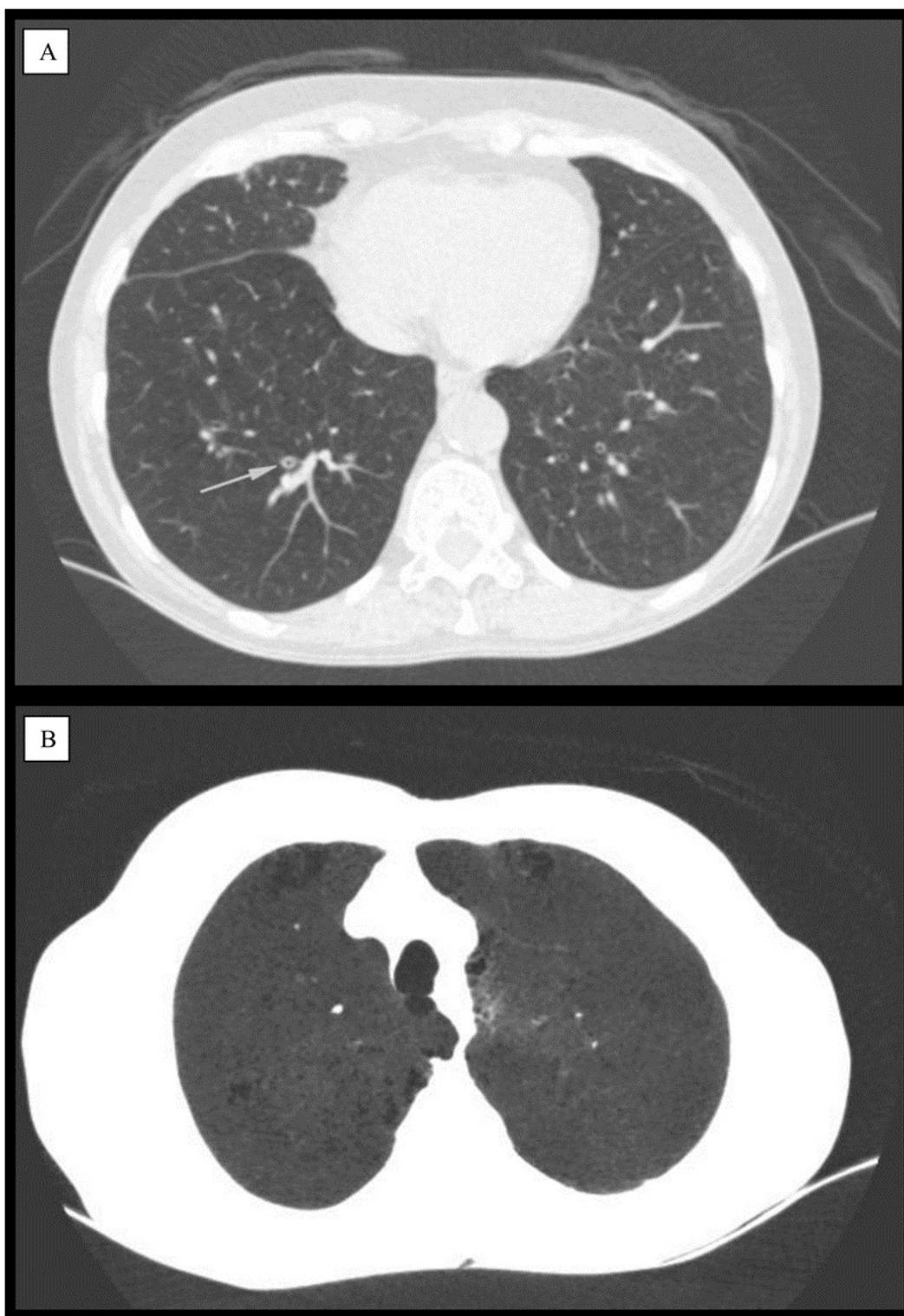


Figura 3. Paciente com 16% de enfisema e doença de vias aéreas, com espirometria normal; Na imagem A, com janela padrão para estudo do parênquima, a seta destaca espessamento parietal de brônquio, e na imagem B, reconstrução em MinIp evidenciando as áreas de enfisema.

No que concerne aos episódios de infecções respiratórias similares as exacerbações do DPOC em fumantes com FPN, Regan et al. (26) acharam taxa de 4,3% em um ano, um valor menor do que aqui registrado, que foi de 8,9%. Isso pode ser explicado também pela alta carga tabágica dos fumantes neste estudo, como acima referido, associado às consequentes diferenças nas porcentagens de enfisema encontradas.

Um estudo recente de Han et al. (87) mostrou que os episódios de exacerbações variam de ano para ano, o que nos adverte, mesmo em um estudo transversal como este, que o número encontrado de episódios de infecções respiratórias relacionadas a exacerbação ou episódios similares, podem estar subestimados. Ainda sobre este trabalho, foi demonstrado que é muito comum a frequência de exacerbações não serem regulares, pois até 41% dos pacientes com DPOC do estudo (com 1105 participantes) apresentaram mudanças no status de exacerbação nos 3 anos de seguimento do trabalho, e apenas cerca de 7% dos participantes exacerbaram todos os 3 anos, com pelo menos um episódio por ano (87). Estes achados são relevantes uma vez que é descrito que os episódios de exacerbação estão associados a uma perda mais acelerada da função pulmonar, piora da qualidade de vida e aumento da mortalidade (80, 81, 98), sendo, pois, de suma importância tentar preveni-los, com um diagnóstico e uma terapêutica mais precoce possível.

Assim como Schroeder et al. (95) usou-se como ponto de corte para enfisema as áreas de baixa atenuação iguais ou inferiores a -950 UH, e não os pontos de cortes de -960 e -970 UH propostos por Madani et al. (99), por acreditar-se que estes últimos, mais elevados, podem excluir ou deixar de detectar o enfisema incipiente, na fase subclínica da doença, contrariando um dos objetivos deste trabalho que era a análise de um diagnóstico o mais precoce possível.

Analisando o grupo com FPA, a maioria dos pacientes eram da classificação GOLD 2 e 3 (2), observando-se predominância do sexo masculino. Cerca de 26.6% teve pelo menos um episódio de exacerbação no último ano, e a média de enfisema encontrada no grupo foi de 17,0% na avaliação pela TCQ. Observou-se, que o padrão obstrutivo crescente neste grupo de pacientes esteve relacionado com o aumento da porcentagem do enfisema, como descrito em estudos anteriores (26, 82, 100). Usando um ponto de corte

similar para enfisema (-950 UH), Schroeder et al. (95) encontraram correlação entre o aumento do enfisema e a piora da função pulmonar. Shaker et al. (100) usando o ponto de corte de -910UH para enfisema também mostrou correlação entre a piora da função pulmonar e o aumento da porcentagem de enfisema, nos estágios de GOLD 1 a 4, respectivamente, 7.4%, 17.0%, 24.2% e 33.9%.A comparação numérica com este último trabalho ficou prejudicada, apesar de se observar a mesma tendência de achados, devido diferenças importantes na definição de critérios para enfisema na TCQ, carga tabágica, população alvo e volume de amostra.

