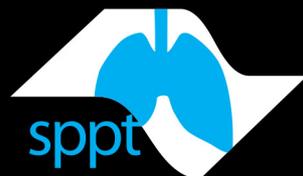


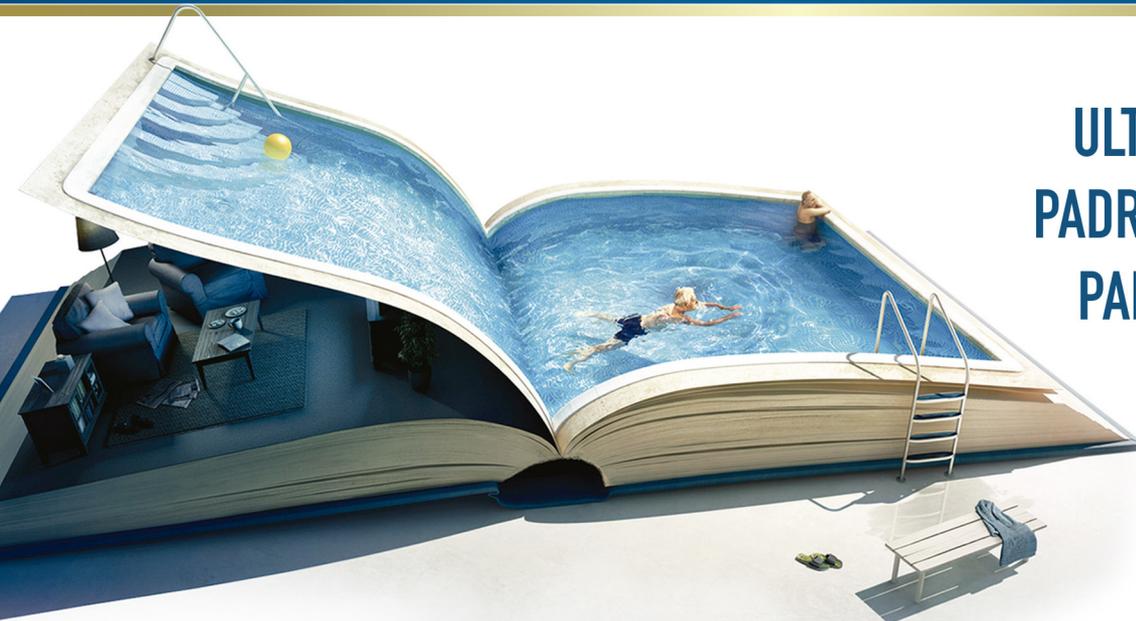
# Pneumologia Paulista

Uma publicação da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia  
Volume 29 | No. 3 | Outubro | 2016



SOCIEDADE PAULISTA DE  
PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

# ULTIBRO® É UM NOVO\* PADRÃO DE TRATAMENTO PARA O PACIENTE COM DPOC, POIS:<sup>1-6</sup>



Oferece máxima broncodilatação<sup>1-4</sup>

Único LABA/LAMA com benefícios comprovados superiores a Tiotrópio e Salmeterol + Fluticasona<sup>2-5</sup>

Dispositivo que oferece feedback sensorial com confirmação da dose inalada<sup>1,7</sup>



NOVO!\*

UMA VEZ AO DIA

**ultibro**®

maleato de indacaterol / brometo de glicopirrônio  
Pó para inalação

**Contraindicações:** Ultibro® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao indacaterol ou glicopirrônio, que são os princípios ativos de Ultibro®, ou a qualquer um dos excipientes. **Interações medicamentosas:** • Nenhum estudo de interação fármaco-fármaco específico foi conduzido com Ultibro®. As informações sobre as possíveis interações de Ultibro® foram baseadas no potencial de cada um de seus princípios ativos. • Não deve ser administrado concomitantemente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) a menos que haja razões fortes para seu uso. • Deve ser administrado com cautela em pacientes que estão sendo tratados com inibidores de monoamino oxidase, antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT. Os medicamentos que prolongam o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular. • A administração concomitante de agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos adversos. • Tratamento concomitante com derivados de metilxantinas, esteroides ou diuréticos depletos de potássio podem potencializar o possível efeito de hipocalcemia dos agonistas beta2-adrenérgicos. • A inibição dos principais mecanismos de clearance do indacaterol, CYP3A4 e P-gp, não tem impacto na segurança das doses terapêuticas. • A coadministração com outros medicamentos contendo anticolinérgicos inalados não foi estudada, e portanto, não é recomendada. • Nenhuma interação clinicamente relevante com medicamentos é esperada quando glicopirrônio for coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de cátions orgânicos.