Encontrou-se entre os grupos FPA e FPN diferenças estatísticas entre WA%, respectivamente, $66.94 \pm 5.53 \%$ e $63.42 \pm 6.09 \%$, com $p < 0.001$. Washko et al. (101) descreveram duas hipóteses para o aumento do WA% em indivíduos com DPOC. A primeira seria pelo remodelamento parietal da via aérea, com conseqüente redução luminal, e a segunda seria que, por uma condição nativa prévia ao tabagismo, estes indivíduos teriam vias aéreas de menor calibre.

Diferentemente de Lynch et al. (32) que dividiram em fenótipos na TCQ pacientes com DPOC, em fenótipo enfisema predominante (EP) e via aérea predominante (AP), neste estudo realizou-se a fenotipagem pela TCQ incluindo todos os participantes do estudo, com FPN e FPA. Todavia, o ponto de corte para a determinação do enfisema e o critério para determinação dos fenótipos foram os mesmos do estudo acima citado. Estabeleceu-se para o fenótipo enfisema predominante (EP) a presença de 6% ou mais de áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar relacionadas ao enfisema em relação ao ponto de corte estabelecido de -950 UH. E para o grupo que denominamos fenótipo não-enfisematoso (NEP), a presença de menos de 6% de áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar relacionadas ao enfisema usando o mesmo ponto de corte acima definido.

Subramanian et al. (31), avaliando pacientes com DPOC, encontraram no fenótipo EP os piores testes de função pulmonar e também a maior média de volume pulmonar total na TCQ, em comparação com o fenótipo AP, assim como em nosso estudo, quando comparamos os fenótipos EP com fenótipos NEP. Apesar das diferenças de critérios de fenotipagem, visto que incluímos pacientes com FPN e FPA em ambos os grupos EP e NEP, de modo interessante, desenhou-se uma mesma tendência de achados

nos resultados, o que faz-nos refletir que mesmo antes de perderem a função pulmonar dentro dos critérios espirométricos atuais, os fumantes já podem apresentar um padrão tomográfico fenotípico definido, e tendo a consciência de tais informações, pode o médico assistente trabalhar sobre um plano de ação profilático, para evitar a progressão da doença, ou mesmo terapêutico, com um tratamento mais orientado as alterações morfoestruturais apresentas por aquele individuo.

Não houve diferenças estatísticas em relação a carga tabágica entre os grupos EP e NEP, o que demonstra até certo ponto, que mesmo expostos a uma carga tabágica elevada similar, as respostas do organismo aos agentes nocivos são diferentes, pois determinam manifestações morfoestruturais/fenotípicas distintas. Explica-se, pois, a tendência de vários estudos atuais com base genética, buscando-se até o nível molecular as causas determinantes da heterogeneidade das respostas de cada organismo frente a um mesmo estímulo causal (102-105). Ainda sobre os resultados da carga tabágica entre fenótipos EP e NEP, a inexistência de diferenças entre os grupos, permitiu-nos a inferência causal da razão dos piores índices de função pulmonar e maior número de episódios de infecciosos no trato respiratório no grupo EP estarem mais relacionados as lesões enfisematosas do que ao consumo de tabaco.

O IMC também não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos, e uma das hipóteses para explicar tais achados seria a de que o grupo EP tinha apenas dois participantes no estágio GOLD 4, sendo a maioria dos participantes nos estágios GOLD 2 e 3, os quais teriam condições clínicas e estado nutricional não tão comprometidos como no estágio GOLD 4 (2, 106).

Quanto as manifestações tomográficas das vias aéreas, na análise quantitativa, não se encontrou diferenças estatísticas entre WT e WA% nos fenótipos EP e NEP. Por uma limitação do estudo, em razão dos participantes pertencerem a um protocolo de rastreamento de câncer de pulmão, não se conseguiu um grupo controle com as mesmas características demográficas e tomográficas para comparação, de modo que se pode fazer apenas algumas inferências sobre estes achados, devendo-se posteriormente estudar com mais detalhes e método adequado tais resultados. Primeiro, 15% dos participantes do grupo NEP tinham padrão obstrutivo relacionados ao estágio GOLD 2, que poderia ser explicado por espessamento das vias aéreas, ou mesmo por hiperreatividade brônquica.

Como no banco de dados disponível não havia relato de asma brônquica ou insuficiência cardíaca nestes indivíduos, a hipótese de que poderia haver pelo menos algum grau de doença de via aérea torna-se plausível. Outra inferência, se havia algum grau de doença de via aérea no grupo NEP, não havendo diferenças estatísticas nestas variáveis entre os grupos, poderia se supor também que algum grau de doença de via aérea existisse no fenótipo EP. Como acima destacou-se, são apenas inferências, e devem ser avaliadas de modo adequado em um estudo específico. Nesta mesma linha de raciocínio, a existência conjunta de lesões enfisematosas e de vias aéreas, um fenótipo chamado do tipo misto, tem sido o tema em vários estudos recentes, seja pela frequência cada vez mais encontrada destes achados em fumantes, seja pela gravidade da repercussão clínica destas manifestações. Foi demonstrado que os pacientes com fenótipos mistos apresentam maior número de exacerbações (54), e a frequência das exacerbações estariam relacionadas tanto com a severidade do enfisema quanto com a doença de via aérea (82)

O fenótipo NEP apresentou os melhores índices de função pulmonar e era composto em sua maioria por mulheres, as quais foram as que mais apresentaram episódios infecciosos no trato respiratório, todavia, este último achado deve ser considerado com precaução devido nossa pequena amostra neste subgrupo de gênero (dos cinco casos de infecções respiratórias, quatro eram mulheres). De qualquer forma, este ponto está de acordo com outros estudos que também mostraram maior frequência de exacerbações em mulheres, devido alterações morfoestruturais peculiares nas vias aéreas do sexo feminino, como redução da luz brônquica e aumento da espessura parietal, o que poderiam facilitar condições fisiopatológicas associadas para um quadro de exacerbação (82-84).

A quantificação tomográfica do enfisema, tanto na divisão dos grupos em FPN e FPA, quanto na divisão por fenótipos EP e NEP, mostrou predominância das lesões nos lobos superiores, o que está de acordo com as alterações fisiopatológicas do enfisema relacionado a exposição pelo tabaco, como relatado em estudos anteriores (32, 107). O subtipo de enfisema mais comum em fumantes, que tem esse predomínio em campos pulmonares superiores, é o centroacinar, mas essa análise qualitativa, não fez parte do escopo deste estudo.

Uma questão importante a ser discutida é a não padronização dos parâmetros técnicos na aquisição de imagens e o uso de softwares para análise de dados quantitativos na tomografia. Primeiro, a variação de parâmetros técnicos utilizados na aquisição das imagens por tomografia, como espessura do corte, a corrente do tubo e o tempo de exposição são importantes, podendo afetar a imagem final adquirida e também influenciar na comparabilidade das informações extraídas (108, 109). Segundo, existem vários programas, softwares, para realizar as avaliações dos índices de enfisema pulmonar (44, 110, 111), baseados na quantificação de áreas de baixa densidade semelhantes ao enfisema (109). Alguns destes programas utilizam métodos de reconhecimento automático das densidades, e outros são operadores dependentes, sendo necessário o operador selecionar a área do parênquima que vai ser estudada, permitindo variabilidade grande de achados intra e interobservador (110). Heussel et al. (111) demonstraram a variabilidade de achados pelo uso de diferentes programas usando os mesmos pacientes. Para controlar este problema, a utilização da mesma ferramenta com os mesmos critérios poderia ser uma opção em estudos especialmente delineados (112), além de uma padronização mínima proposta pelas sociedades médicas especializadas em radiologia torácica.