ULTIBRO® indacaterol + glicopirrônio. Forma farmacêutica e apresentações: Ultibro® 110 mcg + 50 mcg - Embalagens contendo 12 ou 30 cápsulas acompanhadas de 1 inalador. Cápsulas com pó para inalação. VIA INALATÓRIA. Indicações: Ultibro® é indicado no tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada, grave e muito grave. Posologia: Adultos - a dose recomendada é a inalação uma vez por dia do conteúdo de uma cápsula de 110/50 mcg utilizando o inalador de Ultibro®. Crianças (menores de 18 anos) - não deve ser utilizado em pacientes menores de 18 anos de idade. População especial: Insuficiência renal: pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com comprometimento renal de leve a moderado. Somente deve ser utilizado se os benefícios esperados superarem os possíveis riscos em pacientes com comprometimento renal grave ou no estágio final da doença renal necessitando de diálise. Insuficiência hepática: pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Não existem dados disponíveis para pacientes com comprometimento hepático grave. Idosos: pode ser utilizada a dose recomendada em pacientes com 75 anos de idade e mais velhos. Método de administração: As cápsulas de Ultibro® devem ser administradas apenas pela via inalatória oral e utilizando o inalador de Ultibro®. As cápsulas não devem ser engolidas. Ultibro® deve ser administrado diariamente no mesmo horário. Se uma dose for esquecida, ela deve ser administrada o mais rápido possível. Os pacientes devem ser instruídos a não tomar mais de uma dose por dia. As cápsulas devem ser mantidas sempre no blister para proteção da umidade e apenas removidas imediatamente antes do uso. Os pacientes devem ser instruídos sobre a correta utilização do produto. Os pacientes que não estiverem apresentando melhoras para respirar devem ser questionados se estão engolindo as cápsulas ao invés de estarem inalando. Contraindicações: Ultibro® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao indacaterol ou glicopirrônio, que são os princípios ativos de Ultibro®, ou a qualquer um dos excipientes. Advertências e Precauções: Ultibro® não deve ser administrado concomitantemente com outros agonistas betaadrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração. Asma - não deve ser utilizado para o tratamento da asma. Os agonistas beta2-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de eventos adversos graves relacionados à asma, incluindo morte relacionada à asma, quando utilizado para o tratamento da asma. Não deve ser utilizado para uso agudo - não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Hipersensibilidade - se ocorrerem reações de hipersensibilidade, Ultibro® deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser instituída. Broncoespasmo paradoxal - assim como outras terapias inalatórias, a administração pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode causar risco à vida. Se o broncoespasmo paradoxal ocorrer, Ultibro® deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa instituída. Efeitos anticolinérgicos relacionados ao glicopirrônio - cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária. Efeitos sistêmicos dos beta-agonistas - assim como com outros agonistas beta2-adrenérgicos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com distúrbios cardiovasculares (doença coronariana arterial, infarto do miocárdio agudo, arritmia cardíaca, hipertensão), em pacientes com distúrbios convulsivos ou tireotóxicose, e em pacientes que têm resposta exacerbada aos agonistas beta2-adrenérgicos. Pacientes com danos renais graves - deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar os riscos potenciais em pacientes com danos renais graves incluindo aqueles no estágio final da doença renal necessitando de diálise. Efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas - como outros agonistas beta2-adrenérgicos, pode produzir um efeito cardiovascular clinicamente significativo em alguns pacientes como mensurado pelo aumento da taxa de pulsação, da pressão sanguínea, e/ou sintomas, de alterações no ECG. Hipocalcemia com beta-agonistas - os agonistas beta2-adrenérgicos podem produzir hipocalcemia significante em alguns pacientes, o qual tem o potencial de produzir efeitos adversos cardiovasculares. Em pacientes com DPOC grave, a hipocalcemia pode ser potencializada por hipoxia e tratamento concomitante, que podem aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Hiperglicemia com beta-agonistas - alterações clinicamente notáveis na glicemia plasmática (4,1%) na dose recomendada do que os do grupo placebo (2,3%). Ultibro® não foi estudado em pacientes com diabetes mellitus não controlado. Mulheres com potencial para engravidar - não existem recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar. Gravidez - deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a paciente justificar os riscos potenciais para o feto. Lactação - deve ser considerado apenas se os benefícios esperados para a mulher superarem os riscos potenciais para o bebê. Fertilidade - estudos de reprodução e outros dados em animais não indicaram um problema ou um problema em potencial relacionado à fertilidade tanto em machos quanto em fêmeas. Gestação e parto - Informações relacionadas ao indacaterol: como outros medicamentos contendo agonistas beta2-adrenérgicos, Ultibro® pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante do músculo liso uterino. Interações medicamentosas: • Nenhum estudo de interação fármaco-fármaco específico foi conduzido com Ultibro®. As informações sobre as possíveis interações de Ultibro® foram baseadas no potencial de cada um de seus princípios ativos. • Não deve ser administrado concomitantemente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) a menos que haja razões fortes para seu uso. • Deve ser administrado com cautela em pacientes que estão sendo tratados com inibidores de monoamino oxidase, antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT. Os medicamentos que prolongam o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular. • A administração concomitante de agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos adversos. • Tratamento concomitante com derivados de metilxantinas, esteroides ou diuréticos depletos de potássio podem potencializar o possível efeito de hipocalcemia dos agonistas beta2-adrenérgicos. • A inibição dos principais mecanismos de clearance do indacaterol, CYP3A4 e P-gp, não tem impacto na segurança das doses terapêuticas. • A coadministração com outros medicamentos contendo anticolinérgicos inalados não foi estudada, e portanto, não é recomendada. • Nenhuma interação clinicamente relevante com medicamentos com efeitos esperados quando glicopirrônio for coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de cátions orgânicos. Reações adversas: Incomuns (0,1 a 1%) e potencialmente graves: glaucoma, hipersensibilidade, diabetes mellitus e hiperglicemia, doença isquêmica do coração, fibrilação atrial. Muito comuns (> 10%): infecção do trato respiratório superior. Comuns (1 a 10%): nasofaringite, infecção do trato urinário, sinusite, rinite, tontura, cefaleia, tosse, dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentais, dor musculoesquelética, pieireia, dor no peito. Incomuns (0,1 a 1%): insônia, parestesia, taquicardia, palpitações, epistaxe, boca seca, prurido/rash, espasmo muscular, mialgia, obstrução da bexiga, incluindo retenção urinária, edema periférico, fadiga. Desconhecida: angioedema. Alguns eventos adversos graves, incluindo hipersensibilidade e doença isquêmica do coração, têm sido relatados como reações adversas para Ultibro® (0,1% versus 0,0% para o placebo e 0,4% versus 0,3% para o placebo, respectivamente). Idosos (somente): infecção do trato urinário. Reações adversas adicionais sobre os componentes individuais: Desconhecida e potencialmente grave: broncoespasmo paradoxal. Desconhecida: gastroenterite, dor nas extremidades. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS - 1.0068.1123. Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. BSS 27.02.14. 2013-PSB/GLC-0661-s.

\*Publicação do dia 28.03.2016 no DOU. Resolução- RE No 757, de 24 de março de 2016 - 25361.576074/2013-B203/2021 - Registro de Medicamento Novo.

**Referências:** 1. Bula Ultibro® aprovada pela ANVISA em 28/03/2016. 2. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-1494. 3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013;1:199-209. 4. Vogelmeier CF, Bateman ED, Fallaste J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel study. Lancet Respir Med. 2013;1:51-60. 5. LANITER: a randomised study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jun 5;10:1015-26. 6. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. Thorax. 2015;70(4):311-319. 7. Pavkov R, Mueller S, Fiebig K, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. Curr Med Res Opin. 2010 Nov;26(11):2527-33.

6345508 UT ANÚNCIO PADRÃO 10,0 0616 BR

Material destinado a profissionais habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. Data de Produção: julho/2016. 2016 - © - Direitos Reservados - Novartis Biociências S/A - Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular.

 **NOVARTIS**

**Novartis Biociências S.A.**  
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo, SP - CEP 04636-000  
www.novartis.com.br  
www.portal.novartis.com.br

**SIC - Serviço de informação ao Cliente**  
0800 888 3003  
sic.novartis@novartis.com

# Diretoria

## SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA BIÊNIO 2016/2017

Presidente: Regina Maria de Carvalho Pinto  
Vice-Presidente: Roberto Rodrigues Júnior  
Secretária Geral: Silvia Carla Souza Rodrigues  
1ª Secretária: Roberta Pulcheri Ramos  
Diretora de Finanças: Frederico Leon Arrabal Fernandes  
Diretor de Assuntos Científicos: Willian Salibe Filho  
Diretor de Divulgação: Angela Honda de Souza  
Diretor Assuntos do Interior: Ciro de Castro Botto  
Diretor de Informática: Cláudio Ricardo Frison

### COMISSÕES

Defesa Profissional: Lilia Azzi Collet da Rocha Camargo  
Ensino: Suzana Erico Tanni Minamoto  
Promoções: Luis Renato Alves  
Assuntos da Grande São Paulo: Lilian Ballini Caetano  
Publicações: Rodrigo Abensur Athanazio

### DEPARTAMENTOS

#### **Cirurgia Torácica:**

Marcos Naoyuki Samano  
Celso Murilo Nácio Matias de Faria  
Erika Rymkiewicz

#### **Endoscopia Respiratória:**

Evelise Lima  
Felipe Nominando Diniz Oliveira  
Viviane Rossi Figueiredo

#### **Pediatria:**

Marina Buarque de Almeida  
Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro  
Claudine Sarmento da Veiga

#### **Fisioterapia Respiratória:**

Luciana Dias Chiavegato  
Adriana Claudia Lunardi  
Lara Maris Nápolis Goulart Rodrigues

### CONSELHO FISCAL

#### **Efetivos:**

Élcio dos Santos Oliveira Vianna  
João Marcos Salge  
Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano

#### **Suplentes:**

Ricardo Mingarini Terra  
Liana Pinheiro dos Santos  
Maria Raquel Soares

### CONSELHO DELIBERATIVO

#### **Ex-Presidentes**

## REGIONAIS

### **Regional do ABC**

Presidente: Claudia Maria de Medeiros Pacheco  
Secretária: Mônica Silveira Lapa

### **Regional de Araraquara / Bauru / Botucatu**

Presidente: Marcos Abdo Arbex  
Secretário: José Eduardo Bergami Antunes

### **Regional de Campinas**

Presidente: Mauricio Sousa de Toledo Leme  
Secretário: Paulo Roberto Tonidandel

### **Regional de Marília**

Presidente: Gisele César de Rossi Agostinho  
Secretária: Maria de Lourdes Marmorato Botta Hafner

### **Regional de Ribeirão Preto**

Presidente: Adriana Ignácio de Pádua  
Secretária: Fabíola Galhardo Rizzatti

### **Regional de Santos**

Presidente: Alex Gonçalves Macedo  
Secretário: Thiago Fernandes Leomil

### **Regional de São José dos Campos**

Presidente: José Eduardo de Oliveira  
Secretária: Márcio Adriano Leite Bastos

### **Regional de São José do Rio Preto**

Presidente: Clélia Margarete Trindade Borralho  
Secretário: Leandro Cesar Salviano

## SUB-COMISSÕES

**Asma** - Maria Amélia Carvalho da Silva Santos

**Câncer** - Teresa Yae Takagaki

**Circulação** - Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

**Distúrbios Respiratórios do Sono** - Pedro Rodrigues Genta

**Doenças Intersticiais** - Regina Célia Carlos Tibana

**D.P.O.C.** - José Gustavo Barian Romaldini

**Epidemiologia** - Maria Cecília Nieves Teixeira Maiorano

**Infecções Respiratórias e Micoses** - Mauro Gomes

**Pleura** - Ricardo Milinavicius

**Doenças Ambientais e Ocupacionais** - Ubiratan de Paula Santos

**Tabagismo** - Aldo Agra de Albuquerque Neto

**Terapia Intensiva** - Eduardo Leite Vieira Costa

**Tuberculose** - Suzana Pimenta

**Função Pulmonar** - Andréa Gimenez

**Imagem** - Gustavo de Souza Portes Meirelles

**Doença Pulmonar Avançada** - José Eduardo Afonso Júnior

**Exercício e Atividade Física** - André Luis Pereira de Albuquerque

# Apresentação

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das doenças mais prevalentes na pneumologia. Seu principal fator de risco é o tabagismo, apesar de diversas outras exposições ambientais e ocupacionais também estarem relacionadas ao seu desenvolvimento. Diante da sua importância epidemiológica e da magnitude do seu impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes torna-se fundamental que o pneumologista esteja atualizado e confiante em relação ao tratamento desta doença.

Nos últimos anos, diversos novos fármacos surgiram para o tratamento da DPOC assim como novas estratégias e entendimento da sua fisiopatologia. O objetivo desta edição do Pneumologia Paulista é trazer os recentes avanços no manejo desta patologia através de capítulos com abordagem prática e que possam rapidamente ser incorporados ao atendimento dos nossos pacientes.

## Editores

### **Editor-chefe:**

Rodrigo Abensur Athanzio

### **Editores-executivos:**

Roberto Rodrigues Junior

William Salibe Filho

# Índice

<b>Fisiopatogenia (e Imunologia) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)</b> .....	7
Pathophysiology (and Immunology) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
<b>Diagnóstico e classificação da DPOC - Quais foram as últimas mudanças do GOLD?</b> .....	14
Diagnosis and classification of COPD - What were the latest GOLD changes?	
<b>Avaliação da pequena via aérea: qual a utilidade?</b> .....	19
Evaluating small airways: what is it for?	
<b>FENÓTIPOS NA DPOC</b> .....	26
Phenotypes in COPD	
<b>Co-morbidades em DPOC: mais do que uma mera associação</b> .....	31
Comorbidities in COPD: more than a simple association	
<b>Tratamento da DPOC: LABA + LAMA ou LABA + CI a escolha de Sofia</b> .....	37
Treatment of COPD: LABA + LAMA or LABA + IC /, the Sophie's choice	
<b>Estratégias terapêuticas para prevenção das exacerbações pulmonares</b> .....	41
Therapeutic strategies for prevention of pulmonary exacerbations	
<b>Reabilitação Pulmonar para meu paciente com DPOC: quando e como indicar</b> .....	45
Pulmonary Rehabilitation for my patient with COPD: when and how to prescribe	
<b>Paciente DPOC intubado: como ventilar?</b> .....	51
Intubated COPD patients: how to ventilate?	
<b>Válvula endobrônquica em DPOC: futuro ou presente</b> .....	57
Endobronchial valve in COPD: future or present	
<b>Estatística: Curva ROC</b> .....	61

# Fisiopatogenia (e Imunologia) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

## Pathophysiology (and Immunology) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Ilma Aparecida Paschoal<sup>1</sup>; Marcos Mello Moreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professora Titular, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica,

<sup>2</sup>Fisioterapeuta da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica; Professor Participante do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Mestre e Doutor pelo Departamento de Cirurgia da FCM da Unicamp.

---

### RESUMO

A maioria dos fumantes tem sintomas respiratórios tais como tosse e expectoração, porque os componentes do cigarro atacam o epitélio respiratório: destroem cílios, matam células ciliadas e provocam as células secretoras a reagirem com hiperplasia e hipertrofia. Curiosamente, não são todos os fumantes que desenvolvem a chamada bronquite crônica tabágica obstrutiva ou o enfisema pulmonar, que produzem redução do fluxo aéreo expiratório na espirometria e levam, no longo prazo, à insuficiência respiratória crônica. A maioria dos fumantes se queixa, com maior ou menor intensidade, de ter tosse e catarro, mas tem espirometria normal e, portanto, não são diagnosticados como indivíduos com DPOC. Não há uma explicação completa e satisfatória da susceptibilidade de parte dos indivíduos aos efeitos danosos do cigarro. As interações entre os indivíduos e os agentes agressores são complexas (multivariadas) e muitos fatores podem determinar se um determinado indivíduo exposto vai ou não ter a doença. Apoptose, estresse oxidativo, inflamação e autoimunidade são elementos fundamentais na fisiopatogenia da DPOC. Eles se entrelaçam, retroalimentam e assim produzem as alterações estruturais e funcionais características da doença. Variações na intensidade destas respostas aos agentes nocivos que as desencadeiam, além das peculiaridades da estrutura pulmonar de cada indivíduo podem ajudar a entender a ocorrência da doença, sua intensidade e velocidade de progressão.

### Palavras chaves:

### ABSTRACT

Most smokers have respiratory symptoms such as cough and phlegm because the cigarette components attack the respiratory epithelium: destroy cilia, kill ciliated cells and cause secretory cells to react with hyperplasia and hypertrophy. Interestingly, it is well known that only a percentage of smokers develop the so-called chronic obstructive bronchitis and/or emphysema, both of which produce reduced expiratory airflow in spirometry and lead, in the long term, to chronic respiratory failure. Most smokers complain, with greater or lesser intensity, of cough and phlegm, but they have normal spirometry and therefore are not diagnosed as individuals with COPD. There is no full and satisfying explanation of individual susceptibility to the harmful effects of smoking. Interactions between the smoking subject and the aggressors of tobacco smoke are complex (multivariate) and many factors can determine whether an exposed subject will develop the disease. Apoptosis, oxidative stress, inflammation and autoimmunity are key elements in the pathogenesis of COPD. They intertwine, provide feedback and thus produce the structural and functional changes characteristic of the disease. Variations in the intensity of the responses to noxious agents that cause the lesions besides the peculiarities of the lung structure of each individual can help to understand the occurrence of the disease, its intensity and rate of progression.

### Keywords:

---

Irma Godoy  
Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Área de Pneumologia.  
Tel.: +55 14 3880-1177. Fax: +55 14 3882-2238  
irma@fmb.unesp.br

A membrana de troca gasosa (membrana alvéolo-capilar) é a maior superfície do corpo humano em contato com o ambiente externo.

Sua área estimada de 100 metros quadrados<sup>1</sup> apresenta espessura média que varia de meio a um micrômetro e não tem proteção própria, estrutural, contra agressões

físicas tais como dessecação e resfriamento/aquecimento.

Sua função primordial de realizar as trocas gasosas (captação de oxigênio e eliminação de gás carbônico) depende da exposição ao ar alveolar, que deve ter as concentrações adequadas dos gases que devem entrar no organismo ou dele sair e ser (quase) livre de impurezas tais como material particulado, gases tóxicos e agentes biológicos (bactérias, vírus, fungos).

O ar atinge a membrana de troca gasosa por meio da árvore brônquica, sistema de tubos ramificados por dicotomia. O comprimento dos tubos de condução do ar varia consideravelmente no conjunto das vias aéreas intratorácicas: caminhos mais curtos podem ter 15 cm, enquanto os mais longos chegam a medir 40 cm. Esta variação é explicada pelo fato de os pulmões preencherem uma cavidade de forma irregular, com os alvéolos obrigatoriamente situados nas porções mais distantes do centro da cavidade, região onde começa a ramificação por dicotomia das vias aéreas. O caminho até os alvéolos nos ápices pulmonares é mais curto que o caminho até os alvéolos nas bases pulmonares.

A membrana alvéolo-capilar precisa, portanto, receber ar com as concentrações adequadas de oxigênio e gás carbônico, limpo de material particulado (biológico e não biológico), livre de substâncias químicas tóxicas, a uma temperatura de 37°C e com umidade relativa de 100%, pois a membrana alvéolo-capilar não pode perder ou ganhar nem calor nem umidade para o ar alveolar.