Por fim, salienta-se a importância do papel da avaliação tomográfica com baixa dose de radiação para protocolos de rastreamento precoce de câncer de pulmão, pois além do objetivo primário, muitas outras informações a respeito do parênquima pulmonar podem ser obtidas, dentre elas a detecção de alterações morfoestruturais no pulmão sem repercussão clínica, a categorização dos diferentes fenótipos da DPOC, doenças intersticiais e cardiovasculares (88).

Como ponto forte do estudo mostrou-se que a fenotipagem tomográfica de fumantes com alta carga tabágica, incluindo aqueles com função pulmonar normal e alterada, apresenta tendência similar em alguns achados encontrados em avaliações feitas exclusivamente em pacientes com DPOC, o que nos alerta para a possibilidade de se realizar alguma ação preventiva ou terapêutica nestes indivíduos, que ainda preservam a função pulmonar normal, mas já apresentam um fenótipo tomográfico definido que pode ser detectado.

As limitações deste estudo retrospectivo incluem o fato de que a avaliação da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) não foi realizada e não adquiriu-se imagens de expiração na TC, uma vez que estes, rotineiramente, não são realizados nos protocolos de tomografia computadorizada otimizados para rastreamento de câncer de pulmão. Outra limitação foi na coleta de dados clínicos nos prontuários médicos, pela falta de padronização da descrição propedêutica e também na definição clara de critérios terapêuticos utilizados, de modo que algumas informações não puderam ser utilizadas.

Neste estudo, os resultados encontrados permitem concluir que:

- 1- Fumantes com função pulmonar normal apresentaram enfisema e episódios de infecções respiratórias similares a exacerbação do DPOC. Os pacientes com função pulmonar alterada tinham mais enfisema e uma maior frequência de exacerbações.
 - 2- O fenótipo enfisema-predominante apresentou os piores índices de função pulmonar e maior número de episódios de exacerbações que o fenótipo não-enfisematoso.
 - 3- O grupo enfisema-predominante tinha frequência maior de participantes do sexo masculino, e o grupo fenótipo não-enfisematoso tinha maior frequência de participantes do sexo feminino.
 - 4- A fenotipagem tomográfica de fumantes de alto risco, com função pulmonar normal e alterada, pode ser uma alternativa a fenotipagem apenas de quem apresenta DPOC, pois a similaridade de alguns achados tomográficos entre estes diferentes critérios sugere que mesmo antes de perder a função pulmonar um indivíduo já pode ter um padrão morfoestrutural de doença detectável tomograficamente, tornando mais fácil algumas ações profiláticas e curativas.
-

8 REFERÊNCIAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;380(9859):2095-2128.
 2. Global Strategy for the Diagnosis MaPoC, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org/>.
 3. CDC, Prevention. How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the surgeon general. 2010.
 4. General S, editor *The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the surgeon general*. US Department of Health and Human Services; 2014: Citeseer.
 5. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am J Epidemiol*. 2014;179(4):403-412.
 6. Pelkonen M, Notkola I-L, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *CHEST Journal*. 2006;130(4):1129-1137.
 7. Wilson D, Wakefield M, Owen N, Roberts L. Characteristics of heavy smokers. *Prev Med*. 1992;21(3):311-319.
 8. Kaleta D, Makowiec-Dąbrowska T, Dziańkowska-Zaborszczyk E, Fronczak A. Determinants of heavy smoking: Results from the global adult tobacco survey in Poland (2009–2010). *Int J Occup Med Environ Health*. 2012;25(1):66-79.
 9. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA: A cancer Journal for Clinicians*. 2013;63(2):106-117.
 10. W.H.O. *Who Report on the Tobacco Epidemic*. 2011. Available from: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/exec_summary/en/ Acesso em: 04/05/2016.
 11. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro: IBGE. *Pesquisa Nacional de Saúde*. 2014.
-

12. BRASIL. Tabaco causa prejuízo de R\$ 56,9 bilhões com despesas médicas no Brasil. 2017:<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/28578-tabaco-causa-prejuizo-de-r-56-9-bilhoes-com-despesas-medicas-no-brasil>.
 13. BRASIL. Vigitel Brasil 2016. Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. Ministério da Saúde: Brasília, 2017: Available from:portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf.
 14. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881.
 15. MacNee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ: British Medical Journal*. 2006;332(7551):1202.
 16. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
 17. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AE, et al. Lung Morphology in the Elderly: Comparative CT Study of Subjects over 75 Years Old versus Those under 55 Years Old 1. *Radiology*. 2009;251(2):566-573.
 18. Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, da Silva Porto N, da Silva Moreira J, Anselmi CE, et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):W90-W6.
 19. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185.
 20. Yernault JC. The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961). *Eur Respiratory Soc*; 1997.
 21. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. 2007;370(9589):741-750.
 22. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):443-450.
 23. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1):122.
 24. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Report). 2018.
-

25. Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):507-513.
 26. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-1549.
 27. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. Significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ* 1959;2(5147):257.
 28. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Müller N. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology*. 1992;182(3):817-821.
 29. Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M. Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(11):932-937.
 30. Nicklaus TM, Stowell DW, Christiansen W, Renzetti Jr AD. The accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1966;93(6):889-899.
 31. Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, vom Silberberg SJ, Heimbeck I, Heiss-Neumann MS, et al. Emphysema-and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *Eur Respir J*. 2016;48(1):92-103.
 32. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192-205.
 33. Muller N, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. Density mask. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *CHEST Journal*. 1988;94(4):782-787.
 34. Rosenblum LJ, Mauceri RA, Wellenstein DE, Bassano DA, Cohen WN, Heitzman ER. Computed tomography of the lung. *Radiology*. 1978;129(2):521-524.
 35. Webb W, Stein M, Finkbeiner W, Im J, Lynch D, Gamsu G. Normal and diseased isolated lungs: high-resolution CT. *Radiology*. 1988;166(1):81-87.
 36. Nakata H, Kimoto T, Nakayama T, Kido M, Miyazaki N, Harada S. Diffuse peripheral lung disease: evaluation by high-resolution computed tomography. *Radiology*. 1985;157(1):181-185.
-

37. Müller N, Miller R, Webb W, Evans K, Ostrow D. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1986;160(3):585-588.
 38. Weibel E, Taylor C. Design and structure of the human lung. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 1988;1:11-60.
 39. Cavigli E, Camiciottoli G, Diciotti S, Orlandi I, Spinelli C, Meoni E, et al. Whole-lung densitometry versus visual assessment of emphysema. *Eur Radiol* 2009;19(7):1686-1692.
 40. Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL, Gill R, Estepar RSJ, Reilly JJ, et al. Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema. *CHEST Journal*. 2007;131(2):424-431.
 41. Hounsfield GN. Nobel lecture, 8 December 1979. *Computed Medical Imaging*. *J Radiol*. 1979;61(6-7):459-468.
 42. Hayhurst M, Flenley D, McLean A, Wightman A, MacNee W, Wright D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *The Lancet*. 1984;324(8398):320-322.
 43. Fernandes L, Fernandes Y, Mesquita AM. Quantitative computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2016;33(6):646-652.
 44. San Jose Estepar R, Washko GG, Silverman EK, Reilly JJ, Kikinis R, Westin C-F, editors. *Airway Inspector: an open source application for lung morphometry*. New York: International Workshop on Pulmonary Image Processing; 2008.
 45. Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault J-C. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):653-657.
 46. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-1276.
 47. Nakano Y, Muller NL, King GG, Niimi A, Kalloger SE, Mishima M, et al. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *CHEST Journal*. 2002;122(6_suppl):271S-5S.
 48. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3):1102-1108.
 49. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):142-146.
-

50. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1309-1315.
 51. Lynch DA, Al-Qaisi ML. Quantitative CT in COPD. *J Thorac Imaging*. 2013;28(5):284-290.
 52. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'yachkova Y, Pare PD, Sciruba FC, et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):851-856.
 53. Hoesein FAM, Schmidt M, Mets OM, Gietema HA, Lammers J-WJ, Zanen P, et al. Discriminating dominant computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respir Med*. 2014;108(1):136-143.
 54. Van Tho N, Ogawa E, Trang LTH, Ryujin Y, Kanda R, Nakagawa H, et al. A mixed phenotype of airway wall thickening and emphysema is associated with dyspnea and hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(7):988-996.
 55. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):913-919.
 56. de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med*. 2013;107(5):702-707.
 57. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):285-291.
 58. Mets OM, Buckens CF, Zanen P, Isgum I, van Ginneken B, Prokop M, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA*. 2011;306(16):1775-1781.
 59. Deveci F, Murat A, e s, Turgut T, Altuntaş E, Muz MH. Airway wall thickness in patients with COPD and healthy current smokers and healthy non-smokers: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Respiration*. 2004;71(6):602-610.
 60. Spaggiari E, Zompatori M, Verduri A, Chetta A, Bna C, Ormitti F, et al. Early smoking-induced lung lesions in asymptomatic subjects. Correlations between high resolution dynamic CT and pulmonary function testing. *La Radiologia Medica*. 2004;109(1-2):27-39.
-

61. Hoesein FAM, Zanen P, de Jong PA, van Ginneken B, Boezen HM, Groen HJ, et al. Rate of progression of CT-quantified emphysema in male current and ex-smokers: a follow-up study. *Respir Res.* 2013;20;14:55.
 62. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme J-L. Thin-Section CT Finding in 250 Volunteers: Assessment of the Relationship of CT Findings with Smoking History and Pulmonary Function Test Results 1. *Radiology.* 2001;218(3):695-702.
 63. Remy-Jardin M, Edme J-L, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal Follow-up Study of Smoker's Lung with Thin-Section CT in Correlation with Pulmonary Function Tests 1. *Radiology.* 2002;222(1):261-270.
 64. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, Westwick J, Walker C, Ward SP, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *CHEST Journal.* 2014;145(5):1006-1015.
 65. Law Y, Huang J, Chen K, Cheah F, Chua T. Prevalence of significant extracoronary findings on multislice CT coronary angiography examinations and coronary artery calcium scoring examinations. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(1):49-56.
 66. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):445-453.
 67. Xie X, de Jong PA, Oudkerk M, Wang Y, ten Hacken NH, Miao J, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2085-2093.
 68. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Nakajima Y. Quantitative assessment of peripheral airway obstruction on paired expiratory/inspiratory thin-section computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease with emphysema. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31(3):384-389.
 69. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G, Bartolucci M, Belli G, Villari N, et al. Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of 3 techniques. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(4):437-442.
 70. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, Moroni C, Mascalchi M, Giuntini C, et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *CHEST Journal.* 2006;129(3):558-564.
-

71. Achenbach T, Weinheimer O, Biedermann A, Schmitt S, Freudenstein D, Goutham E, et al. MDCT assessment of airway wall thickness in COPD patients using a new method: correlations with pulmonary function tests. *Eur Radiol*. 2008;18(12):2731-2738.
 72. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(12):1037-1042.
 73. Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, Kurihara Y, Nakajima Y, Hatabu H. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease 1. *Radiographics*. 2010;30(1):55-66.
 74. De Jong P, Müller N, Pare P, Coxson H. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J*. 2005;26(1):140-152.
 75. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agustí AG, Calverley PM, Donner CF, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(5):500-505.
 76. Washko GR, Criner GJ, Mohsenifar Z, Sciruba FC, Sharafkhaneh A, Make BJ, et al. Computed tomographic-based quantification of emphysema and correlation to pulmonary function and mechanics. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;5(3):177-186.
 77. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme J. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology*. 1993;186(3):643-651.
 78. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology*. 1992;183(2):457-463.
 79. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291(15):755-758.
 80. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-852.
 81. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):358-364.
 82. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-282.
-

83. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT® trial. *Respir Med.* 2010;104(10):1495-1504.
 84. Cote CG, Celli BR. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(3):305-313.
 85. de Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest Journal.* 2005;128(4):2012-2016.
 86. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Sciurba FC, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2009;6(6):459-467.
 87. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleecker ER, Bowler RP, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(8):619-626.
 88. Mets OM, Schmidt M, Buckens CF, Gondrie MJ, Isgum I, Oudkerk M, et al. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening Computed Tomography scans: independent contribution of emphysema, air trapping and bronchial wall thickening. *Respir Med.* 2013;14(1):59.
 89. Team NLSTR. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;2011(365):395-409.
 90. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging.* 2014;29(5):310-316.
 91. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
 92. Swinscow TDV, Campbell MJ. *Statistics at square one: British Medical Journal* London; 2002.
 93. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(1):267-272.
 94. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2007;4(4):355-384.
 95. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. 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;201(3):W460.
96. Yahaba M, Kawata N, Iesato K, Matsuura Y, Sugiura T, Kasai H, et al. The effects of emphysema on airway disease: correlations between multi-detector CT and pulmonary function tests in smokers. *Eur J Radiol*. 2014;83(6):1022-1028.
97. Coxson HO. Quantitative computed tomography assessment of airway wall dimensions: current status and potential applications for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(9):940-945.
98. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2009;4:203-223.
99. Madani A, Zanen J, De Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Objective Quantification at Multi-Detector Row CT—Comparison with Macroscopic and Microscopic Morphometry 1. *Radiology*. 2006;238(3):1036-1043.
100. Shaker SB, Stavngaard T, Hestad M, Bach KS, Tonnesen P, Dirksen A. The extent of emphysema in patients with COPD. *Clin Respir J*. 2009;3(1):15-21.
101. Washko GR, Diaz A, Kim V, Barr RG, Dransfield MT, Schroeder J, et al. Computed tomographic measures of airway morphology in smokers and never-smoking normals. *J Appl Physiol* 2014;116(6): 668–673.
102. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011;7(1):32-43.
103. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLOS Genetics*. 2009;5(3):e1000421.
104. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bossé Y, Shrine N, Artigas MS, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nature Genetics*. 2017;49(3):426-432.
105. Cho MH, Castaldi PJ, Hersh CP, Hobbs BD, Barr RG, Tal-Singer R, et al. A genome-wide association study of emphysema and airway quantitative imaging phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):559-569.
106. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, et al. Body mass index in male patients with chronic obstructive pulmonary disease; correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*. 2009;64:20–25.
-