Este trabalho de limpar, umidificar e aquecer o ar inalado é realizado pelas vias aéreas e começa já nas cavidades nasais.

O transporte muco-ciliar, dentre os mecanismos de proteção da membrana de troca gasosa, é o mais importante.

Os cílios se movimentam dentro do líquido periciliar (mistura de água e eletrólitos) e só suas extremidades mais distantes da superfície celular entram em contato com o muco.

No muco devem aderir as partículas inaladas (biológicas e não biológicas) e também devem se dissolver gases tóxicos.

O movimento complexo dos cílios permite o deslocamento da camada mucosa em direção à orofaringe e todas as partículas nele aderidas e substâncias nele dissolvidas são então deglutidas (donde a conclusão de que, na verdade, poluição se come). O batimento dito efetivo dos cílios propela a camada mucosa em direção à orofaringe; o movimento ciliar de recuperação acontece com o cílio dobrado, totalmente contido dentro do líquido periciliar e impossibilitado de tocar a camada mucosa.

Doenças genéticas muito menos frequentes que a bronquite tabágica demonstram o potencial de destruição dos pulmões das disfunções do transporte mucociliar.

Na Fibrose Cística mutações no gene de um canal iônico, a proteína conhecida como CFTR, prejudica a

movimentação de cloreto nas membranas apicais de vários epitélios. No pulmão, a deficiente movimentação de cloreto reduz o volume de água no líquido periciliar e permite que um muco de propriedades físicas também alteradas pela falta de água escorregue por entre os cílios e impeça o batimento ciliar adequado.

Na Síndrome da Discinesia Ciliar, alterações na estrutura dos cílios, que depende de mais de mil proteínas diferentes, prejudica o batimento ciliar.

A peculiar estrutura das vias aéreas, produzida pela ramificação dicotômica por aproximadamente 23 vezes (ou 23 gerações) determina as características do transporte de gases até a membrana de troca gasosa. Este número de bifurcações reduz o diâmetro e aumenta o número de vias aéreas a medida que elas se afastam da traqueia. Muito embora a redução do diâmetro seja significativa, o aumento no número leva a um grande aumento na área de secção transversa das vias aéreas distais, de menos de 2 mm de diâmetro.<sup>1</sup>

O transporte de gases por convecção (por diferença de pressão) acontece apenas nas vias aéreas mais centrais e é capaz de gerar fluxos. A medida que a área de secção transversa das vias aéreas aumenta, diminui o transporte por convecção e, portanto, diminui o fluxo, até se atingir uma região bastante periférica (intra-acinar), mas ainda distante da membrana alvéolo-capilar, onde o transporte de gases só pode ocorrer por difusão. Existe, então, transporte de gases por difusão mesmo antes da difusão que acontece na membrana alvéolo-capilar. Sensitivity of CO<sub>2</sub> washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways.<sup>2,3</sup>

A tosse depende da geração de fluxos altos nas vias aéreas. Por esta razão, ela só substitui totalmente o transporte muco-ciliar da primeira à sexta geração de brônquios; a partir da sétima geração ela começa a perder eficiência e da décima-sexta geração em diante ela não é capaz de compensar os efeitos de um transporte mucociliar deficiente ou ausente.<sup>4</sup>

Deficiências difusas no transporte mucociliar que atinjam também as pequenas vias aéreas (de menos de 2 mm de diâmetro), como acontece nas doenças genéticas acima referidas ou em várias doenças autoimunes que cursam com bronquiolite, não podem ser compensadas pela tosse e acarretam acúmulo de secreção, partículas e gases tóxicos nos espaços aéreos distais, situação que desencadeia inflamação e infecção crônicas com grande potencial para lesão estrutural e alteração funcional dos pulmões.

Indivíduos fumantes ou expostos à inalação de grandes quantidades de material particulado e/ou gases tóxicos estão sujeitos a distúrbios do transporte mucociliar.

A maioria dos fumantes tem sintomas respiratórios tais como tosse e expectoração, porque os componentes do cigarro agridem o epitélio respiratório: destroem cílios, matam células ciliadas e provocam as células secretoras

a reagirem com hiperplasia e hipertrofia.

Curiosamente, não são todos os fumantes que desenvolvem a chamada bronquite crônica tabágica obstrutiva ou o enfisema pulmonar, que produzem redução do fluxo aéreo expiratório na espirometria e levam, no longo prazo, à insuficiência respiratória crônica.

A maioria dos fumantes se queixa, com maior ou menor intensidade, de ter tosse e catarro, mas tem espirometria normal e, portanto, não são diagnosticados como indivíduos com DPOC.

Não há uma explicação completa e satisfatória da susceptibilidade de parte dos indivíduos aos efeitos danosos do cigarro.

As interações entre os indivíduos e os agentes agressores são complexas (multivariadas) e muitos fatores podem determinar se um determinado indivíduo exposto vai ou não ter a doença.

No entanto, a estrutura anatômica (macroscópica) tem oferecido muitas explicações esclarecedoras e merece, pelo menos, ser levada em consideração.

A obstrução ao fluxo aéreo acontece quando aparecem alterações estruturais em pequenas vias aéreas e alvéolos.<sup>5,6</sup>

Aparentemente todos os fumantes têm lesão em grandes vias aéreas mas apenas uma porcentagem variável deles tem também lesão em vias aéreas com diâmetro de 2 mm ou menos.<sup>7</sup>

Pacientes com DPOC, portanto, têm lesões na mucosa de grandes e pequenas vias aéreas, que são sequenciais ou quase simultâneas, mas certamente acontecem primeiro nas vias aéreas proximais. As circunstâncias que permitem em alguns dos fumantes que a ação dos gases e fumos tóxicos se estenda até as vias aéreas de pequeno calibre, como já foi dito anteriormente, devem ser muitas. No entanto, pode-se especular que variações na estrutura da árvore brônquica devam colaborar para o desenvolvimento da DPOC. Uma simplificação no padrão de ramificação da árvore brônquica, seja ela resultante de falha no processo de geração de brônquios durante a gestação ou então adquirida no período pós-natal, como resultado de uma infecção, pode facilitar a entrada de substâncias tóxicas em áreas periféricas do pulmão, que estariam mais protegidas se a ramificação complexa dos bronquíolos obrigasse estes gases e partículas a percorrerem caminhos tortuosos.<sup>8</sup>

Deve ser enfatizado aqui o fato de que as vias aéreas já têm no nascimento o número total esperado para um adulto. Elas só aumentarão em comprimento, largura e espessura durante o crescimento. Isso não vale para os alvéolos, que aumentam muito em número após o nascimento. Na verdade, a maior parte da alveolização acontece na vida pós-natal.

A alteração estrutural de vias aéreas de menos de 2 mm de diâmetro prejudica o transporte muco-ciliar numa região onde a tosse já não é mais capaz de substituí-lo.

Vias aéreas de 2 mm ou menos de diâmetro estão situadas além da décima-sexta geração de brônquios, na chamada região volumétrica do pulmão na qual não existe fluxo de gás (transporte de gás por diferença de pressão). Sem a possibilidade de gerar fluxo não há tosse.

Se o transporte muco-ciliar não funciona e a tosse não pode ser gerada para trazer o muco para as vias aéreas superiores, substâncias tóxicas e partículas, biológicas e não biológicas, se acumulam nas regiões periféricas dos pulmões. As bactérias encontram neste ambiente condições muito favoráveis para proliferação e o indivíduo com DPOC sofre, por esse motivo, uma grande modificação no microbioma pulmonar, que passa a ter microrganismos francamente patogênicos.<sup>9</sup>

Bactérias e substâncias tóxicas retidas desencadeiam inflamação. Chama a atenção o fato de que, nos pacientes com bronquite crônica tabágica obstrutiva, a inflamação bronquiolar é temporalmente heterogênea: numa mesma área pode-se ver bronquíolos agudamente inflamados, nos quais se identifica intensa infiltração por células inflamatórias e broncoconstricção; bronquíolos sub-agudamente inflamados, com intensa proliferação de células secretoras (metaplasia secretora) e bronquíolos cronicamente inflamados, nos quais a alteração mais evidente é o resultado final da inflamação: a fibrose, que provoca o espessamento da parede com concomitante redução da luz.

Broncoconstricção, acúmulo de secreção e estenose bronquiolar dificultam a entrada de ar na inspiração e, muito mais, a saída do ar. Na expiração a redução do volume do tórax comprime o ar situado na “região volumétrica” do pulmão (área onde não há fluxo) e o empurra em direção aos bronquíolos centrais do lóbulo pulmonar secundário (bronquíolos terminais e bronquíolos intralobulares), bronquíolos nos quais começa a geração de fluxo. Se a luz destes bronquíolos estiver diminuída, a geração do fluxo expiratório fica prejudicada.

Este mecanismo de retenção de ar explica a atenuação em mosaico encontrada na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, realizada em expiração forçada, em muitos pacientes com bronquite crônica tabágica obstrutiva. A suboclusão bronquiolar aprisiona o ar dentro do lóbulo pulmonar fazendo com que este lóbulo com mais ar no seu interior fique mais radiotransparente (mais preto).

A suboclusão bronquiolar produz hipoventilação em vários lóbulos pulmonares. Esta redução da ventilação leva ao aparecimento de áreas com perfusão mantida e ventilação diminuída e, conseqüentemente, à hipoxemia. Esta alteração na relação ventilação/perfusão responde bem à terapia com baixos fluxos de oxigênio e este fato justifica a utilização da oxigenoterapia domiciliar prolongada naqueles indivíduos com DPOC e hipoxemia.

Muitos pacientes com bronquite crônica tabágica

obstrutiva e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) menor do que 50% do valor previsto apresentam bronquectasias na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. Nestes indivíduos a gravidade da reação inflamatória bronquiolar pode ser tamanha que leva à obliteração total da luz bronquiolar em algumas regiões do pulmão. Esta perda de bronquíolos faz o brônquio central terminar em fundo de saco e ter sua própria parede estruturalmente alterada, situação que resulta na bronquectasia.<sup>8,10,11</sup>

Fumantes com DPOC podem ter alterações estruturais preponderantes em alvéolos. Chama a atenção nestes indivíduos o alargamento dos espaços aéreos distais que resulta da destruição de septos alveolares e da transformação de vários alvéolos em espaços aéreos únicos. Grande parte da elasticidade pulmonar, responsável pela expiração passiva, independente da ação de músculos expiratórios, é dada pelas fibras elásticas que compõem o septo alveolar. O desaparecimento progressivo de muitos septos alveolares diminui a elasticidade pulmonar e, como resultado, diminui também a pressão elástica que gera o fluxo expiratório. O aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal com destruição de paredes alveolares define o enfisema pulmonar.

Existem vários tipos de enfisema: centrolobular, panlobular e parasseptal. O enfisema centrolobular parece estar associado às alterações bronquiolares que ocorrem na bronquite crônica tabágica obstrutiva.

McDonough e colaboradores, em estudo publicado em 2011,<sup>6</sup> analisaram por meio de tomografia computadorizada de tórax e microtomografia de fragmentos pulmonares as alterações no número e tamanho da luz de vias aéreas de 2 a 2,5 mm de diâmetro em 78 pacientes com DPOC grave, 14 pulmões de pacientes com DPOC submetidos a transplante de pulmão e quatro controles normais. Os resultados revelaram uma diminuição generalizada da luz e redução no número das vias aéreas de condução de menor calibre, não importando o tipo de enfisema que estivesse associado à doença bronquiolar (centro-lobular ou panlobular).

A resistência ao fluxo de fluidos por sistemas de tubos é inversamente proporcional ao raio dos tubos elevado à quarta potência. Como já se demonstrou que a perda de metade das vias aéreas apenas dobra a resistência periférica por causa do arranjo quase paralelo produzido pela ramificação por bifurcação, o grande aumento na resistência periférica observado em pacientes com DPOC é mais facilmente explicado pela redução na luz das vias aéreas do que pela diminuição no número delas.<sup>12</sup>

Além da redução da elasticidade há que se considerar no paciente enfisematoso as alterações do volume pulmonar e da caixa torácica.

Um pulmão com enfisema funciona como um elástico velho: é muito maior do que o elástico novo e não consegue

voltar ao seu tamanho original. Este aumento do volume do pulmão empurra o diafragma para baixo e reduz muito sua eficiência com músculo inspiratório.

O diafragma é formado pela justaposição de vários músculos digástricos com centro tendinoso (duas porções musculares separadas por um tendão central). Sua forma de cúpula permite que o centro tendinoso abaixe quando tracionado pelas porções musculares dispostas junto às paredes laterais e posteriores do tórax. Deste modo, durante a inspiração, o volume da caixa torácica aumenta. A pressão intratorácica, que já é subatmosférica, fica ainda menor com o aumento da caixa torácica e isso promove a aspiração do ar para dentro das vias aéreas durante a inspiração.

Um diafragma permanentemente rebaixado por um pulmão de volume maior tem sua função como músculo inspiratório muito prejudicada, fato que impede o paciente enfisematoso de aumentar a ventilação quando aumentar a demanda durante qualquer atividade física.

A expiração também fica prejudicada pelo fato de a entrada e saída do ar acontecerem a partir de um volume de repouso muito maior que o normal.

Tanto a bronquite crônica tabágica obstrutiva como o enfisema pulmonar levam à redução do fluxo aéreo expiratório (VEF<sub>1</sub>), porém por alterações estruturais e funcionais bem diferentes. A espirometria não distingue bronquite de enfisema.

Muito embora as células epiteliais das vias aéreas e dos espaços aéreos distais tenham sido na maioria das vezes vistas como componentes essenciais da barreira anatômica entre meio externo e meio interno nos pulmões já foi demonstrado que o epitélio respiratório participa ativamente na resposta imune e é capaz de expressar quimiocinas, citocinas e outras proteínas envolvidas na imunidade inata.<sup>13</sup>

Em seres humanos a exposição à fumaça do tabaco por apenas algumas horas já provoca disfunção das células do epitélio e do endotélio de vasos da mucosa e queda na barreira tanto epitelial quanto endothelial, que desencadeia rápido recrutamento de células inflamatórias para os sítios de lesão.<sup>14</sup>

A resposta orgânica à agressão pelas substâncias tóxicas do cigarro amplifica as lesões produzidas pela inalação de fumaça. As substâncias produzidas pela queima do tabaco ativam a enzima óxido nítrico sintase induzível que desencadeia a produção de radicais oxidantes, tais como o peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Além disso, lipopolissacarídeos presentes na fumaça podem ativar células que expressam o TLR4 (toll-like receptor 4) que levam à ativação de respostas desencadeadas pelo fator de transcrição NF-κB. O TLR4 é uma proteína presente na superfície de várias células e que é capaz de se ligar a lipopolissacarídeos (como aqueles presentes na parede de bactérias Gram negativas, mas que também existem em outras estruturas). A ligação do TLR4 com o seu ativador

desencadeia respostas celulares da imunidade inata, no caso específico as desencadeadas pelo fator de transcrição NF- $\kappa$ B (elemento capaz de ativar a transcrição de genes que sintetizam proteínas participantes da resposta imune inata).

A resposta imune inata ou não específica é um subsistema da resposta imune ativado como a primeira linha de defesa contra agentes agressores biológicos e não biológicos e não é capaz de conferir imunidade prolongada contra agentes biológicos. É uma reação filogeneticamente antiga e presente em fungos, plantas e animais, desde os mais simples até os mais complexos. Nos vertebrados age recrutando células inflamatórias para os sítios de lesão, reconhecendo substâncias estranhas ou moléculas desnaturadas para remove-las, ativando o sistema imune conhecido como adaptativo, por meio de um processo denominado apresentação antigênica.<sup>15</sup>

O mais importante dos fatores de transcrição de genes ligados à resposta antioxidante, denominado Nrf2, participa de uma grande variedade de respostas agudas e subagudas à agressão pulmonar produzida pela fumaça do cigarro.<sup>16</sup>

Acumulam-se evidências de que a inflamação pulmonar, evento chave dentro da fisiopatogenia da DPOC muda durante a progressão da doença.<sup>17</sup>

O recrutamento e a ativação de células inflamatórias podem passar a ser operados por mecanismos diferentes nas fases mais tardias da doença.