107. Smith BM, Austin JH, Newell JD, D'Souza BM, Rozenshtein A, Hoffman EA, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *Am J Med.* 2014;127(1):94. e7-. e23.
 108. Stoel BC, Bode F, Rames A, Soliman S, Reiber JH, Stolk J. Quality control in longitudinal studies with computed tomographic densitometry of the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(9):929-933.
 109. Hochhegger B, Marchiori E, Irion KL, Oliveira H. Acurácia da mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada: pontos importantes. *Radiol Bras.* 2010;43(4):260-265.
 110. Irion KL, Hochhegger B, Marchiori E, Porto NdS, Baldisserotto SdV, Santana PR. Chest X-ray and computed tomography in the evaluation of pulmonary emphysema. *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):720-732.
 111. Heussel C, Achenbach T, Buschsieweke C, Kuhnigk J, Weinheimer O, Hammer G, et al. Quantification of pulmonary emphysema in multislice-CT using different software tools. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2006;178(10):987-998.
 112. Irion KL, Marchiori E, Hochhegger B. Tomographic diagnosis of pulmonary emphysema. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):821-823.
-

ANEXO

ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações Morfológicas Tomográficas no Tórax em Fumantes com Função Pulmonar Normal

Pesquisador: JOSÉ MIGUEL CHATKIN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58721716.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.731.658

Apresentação do Projeto:

O estudo será realizado de forma retrospectiva com os dados de exames já realizados no Hospital Nossa Senhora da Conceição, cujos exames de

tomografia de tórax foram realizados em um equipamento modelo BrightSpeed, da GE Healthcare, fabricado nos Estados Unidos da América, com

16 fileiras de detectores, com protocolo de baixa dose de radiação, sem o uso do meio de contraste endovenoso, com os principais parâmetros

predefinidos de 120KVp, 60mA, tempo de 0,5s e pitch de 1,375. Os parâmetros técnicos incluem uma aquisição única em inspiração, colimação de

20mm e incremento de 5mm, com posteriores reconstruções com 1,25mm de espessura. As doses de radiação efetiva variam entre 0,8 e 1,3

millisieverts (mSv), com protocolo dose comprimento (DLP) entre 69 e 86 mGy-cm.

A análise dos dados dos exames de tomografia de tórax, para quantificação do enfisema e espessamento das paredes brônquicas, será realizada

por equipe de radiologistas torácicos, numa estação de trabalho dedicada com Software para avaliação densitovolumétrica pulmonar, com ponto de

corte estabelecido para enfisema de "-950 unidades Hounsfield", e também pelos programas

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.731.658

3DSlicer e AirwayInspector para avaliação brônquica.

Será considerada função pulmonar alterada quando o volume expiratório forçado no primeiro segundo, dividido pela capacidade vital forçada, for inferior a 0.70, após uso de broncodilatador.

Propõe-se um estudo do tipo caso-controle, com o grupo dos casos composto por indivíduos tabagistas com função pulmonar normal, e dois grupos de controle, um composto por tabagistas com função pulmonar alterada, e outro por indivíduos não fumantes com função pulmonar normal. Todos esses indivíduos foram submetidos a tomografia computadorizada de tórax e também a provas de função pulmonar.

Não é um estudo longitudinal, não sendo possível avaliar em mais de um ponto no tempo os impactos cumulativos do tabagismo, assim como o impacto da cessação do ato de fumar nas lesões do parênquima pulmonar.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste trabalho é avaliar quantitativamente e qualitativamente, através da tomografia computadorizada de tórax, o enfisema e a doença brônquica em tabagistas com função pulmonar normal, com carga tabágica de pelo menos 30 maços/ano, buscando entender as características e a volumetria de tais lesões na fase pré-clínica da doença, contribuindo para o melhor entendimento da fisiopatogenia da DPOC, buscando a interrupção da progressão da doença nesta fase precoce, pois a medida que a doença evolui há um grande impacto na piora da qualidade de vida destes indivíduos, assim como aumento dos gastos em saúde pública.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de um estudo observacional, com análise de exames já realizados, haverá riscos mínimos aos pacientes. Não há benefícios diretos aos participantes nesta pesquisa, exceto a oportunidade de contribuir para o avanço do conhecimento científico, oportunizando um melhor entendimento da fisiopatogenia da DPOC, para que se possa buscar a interrupção da progressão da doença em fase precoce.

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.731.658

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto esta eticamente e metodologicamente adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Possui todos os termos de apresentação obrigatoria.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto esta eticamente e metodologicamente adequado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_768391.pdf	11/08/2016 11:12:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_21jul2016.docx	11/08/2016 11:12:21	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_21jul2016.pdf	11/08/2016 11:12:08	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Outros	Carta_Aprovacao_da_Comissao_Cientifica_MarceloBarros.pdf	11/08/2016 11:11:38	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Outros	Documento_Unificado_do_Projeto.pdf	11/08/2016 11:11:08	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Outros	Curriculos_Pesquisador_e_Equipe.docx	11/08/2016 11:10:23	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Outros	CV_orientador_e_Equipe_MarceloBarros.pdf	11/08/2016 11:09:55	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Outros	Carta_do_Chefe_de_Servico.pdf	11/08/2016 11:09:24	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Outros	Carta_do_Chefe_de_Servico.doc	11/08/2016 11:08:58	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD.pdf	11/08/2016 11:08:13	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Declaração de	TCUD.doc	11/08/2016	JOSÉ MIGUEL	Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

Anexo 1 - Aprovação CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.731.658

Pesquisadores	TCUD.doc	11:07:59	CHATKIN	Aceito
Orçamento	orcamento_Marcelo.xls	11/08/2016 11:07:43	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Orçamento	Orcamento_Marcelo.pdf	11/08/2016 11:07:27	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Cronograma	Cronograma_MarceloBarros.pdf	11/08/2016 10:50:33	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Cronograma	Cronograma_MarceloBarros.docx	11/08/2016 10:50:13	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada_MarceloBarros.pdf	11/08/2016 10:48:38	JOSÉ MIGUEL CHATKIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Setembro de 2016

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pu.rs.br

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL

Full title page**Quantitative computed tomography phenotypes, spirometric and clinical findings
in heavy smokers**

Running title: **QCT phenotypes in heavy smokers**

1-Marcelo Cardoso Barros, MD (macardosob@hotmail.com)

2-Bruno Hochhegger, MD, PhD (brunohochhegger@gmail.com)

3- Daniela Cavalet-Blanco, MD, PhD (daniela.blanco@puers.br)

4-Jose Miguel Chatkin, MD, PhD (jmchatkin@puers.br)

Department of Pulmonology, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do
Rio Grande do Sul, Brazil

Abstract

Objective: To evaluate CT phenotypes, airflow limitation and exacerbation-like episodes in heavy smokers.

Methods: This cross-sectional study enrolled 172 smokers, with ≥ 30 pack-years exposure, who underwent pulmonary function tests (PFTs) and quantitative computed tomography (QCT). Subjects were classified by presence or absence of airflow limitation according to the current GOLD criteria of post-bronchodilator FEV₁/FVC < 0,7. QCT analysis of data in Airway Inspector software resulted in the establishment of two disease-predominant phenotypes groups: emphysema-predominant (EP) (>6 % of pixels < -950 HU) and non-emphysema-predominant (NEP) (<6 % of pixels < -950 HU).

Results: The overall mean age was 63.39 ± 6.04 years, 58% were men, mean pack-years smoking history was 70.7 ± 34.32 and mean body mass index (BMI) was $26.96 (\pm 5.69)$. Most of the 58% of male subjects were distributed in the airflow limitation group, which had also a higher mean pack-years smoking history (77.20 ± 38.03 vs. 60.53 ± 24.50 , $p=0.009$) and mean emphysema index (17.01 ± 9.96 vs. 4.52 ± 3.55 , $p<0.001$), than the group without airflow limitation. About 8.9% of those subjects with no airflow limitation had exacerbation-like episodes. According to QTC analysis, the EP group exhibited worse FEV₁/FVC mean ratio (55.62 ± 13.3) compared to the NEP (79.10 ± 9.78), $p<0.001$.

Conclusions:

Despite of no persistent airflow limitation, 8,9% of the heavy smokers had exacerbation-like episodes and QCT findings of emphysema. Those in the EP

phenotype group, had worse PFTs values, higher smoking history, male predominance and also experienced more exacerbation-like episodes than NEP.

Key words: airflow limitation, emphysema, exacerbation-like episodes, quantitative CT phenotypes.

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GOLD, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; ; QCT, quantitative computed tomography; EP, emphysema-predominant; NEP, non-emphysema-predominant; BMI, body mass index; CT, computed tomography; AWT, airway wall thickness; WA%, percentage of airway wall area; EI, emphysema index; PFT, pulmonary function test.

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex syndrome characterized by persistent and usually progressive airflow obstruction with several pulmonary and extrapulmonary components (1-3). COPD is defined by the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) current guideline, using both clinical and lung function criteria. The lung function criterion, persistent airflow limitation by spirometry, is defined by a post-bronchodilator forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) ratio < 0.7. However, as widely discussed, despite of the spirometry being easily available and with low costs, this diagnostic criteria may not adequately detect all the heterogeneity in this syndrome (1), its morphological components (emphysema and airway disease) (2), and the incipient or subclinical forms (3). As a consequence, many individuals may not meet the

spirometric criteria for COPD diagnosis despite already presenting emphysema and/or airway disease and a different clinical behavior, with greater risk for COPD exacerbation-like episodes, for example (4). If this subset of patients could be better defined and identified, we might be able to provide a better care for them.

Quantitative computed tomography (QCT) allows an objective and noninvasive detection with emphysema quantification prior to the detection on spirometry and possibly even before the emergence of symptoms (5). Through an assessment of the airway morphology and other underlying conditions, QCT can define the predominant phenotype disease: emphysema-predominant (EP), airway-predominant (AP), or mixed-predominant (6, 7). Categorization of COPD into different structural and functional phenotypes plays an important role in determining outcomes related to exacerbations, antimicrobial therapy, decline in pulmonary function, and mortality (4, 7). Lung cancer screening with low-dose CT of the chest has emerged in the last few years as a technique that could improve the burden of lung cancer. Many studies, including lung cancer screening trials, have found an increase in lung cancer risk in patients with COPD. Emphysema has proven to be an important lung cancer risk factor in smokers without airflow obstruction and even in never smokers (8).

The aim of the study is to evaluate QCT phenotypes, airflow limitation and exacerbation-like episodes in heavy smokers who underwent a screen CT scan for lung cancer.

2. Material and Methods:

2.1) Study design and subjects

With the approval of our institutional review board, we retrospectively selected data from 350 outpatient patients at a tertiary hospital that were enrolled in a previous protocol for screening for lung cancer, between January 2014 and January 2016.

Inclusion criteria were: age > 50 years, smoking history ≥ 30 pack years (heavy smokers) and availability of both spirometry and chest computed tomography (CT) performed within 1 year. Both active and former smokers were included. Exclusion criteria were presence of respiratory motion artefacts in CT images, history of chest surgery and severe heart disease.

Baseline characteristics (age, sex, smoking history, body mass index) were collected for all participants, and also data about occurrence of COPD exacerbation-like episodes in the preceding 12 months. These episodes were defined using the GOLD criteria for COPD exacerbation as an acute worsening of respiratory symptoms that resulted in additional therapy (9, 10).

Participants were classified with or without airflow limitation according to the current GOLD pulmonary function criteria of spirometry with post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0,7$. Using a QCT analysis of data in Airway Inspector software across all participants, we established two disease-predominant phenotypes groups: emphysema-predominant (EP) ($>6\%$ of pixels < -950 HU) and non-emphysema-predominant (NEP) ($<6\%$ of pixels < -950 HU).

2.2) Computed Tomography Assessment

Chest CT was performed in a 16-slice multidetector scanner (GE BrightSpeed; GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) without intravenous contrast. Images were obtained in a single acquisition during inspiration using the following parameters: 120

KVp; 60 mA; gantry rotation time, 0.5 s; pitch, 1.375; collimation, 20 mm; 5-mm increments; and 1.25 mm-thick reconstructions. Effective radiation doses ranged from 0.8 to 1.3 millisieverts (mSv) and a dose-length product (DLP) of 69 to 86 mGy·cm.

2.3) Computed tomography quantification (QTC)

Quantitative analysis of CT images for assessment of emphysema and airway walls was performed in Airway Inspector software (Applied Chest Imaging Laboratory/Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA) by two thoracic radiologists with training in thoracic anatomy and in specific features of the software (11). The analysis included data on airway wall thickness (AWT) and the percentage of airway wall area (WA%) obtained from the fourth- and fifth-generation bronchi in the upper and lower lobes. In addition, the emphysema index (EI) was obtained for each patient by calculating the percentage of low attenuation areas in lung parenchyma (≤ -950 HU). This cutoff level (-950 UH) has demonstrated a strong macroscopic and microscopic correlation between clinical emphysema and imaging findings in several studies (12, 13).

2.4) Pulmonary Function Tests (PFTs)

Spirometry was performed in a Quark PFT system (Cosmed, Rome, Italy), in accordance with European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS) guidelines (14). As previously mentioned, airflow limitation criteria was defined according to the current GOLD guidelines: FEV1/FVC $<0,7$, measured after bronchodilator administration (inhalation of salbutamol 400 μ g).

Statistical analysis

Data are presented as mean and standard deviation (SD), or absolute and relative frequency. The chi-square (χ^2) method was used to test for associations between variables. For comparing continuous variables, a Student *t*-test or an unequal variance *t*-test was used. Spearman's rank correlation was used for the assessment of linear association. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$. Correlation between variables was measured with Spearman's correlation coefficient using the following parameters: 0.00-0.19, very weak, 0.20-0.39, weak; 0.40-0.59, moderate; 0.60-0.79, strong; and 0.80-1.00, very strong (15). All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (PASW Statistics for Windows, Version 18.0. SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1) Demographics

Among the 350 patients initially selected, 170 were excluded because they lacked one of the PFT and/or CT, or an interval between these exams was greater than 1 year. 6 were excluded because of respiratory movement artefacts in CT scans and 2 due to chest surgical history. The final sample included 172 heavy smokers. Baseline characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Spirometric findings in heavy smokers