A colonização bacteriana crônica passa a ter papel muito importante na manutenção da resposta inflamatória nas vias aéreas. Além disso, a exposição antigênica produzida pela lesão celular faz com que processos de autoimunidade se tornem também importantes na manutenção e progressão da resposta inflamatória.<sup>18</sup>

Há mais de 15 anos surgiu na pneumologia um conceito fundamental para a compreensão da fisiopatogenia de muitas doenças pulmonares: o pulmão necessita de manutenção continuada de suas estruturas para a restauração de suas formas e funções normais e este mecanismo é ainda mais solicitado em situações de lesão pulmonar extensa.<sup>19</sup>

Uma variabilidade na capacidade de individual de manter a estrutura pulmonar e promover a reparação tecidual de lesões maiores pode ser um outro fator que também explica a susceptibilidade aos efeitos danosos da fumaça do cigarro característica de parte da população de fumantes, além de estar igualmente implicada na diferença entre os vários fenótipos clínicos da DPOC, sua gravidade variável e velocidade de progressão também muito diferente em cada doente.<sup>17</sup>

Além da digestão de fibras elásticas dos septos alveolares pela liberação de proteases contidas em células inflamatórias a falência do mecanismo de manutenção do parênquima pulmonar distal aos bronquíolos

terminais pode causar perda de células alveolares por apoptose no enfisema. Neste caso o desaparecimento dos alvéolos não se deveria apenas à necrose de paredes alveolares, desencadeada por inflamação intensa.

O papel da apoptose na patogênese do enfisema foi testado em modelos de enfisema induzido em camundongos pela perda de função do fator de crescimento vascular Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Nestes modelos, os inibidores de caspases (enzimas que dão início à apoptose) preservavam a integridade de septos alveolares. Além disso, as antiproteases endógenas (tais como a alfa-1 antitripsina) têm a capacidade de inibir caspases.<sup>20,21</sup>

A indução de morte celular programada em células endoteliais dos capilares alveolares e no epitélio alveolar pode ser causada tanto pela perda de fatores tróficos do endotélio, como o VEGF, pela presença de altas concentrações de radicais oxidantes ou pela resposta intracelular a estímulos estressantes que promovam lesões do retículo endoplasmático ou do DNA.

Apoptose, estresse oxidativo e inflamação na DPOC são elementos de circuitos que apresentam retroalimentação e amplificação. Este conceito pode também ser parte da explicação da progressão da lesão mesmo que a exposição à fumaça do cigarro tenha sido interrompida. Já foi citado anteriormente o papel da colonização bacteriana crônica nesta progressão, muito provavelmente pela inflamação crônica que ela faz persistir.

A alfa-1 antitripsina (uma antiprotease da classe das serpinas - ou "serine protease inhibitors") é também capaz de inibir a trombina, uma enzima proteolítica da cascata da coagulação que transforma fibrinogênio em fibrina. A trombina é também uma protease de serina, ou seja, uma protease na qual o aminoácido serina é o principal elemento do sítio ativo da enzima.

A trombina participa da cascata inflamatória desempenhando várias ações: estimula a imunidade inata pela ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B que leva à síntese de IL-1, IL-6, IL-8 e ICAM-1, esta última uma proteína que facilita a aderência de células inflamatórias à parede dos vasos em locais de lesão tecidual. Aumenta também a produção de prostanoídes e óxido nítrico e promove o recrutamento de células T.

O cigarro pode ativar respostas pró-inflamatórias mediadas pela trombina.<sup>22</sup>

Autofagia é a reciclagem ordenada de componentes celulares disfuncionais ou desnecessários. A fumaça do cigarro pode lesar organelas celulares e desencadear este processo de autofagia. A incapacidade de completar este processo fisiológico com sucesso pode disparar a apoptose.

A exposição crônica à fumaça do cigarro pode levar a modificações epigenéticas em várias células do pulmão que aumentarão a produção de citocinas pró-inflamatórias e induzirão a resistência a esteróides.<sup>23</sup>

À medida que o programa de manutenção estrutural do pulmão vai sendo comprometido pela exposição crônica à fumaça do cigarro as células inflamatórias que respondem à agressão tecidual vão mudando de fenótipo e função, provavelmente por alterações epigenéticas.

Populações diferentes de linfócitos podem participar da lesão pulmonar em tempos e gravidades diferentes da doença: linfócitos T CD8 aparecem mais em doenças graves e células T CD4 oligoclonais foram encontradas também em doença nos estágios mais avançados, sugerindo a participação de processos autoimunes na consolidação da destruição pulmonar.<sup>24,25</sup>

Auto-anticorpos foram detectados em tecido pulmonar de pacientes com DPOC grave e células T reativas contra elastina foram detectadas no sangue periférico de pacientes com diagnóstico confirmado de DPOC.<sup>26,27</sup>

Além da participação da retroalimentação entre inflamação, apoptose e estresse oxidativo, da colonização bacteriana crônica e da autoimunidade na progressão da doença mesmo com a interrupção do tabagismo, falta ainda considerar o papel do envelhecimento pulmonar neste processo. Senescência é o processo pelo qual células diplóides normais interrompem a proliferação celular. Acontece normalmente pelo encurtamento do telômero, a porção final da molécula de DNA composta pela repetição sem sentido de alguns nucleotídeos e que serve para proteger o DNA de danos durante a replicação, já que a polimerase não consegue promover a duplicação até o final da molécula: sempre se perdem alguns nucleotídeos da ponta, que são do telômero e, portanto, não essenciais para a transmissão de informação. A cada divisão celular o telômero encurta até que a replicação do DNA começa a acontecer com falhas. Danos ao DNA podem fazer a célula entrar em senescência: parada da replicação e ativação de genes da inflamação.

Pulmões de pacientes com enfisema grave tem células alveolares com telômeros curtos, que também já foram observados, no mesmo tipo de paciente, nas células mononucleares do sangue periférico.<sup>28,29</sup>

## Conclusões

A susceptibilidade variável dos fumantes para desenvolver as lesões estruturais e alterações funcionais que caracterizam a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica não está ainda esclarecida. Não se consegue atualmente prever se um jovem fumante vai ou não ter a doença ao persistir, por anos, no hábito de fumar.

O conhecimento da fisiopatogenia da DPOC em detalhes pode permitir que sejam identificadas quais as características que favorecem o seu desenvolvimento.

A estrutura pulmonar, a eficiência da proteção contra agentes tóxicos inalados (defesa contra agentes oxidantes, vírus, bactérias) a intensidade do processo inflamatório desencadeado pela agressão pulmonar e a capacidade do

organismo de modular este processo, a propensão ao desenvolvimento de autoimunidade contra antígenos expostos pelo dano celular são fatores que parecem colaborar para que a doença aconteça e para determinar o destino do fumante ou do indivíduo exposto a outros agentes tóxicos inalatórios semelhantes.