Variables	Total (N=172)	No airflow limitation (n=67)	Airflow limitation (n=105)	<i>P</i>
Male	100 (58)	28 (16)	72 (42)	.001
Age, y	63.39±6.04	61.48±5.32	64.61±6.17	.001
BMI, kg/m ²	26.96±5.69	27.95±5.97	26.32±5.43	.068
Pack years smoking	70.70±34.32	60.53±24.50	77.20±38.03	.009
Exacerbations-like	34 (20)	6 (4)	28 (16)	.004
QCT				
UL LAA%-950, %	13.75±13.73	4.82±4.51	19.45±14.59	<.001
Total LAA%-950, %	12.15±10.12	4.52±3.55	17.01±9.96	<.001
Perc15th	-933.87±31.20	-909.06±26.86	-949.69±22.21	<.001
Total volume, L	5.77±1.38	5.07±1.18	6.22±1.32	<.001
AWT	1.22±0.63	1.21±0.06	1.23±0.06	.140
WA%	65.56±5.99	63.42±6.09	66.94±5.53	<.001
GOLD classification				<.001
No airflow limitation	67 (39)	67 (39)	0	
GOLD 1	0	0	0	
GOLD 2	70 (41)	0	70 (41)	
GOLD 3	33 (19)	0	33 (19)	
GOLD 4	2 (1)	0	2 (1)	

Data are presented as No. (%) or mean ± SD. Abbreviations: BMI, body mass index; QCT, quantitative computed tomography; UL, upper lobes; LAA%, % of low-attenuation areas; Perc15th, 15th percentile point; AWT, airway wall thickness; WA%, wall area percent; GOLD, global initiative for chronic obstructive lung disease.

3.2) No airflow limitation x airflow limitation

Patients with no airflow limitation were predominantly female (58,2 % and 31,4 %), younger (mean age = 61.48 ± 5.32 years and 64.61 ± 6.17 years, $p < 0.001$) and 8.96% experienced a COPD exacerbation-like episode over the previous year, comparing with airflow limitation patients. There was no statistically significant difference in AWT, BMI and smoking history between patients with or without airflow limitation. Participants with airflow limitation had higher EI with a mean of 17% vs. 4.5% in the no airflow limitation group ($p < 0.001$). Regarding GOLD classification, 70

participants in the airflow limitation group were stage 2, 33 were stage 3, and 2 were stage 4. There were no participants in stage GOLD 1.

3.2) CT Phenotypes

Table 2 shows our QCT analysis. There were 112 subjects in the EP group and 60 in the NEP group. Participants in the EP group were predominantly male and the mean age was higher than the NEP group (64.54 ± 6.04 years; 61.25 ± 5.46 years, respectively, $p < 0.001$). In addition, pulmonary function was worse in the EP group (mean FEV₁/FVC ratio, 55.62 ± 13.30 vs. 79.10 ± 9.78 , $p < 0.001$). EP patients also experienced more exacerbation-like episodes in the preceding year ($n = 29$ vs. $n = 5$, $p = 0.05$) and had a larger total lung volume in CT (6.21 ± 1.34 L vs. 4.96 ± 1.05 L, $p < 0.001$). No significant differences were found across the phenotypes of NEP, smoking history and body mass index (BMI). Regarding GOLD classification, the NEP group had 51 patients with no airflow limitation and 9 at stage 2, while the EP group consisted of 16 subjects with no airflow limitation, 61 at stage 2, 33 at stage 3, and 2 at GOLD stage 4. There were no patients at GOLD stage 1.

Table 2. Clinical and demographic characteristics of heavy smokers by QTC disease-dominant phenotype.

Variables	Total (N=172)	Disease-predominant phenotype		P
		NEP (n=60)	EP (n=112)	
Male, n(%)	100 (58)	23 (13)	77 (45)	<0.001
Age, years	63.39±6.04	61.25±5.46	64.54±6.04	<0.001
Non-white race	110 (64)	40 (23)	70 (41)	0.588
BMI, kg/m ²	26.96±5.69	27.29±5.21	26.79±5.94	0.548
Pack years smoking	70.70±34.32	65.29±26.56	73.60±36.40	0.492
Exacerbations-like	34 (20)	5 (3)	29 (17)	0.005
Lung function test				
FEV ₁ , % of predicted	70.77±24.92	89.76±15.91	60.60±22.87	<0.001
FVC, % of predicted	90.53±22.27	97.01±16.44	87.07±24.20	0.002
FEV ₁ /FVC ratio (%)	63.82±16.54	79.10±9.78	55.62±13.30	<0.001
QCT				
LAA%-950HU				
Upper zone scans, %	13.75±13.73	3.04±1.99	19.49±13.89	<0.001
Total lung scans, %	12.15±10.12	3.04±1.64	17.03±9.36	<0.001
Perc15th	933.87±31.20	902.82±24.98	950.50±19.17	<0.001
Total volume, L	5.77±1.38	4.96±1.05	6.21±1.34	<0.001
AWT	1.22±0.63	1.23±0.06	1.22±0.06	0.454
WA%	65.56±5.99	64.81±6.92	65.95±5.43	0.278
GOLD classification				<0.001
No airflow limitation	67 (39)	51 (30)	16 (9)	
GOLD 1	0	0	0	
GOLD 2	70 (41)	9 (5)	61 (36)	
GOLD 3	33 (19)	0	33 (19)	
GOLD 4	2 (1)	0	2 (1)	

Note: Data are presented as No. (%) or mean ± SD. Abbreviations: BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in first second; FVC, forced vital capacity; QCT, quantitative computed tomography; LAA%, % of low-attenuation areas; Perc15th, 15th percentile point; AWT, airway wall thickness; WA%, wall area percent; GOLD, global initiative for chronic obstructive lung disease.

3.4) Correlation of emphysema, airway wall thickness, percentage of airway wall area, and pulmonary function.

Correlation coefficients are presented in Table 3. There was a strong negative correlation between the FEV₁ / FVC ratio and EI (r = -0.787, p <0.01). On the other

hand, correlation between FEV₁ / FVC ratio and WA% was less strong ($r = -0.269$, $p < 0.01$).

Table 3. Correlations between lung function and QCT parameters. (N=172)

Variables	QCT			
	UZ EI%	TOT EI%	WT	WA%
Lung function test				
VEF ₁ , % of predicted	-0.552**	-0.669**	-0.194*	-0.263**
FVC, % of predicted	0.208**	-0.322**	-0.120	-0.156*
FEV ₁ /FVC ratio (%)	-0.705**	-0.787**	-0.198**	-0.269**

Note. Spearman rank correlation * $P < 0.05$ (2-tailed); ** $P < 0.01$ (2-tailed). Abbreviations: FEV₁, forced expiratory volume in first second; FVC, forced vital capacity; UZ, upper zone scans; TOT, total zones scans; EI%, emphysema index % at -950 Hounsfield units; AWT, airway wall thickness; WA%, wall area percent; QCT, quantitative computed tomography.

Discussion

Ours results indicate that heavy smokers, with and without airflow limitation, have different clinical outcomes and CT phenotypes. Phenotyping heavy smokers according to QCT findings may be helpful in the early detection of COPD, as well clinical parameters.

The emphysema index showed strong negative correlations with FEV₁ and FEV₁/FVC ratio ($r = -0.787$ and -0.669 , respectively). Similar correlation coefficients were also reported by Akira, Toyokawa (16) ($r = -0.712$ and -0.659 , respectively). In addition, different emphysema index values were found for similar FEV₁, showing that same spirometric findings may be associated with substantial, little, or no emphysema, as described by Lynch and Al-Qaisi (17).