## Referências Bibliográficas

1. Weibel ER. What makes a good lung? *Swiss Med Wkly*. 2009;139:375-86.
2. Schwardt JD, Gobran SR, Neufeld GR, Aukburg SJ, Scherer PW. Sensitivity of CO2 washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways. *Ann Biomed Eng*. 1991;19(6):679-97.
3. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO2 expirograms. *Ann Biomed Eng*. 1994;22(3):293-306.
4. Svartengren K, Philipson K, Svartengren M, Nerbrink O, Camner P. Clearance in smaller airways of inhaled 6-microm particles in subjects with immotile-cilia syndrome. *Exp Lung Res*. 1995;21(5):667-82.
5. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-59.
6. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-75.
7. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65.
8. Gonçalves JR, Pereira MC, De Cerqueira EMFP, Magro DO, Moreira MM, Paschoal IA. Severe obstructive disease: similarities and differences between smoker and non-smoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):13-8.
9. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:229-38.
10. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400-7.
11. Wedzicha JA. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000;55(8):631-2.
12. Pedley TJ, Schroter RC, Sudlow MF. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respir Physiol*. 1970;9(3):387-405.
13. Heyl KA, Klassert TE, Heinrich A, Müller MM, Klaile E, Dienemann H, Grünewald C, Bals R, Singer BB, Slevogt H. Dectin-1 is expressed in human lung and mediates the proinflammatory immune response to nontypeable *Haemophilus influenzae*. *MBio*. 2014 Aug 26;5(5):e01492-14.
14. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med*. 1989;321(14):924-8.
15. Janeway, Charles (2005). *Immunobiology*. (6th ed.). Garland Science. ISBN 0-443-07310-4.
16. Malhotra D, Portales-Casamar E, Singh A, Srivastava S, Arenillas D, Happel C, et al. Global mapping of binding sites for Nrf2 identifies novel targets in cell survival response through ChIP-Seq profiling and network analysis. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(17):5718-34.
17. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2749-55. Review. Erratum in: *J Clin Invest*. 2012;122(11):4300.
18. Cosio MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2445-54.
19. Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. Molecular pathogenesis of emphysema. *J Clin Invest*. 2008;118(2):394-402.

20. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest*. 2000;106(11):1311-9.
21. Tuder RM, Petrache I, Elias JA, Voelkel NF, Henson PM. Apoptosis and emphysema: the missing link. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28(5):551-4.
22. Tuder RM, Petrache I. Molecular multitasking in the airspace: alpha1-antitrypsin takes on thrombin and plasmin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(2):130-4.
23. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1967-76.
24. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J*. 2001;17(5):946-53.
25. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, Mitchell JD, Cosgrove GP, Brown KK, et al. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):590-6.
26. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):156-63.
27. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13(5):567-9.
28. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):886-93.
29. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):566-71.

# Diagnóstico e classificação da DPOC – Quais foram as últimas mudanças do GOLD?

## Diagnosis and classification of COPD - What were the latest GOLD changes?

Renata Ferrari<sup>1</sup> Letícia Borin Coneglian<sup>2</sup>, Irma Godoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Pós-doutorado; <sup>2</sup>Aluna do curso de graduação em medicina; <sup>3</sup>Médica Pneumologista, Professora Titular de Medicina. Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP - Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu, Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia.

### RESUMO

As definições e classificações da DPOC pelas diretrizes GOLD foram modificadas desde a primeira publicação em 2001. Foi realizada revisão dos documentos GOLD com o objetivo de apontar as alterações mais relevantes em relação ao diagnóstico e classificação da DPOC que tem implicações diretas no prognóstico e manejo dos pacientes. Os novos critérios para estadiamento da doença e as razões das modificações são apresentados.

Desde 2014, as atualizações do documento GOLD não apresentam modificações significativas e mantêm a mesma linha quanto ao diagnóstico e classificação de gravidade da doença de acordo com a avaliação dos sintomas e/ou falta de ar, classificação espirométrica, risco e gravidade das exacerbações. Mantém também a mesma classificação da gravidade de limitação do fluxo aéreo na DPOC baseada no  $VEF_1$  pós-broncodilatador.

A classificação GOLD multidimensional tem o objetivo de contemplar a alta variabilidade clínica na apresentação e progressão de pacientes com DPOC. Dispneia, frequência e gravidade da exacerbação e  $VEF_1$  são preditores de mau prognóstico, sendo atualmente, critérios de estadiamento. Entretanto, são necessários mais estudos para definir a utilidade do GOLD multidimensional na prática clínica principalmente no que se refere a vantagem da classificação multidimensional sobre a unidimensional na predição do prognóstico da DPOC.

**Palavras chaves:** DPOC, GOLD, estadiamento, prognóstico

### ABSTRACT

Definitions and classifications of COPD by the GOLD guidelines have changed since the first publication in 2001 of the GOLD document. A review was conducted in order to point out the most important changes in the diagnosis and classification of COPD that have direct implications in the prognosis and management of patients. The new criteria for staging the disease and the reasons for the modifications are presented.

Since 2014 update, the versions of the GOLD document showed no significant changes and kept the same line regarding the diagnosis and severity of disease based in assessment of symptoms and/or shortness of breath, spirometric classification, risk and severity of exacerbations. Also maintains the same classification criteria of airflow obstruction in COPD based on post-bronchodilator  $FEV_1$ .

The multidimensional GOLD classification intends to contemplate the high variability in the clinical presentation and progression of COPD patients. Dyspnea, frequency and severity of exacerbations and  $FEV_1$  are predictors of poor prognosis, currently being staging criteria. However, more studies are needed to define the usefulness of the multidimensional GOLD in the clinical practice mainly as regards the advantage of multidimensional versus the unidimensional criteria to predict the prognosis of COPD.

**Keywords:** COPD, GOLD, staging, prognosis

Irma Godoy  
Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Área de Pneumologia.  
Tel.: +55 14 3880-1177. Fax: +55 14 3882-2238  
irma@fmb.unesp.br

A Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) foi lançada no final dos anos 90 por grupo de profissionais experientes em Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em colaboração com o Instituto Nacional do Pulmão, Coração e Sangue (NLHBI) dos Estados Unidos e com a Organização Mundial de Saúde. A

versão inicial do documento GOLD foi escrita em 2001 pelo grupo de estudo.<sup>1</sup> A GOLD conta com corpo diretivo, comitês científico e de disseminação e líderes nacionais.

Na primeira diretriz GOLD publicada em 2001,<sup>2</sup> a DPOC foi definida como “doença caracterizada por limitação ao fluxo de aéreo, não totalmente reversível, geralmente progressiva e associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos”. O documento estabeleceu o conceito de doença inflamatória e chamou a atenção para o subdiagnóstico em fases iniciais. Reconheceu também que os sintomas característicos da DPOC como tosse, produção de expectoração e dispneia ao esforço, frequentemente precedem o desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo por muitos anos e contribuem na identificação dos indivíduos em risco de desenvolver DPOC. Os critérios para estadiamento da doença foram baseados em pontos de corte para os parâmetros da espirometria. O percentual de volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) pós-broncodilatador em relação aos valores previstos foi proposto para avaliar a gravidade da limitação do fluxo aéreo. A presença da relação  $VEF_1$ /capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 0,70 determinava a existência de obstrução ou redução do fluxo aéreo. A relação  $VEF_1$ /CVF é o requisito essencial para o diagnóstico da DPOC e globalmente esse critério é simples, independe de valores de referências e tem sido usado em numerosos estudos clínicos. Entretanto, o documento GOLD reconhece que a utilização do raio fixo do  $VEF_1$ /CVF para definir a presença da doença resulta em maior número de diagnósticos de DPOC em pacientes idosos e em subdiagnóstico, principalmente de doença leve, em paciente com idade < 45 anos comparado ao critério do Limite Inferior da Normalidade da  $VEF_1$ /CVF.<sup>6</sup>

Em 2001 a classificação da DPOC ficou como estabelecido no quadro 1.

Nos anos de 2003 a 2005,<sup>3,4,5</sup> houve pouca mudança na definição da doença de acordo com a GOLD. Os critérios espirométricos neste período sofreram pequenas alterações, os estádio IIA e IIB foram transformados em estádio II e III, doença moderada e grave, respectivamente e o estádio III passou a ser o estádio IV (Doença Muito Grave) com a mesma caracterização do estádio III anterior.

Nos anos de 2006 a 2010,<sup>6,7,8</sup> as diretrizes GOLD foram modificadas e a DPOC que foi definida como “doença prevenível e tratável com efeitos significativos extrapulmonares que podem contribuir para a gravidade dos pacientes de modo individual”. O componente pulmonar é caracterizado por limitação crônica do fluxo aéreo não totalmente reversível. O papel do tabagismo como fator de risco mais importante foi mantido; entretanto, a poluição do ar resultante da queima de madeira e outros combustíveis de biomassa também foram reconhecidos como fatores de risco adicionais para DPOC.