On the other hand, FEV₁/FVC ratio and FEV₁ correlations were very weak for AWT ($r = -0.198$ and -0.194 , respectively) and weak for WA% ($r = -0.269$ and -0.263 , respectively). Yahaba et al. (17) found significant correlations between FEV₁ and airway measures in the QCT of third (segmental) to fifth (sub-subsegmental) generation bronchi in patients without emphysema, but not for patients with emphysema (18). Probably due to the inherent loss of airway tethering, these results suggest that emphysema could influence airway dimensions, weakening the relationships with degree of airflow impairment. For this reason, one should consider the effects of emphysema when analysing airway measurements in COPD. As most patients in our sample had an EP phenotype, this effect may have contributed to the weak correlations found between airway measures in QCT and pulmonary function. However, there was no difference between the phenotypes in mean AWT and WA% values (respectively, $p = 0.454$ and $p = 0.278$). Schroeder et al. (18) also found a poor correlation between measures of QCT airway and FEV₁ and FEV₁/FVC values, although when the authors included the former in a multiple regression model, along with density measures, such as the percentage of emphysema, QCT prediction of pulmonary functional measures was improved (19). Data from these studies along with our results suggest that quantitative measurement of emphysema is a better CT predictor of PFTs than airway disease.

Subramanian et al. (20) found in the EP phenotype that pulmonary function tests, including lung volume increase in QTC, were worse if compared to the airway-predominant (AP) phenotype. This result is consistent with our study. However, they had different findings regarding BMI and WA% values, finding lower BMI for the group EP and greater WA% for the AP group. In our study, there were no differences in

BMI between both phenotypes, a finding that can be explained by a different nutritional condition and GOLD classification between the participants of the two studies. In relation to WA%, there was also no statistical difference found between the two phenotypes, EP and NEP, indicating that the airway disease could also be present in the EP phenotype, which suggests a mixed disease. This mixed pattern may even explain the greater number of exacerbation-like episodes found in this group of patients, which has already been reported in another study (21).

The NEP phenotype presented the best pulmonary function tests and was composed mostly by women, which also was most exacerbated (four of the five cases were women). Although our sample was small, these findings are in agreement with other studies that also showed higher rates of exacerbations in women (22-24).

Even when symptomatic, spirometry is often normal in smokers and alterations may appear only when major damage to airways and lung parenchyma has already occurred (4, 5, 7, 20). In our study, emphysematous changes could already be detected on CT in subjects with no airway limitation. Despite of no spirometry criteria for persistent airflow limitation, 8,9% of the heavy smokers, had exacerbation-like episodes. Regan et al. (3) found that smokers with normal lung function had a comparable number of episodes of severe respiratory exacerbation over the previous year to GOLD 1 patients (4.3% vs. 4.9%, respectively), which is lower than the 8.96% rate we registered. Nevertheless, the mean tobacco smoking load of our participants was almost double (60.5 vs. 32.7 pack years).-Investigators from the COPD Gene Study (22) found that greater emphysema and AWT were correlated with COPD exacerbations and were independent of the degree of airflow obstruction. Likewise, we observed a statistically significant increased number of exacerbation-like episodes for the EP

phenotype. This finding is important to the clinical management of smokers without COPD, as episodes of exacerbation are associated with faster deterioration of pulmonary function parameters and increases in morbidity and mortality (25-27). This group of smokers without airflow limitation is not included in current COPD treatment guidelines, due to the own COPD definition. However, in real life this subset of patients might be at an increased risk for exacerbation-like episodes and might also demand a different treatment strategy than we are using now. Further studies are necessary to establish that relationship.

As a strong point of the study, heavy smokers CT phenotyping, including those with or without airflow limitation, showed a similar trend in some findings found in evaluations made exclusively in patients with COPD, the exacerbations episodes. This alerts us to the possibility of some preventive or therapeutic action in these individuals, while still preserving normal pulmonary function and already presenting a definite tomographic phenotype that could be assessed.

Limitations of this retrospective study include the fact that carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) assessment was not performed and we did not acquire CT expiration images. Both are not routinely performed in a Lung Cancer Screening setting.

Conclusions

In this study, individuals presenting with an EP phenotype had worse PFTs values, higher smoking history, male predominance and also experienced more exacerbation-like episodes than NEP, as expected. Also, 8.9% from the heavy smokers,

despite of no spirometry criteria for persistent airflow limitation, had previous exacerbation-like episodes and already had QCT emphysema findings.

References

1. Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012.
 2. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research*. 2010;11(1):122.
 3. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1539-49.
 4. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Müller N. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology*. 1992;182(3):817-21.
 5. Fernandes L, Fernandes Y, Mesquita AM. Quantitative computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2016;33(6):646.
 6. Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, vom Silberberg SJ, Heimbeck I, Heiss-Neumann MS, et al. Emphysema-and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *European Respiratory Journal*. 2016:ERJ-01878-2015.
 7. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192-205.
 8. Gonzalez J, Marín M, Sánchez-Salcedo P, Zulueta JJ. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of translational medicine*. 2016;4(8).
 9. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
 10. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5):1418-22.
 11. San Jose Estepar R, Washko GG, Silverman EK, Reilly JJ, Kikinis R, Westin C-F, editors. *Airway inspector: an open source application for lung morphometry*. New York: International Workshop on Pulmonary Image Processing; 2008.
 12. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *The lancet Respiratory medicine*. 2013;1(2):129-36.
-

13. Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault J-C. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(2):653-7.
 14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
 15. Swinscow TDV, Campbell MJ. *Statistics at square one*: Bmj London; 2002.
 16. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(1):267-72.
 17. Lynch DA, Al-Qaisi ML. Quantitative CT in COPD. *Journal of thoracic imaging*. 2013;28(5):284.
 18. Yahaba M, Kawata N, Iesato K, Matsuura Y, Sugiura T, Kasai H, et al. The effects of emphysema on airway disease: correlations between multi-detector CT and pulmonary function tests in smokers. *European journal of radiology*. 2014;83(6):1022-8.
 19. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(3):W460-W70.
 20. Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, vom Silberberg SJ, Heimbeck I, Heiss-Neumann MS, et al. Emphysema-and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *European Respiratory Journal*. 2016;48(1):92-103.
 21. Van Tho N, Ogawa E, Trang LTH, Ryujin Y, Kanda R, Nakagawa H, et al. A mixed phenotype of airway wall thickening and emphysema is associated with dyspnea and hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(7):988-96.
 22. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-82.
 23. Cote CG, Celli BR. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(3):305-13.
 24. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT® trial. *Respiratory medicine*. 2010;104(10):1495-504.
 25. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.
 26. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(3):358-64.
-

27. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009;4:203.
-

APÊNDICE 2 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

03/02/2018

ScholarOne Manuscripts

 Thorax

 Home

 Author

 Review

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Thorax

Manuscript ID

thoraxjnl-2018-211631

Title

Quantitative computed tomography phenotypes, spirometric and clinical findings in heavy smokers

Authors

Barros, Marcelo
 Hochhegger, Bruno
 Blanco, Daniela
 Chatkin, Jose Miguel

Date Submitted

03-Feb-2018

Author Dashboard

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2018. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

 @ScholarOneNews |
  System Requirements |
  Privacy Statement |
  Terms of Use