Os efeitos extrapulmonares foram incluídos porque agravam o quadro clínico do paciente e podem resultar em maior comprometimento da capacidade funcional e da qualidade de vida, intensificação da dispneia e aumento da mortalidade. Estas consequências dos efeitos extrapulmonares reforçam a necessidade de abordagem multidimensional que contemple todos os componentes da doença.<sup>9</sup> As manifestações mais reconhecidas incluem a presença do comprometimento cardiovascular concomitante, desnutrição envolvendo principalmente a perda e a disfunção dos músculos esqueléticos, osteoporose, anemia, aumento do refluxo gastroesofágico, depressão e ansiedade.<sup>10</sup>

**Quadro 1.** Critérios espirométricos pós-broncodilatador para estadiamento da DPOC (GOLD 2001) <sup>2</sup>

Estádios	Características
0: Em Risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• espirometria normal</li> <li>• sintomas (tosse, expectoração)</li> </ul>
I: DPOC Leve	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>VEF_1</math>/CVF &lt; 70%</li> <li>• <math>VEF_1 \geq 80\%</math> do previsto</li> <li>• com ou sem sintomas (tosse, expectoração)</li> </ul>
II: DPOC Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>VEF_1</math>/CVF &lt; 70%</li> <li>• <math>30\% \leq VEF_1 &lt; 80\%</math> do previsto (IIA: <math>50\% \leq VEF_1 &lt; 80\%</math> do previsto) (IIB: <math>30\% \leq VEF_1 &lt; 50\%</math> do previsto)</li> <li>• com ou sem sintomas (tosse, expectoração)</li> </ul>
III: DPOC Grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>VEF_1</math>/CVF &lt; 70%</li> <li>• <math>VEF_1 &lt; 30\%</math> do previsto ou <math>VEF_1 &lt; 50\%</math> do previsto adicionado de dificuldade respiratória ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita.</li> </ul>

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica;  $VEF_1$ : Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada.

**Quadro 2.** Escala de Dispneia *Modified Medical Research Council (MMRC)* <sup>12</sup>

Grau 1	Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
Grau 2	Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
Grau 3	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
Grau 4	Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
Grau 5	Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo.

Nesse período, foram considerados inadequados o uso dos termos “enfisema” e “bronquite crônica” utilizados nas definições GOLD anteriores porque de acordo com o documento o termo clínico “enfisema” descreve apenas uma das várias anormalidades estruturais apresentadas em pacientes com DPOC. A “bronquite crônica”, ou a presença de tosse e produção de expectoração por pelo menos 3 meses em cada um de dois anos consecutivos continua a ser um prazo clinicamente e epidemiologicamente útil; no entanto, não reflete o grande impacto da limitação do fluxo aéreo na morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC.

Em 2011,<sup>11</sup> a definição de DPOC permaneceu semelhante àquelas presente nos anos de 2006 a 2010,<sup>6, 7, 8</sup> segundo os documentos GOLD. Entretanto, neste ano o documento reconhece que exacerbações contribuem para a gravidade global da doença, por esse motivo, uma nova maneira de determinar a gravidade da DPOC foi estabelecida, levando em consideração os sintomas (dispneia crônica e evolutiva, tosse e produção de expectoração), a classificação espirométrica e o risco de exacerbações futuras baseado na história pregressa de exacerbações e na gravidade das mesmas.

Para avaliação dos sintomas foram propostos dois instrumentos, um deles foi a avaliação da intensidade de dispneia de acordo com questionário britânico modificado *Medical Research Council (MMRC)* e validado para a língua portuguesa por Kovelis et al.<sup>12</sup> (Quadro 2). Este

instrumento correlaciona-se bem com outras medidas do estado de saúde e prediz risco futuro de mortalidade. O MMRC é baseado nas atividades que desencadeiam a dispneia, com escala de cinco pontos. O paciente relata seu grau subjetivo de dispneia escolhendo um valor entre 1 e 5. Um número mais elevado indica maior sensação de dispneia. A dispneia causada pelo exercício é um dos sintomas básicos em pacientes com DPOC, que aparece na fase inicial da doença e afeta as atividades de vida diária.<sup>13</sup>

Outra possibilidade seria o teste de avaliação de DPOC (CAT) (Quadro 3), o qual fornece avaliação mais ampla da influência da DPOC na vida diária e bem-estar do paciente e correlaciona-se estreitamente com o estado saúde avaliado pelo *Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. O CAT é composto de oito itens, denominados tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o paciente escolhe apenas uma opção de resposta, cuja pontuação varia de zero a cinco. Os resultados variam de acordo com a faixa dos escores obtidos, classificados da seguinte forma em relação ao impacto clínico: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave.<sup>14</sup> Assim, no documento GOLD 2011<sup>11</sup>, os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com a Figura 1. Pontos de corte de MMRC  $\geq 2$  e/ou CAT  $\geq 10$  foram inicialmente estabelecidos pela GOLD como equivalentes na determinação de pacientes com

**Quadro 3:** Teste de avaliação de DPOC (CAT) - influência da DPOC na vida diária e bem-estar do paciente.

Como está sua DPOC (doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o teste de avaliação da DPOC (*COPD assessment Test™-CAT*):

Para cada item, assinalar com um (X) o quadrado que melhor o descreve presentemente:

Exemplo:

	(0) (X) (2) (3) (4) (5)		Pontuação
Estou muito feliz	(0) (X) (2) (3) (4) (5)	Estou muito triste	
Nunca tenho tosse	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tenho tosse o tempo todo	
Não tenho nenhum catarro (secreção no peito)	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	O meu peito está cheio de catarro	
Não sinto nenhuma pressão no peito	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sinto uma grande pressão no peito	
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sinto bastante falta de ar quando subo ou um andar de escada uma ladeira ou um andar de escada	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	
Sinto-me confiante para sair de casa,	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	
Durmo profundamente	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	
Tenho muita energia (disposição)	(0)(1) (2) (3) (4) (5)	Não tenho nenhuma energia (disposição)	

alta sintomatologia. O Grupo A representa os estádios iniciais da doença, englobam os pacientes de baixo risco e sintomas leves. O Grupo B merece atenção especial, uma vez que consiste em pacientes altamente sintomáticos com deterioração da função pulmonar menos acentuada. No Grupo C estão os pacientes de alto risco com sintomas leves. Este grupo de pacientes pode ser alvo para programas ativos de triagem. O Grupo D são os pacientes de alto risco e com sintomas graves, representando risco de mortalidade mais elevado, especialmente se a classificação é feita com base na frequência de exacerbações.

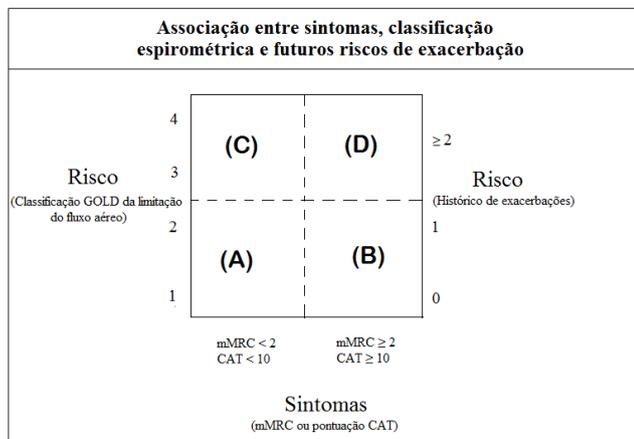


Fig. 1: Classificação GOLD 2011<sup>11</sup>. Escala de dispnea: Modified Medical Research Council (MMRC) e Teste de avaliação da DPOC: COPD Assessment Test (CAT)

Em 2014, segundo documento GOLD,<sup>15</sup> a definição de DPOC permanece semelhante à definição de 2011.<sup>11</sup> No entanto, a classificação da gravidade da doença foi modificada com base na análise de que pacientes com classificação GOLD 3 ou 4 apresentam risco aumentado de hospitalizações e mortalidade. Além de considerar os sintomas, a classificação espirométrica e risco de exacerbações analisados para a classificação segundo o documento GOLD de 2011,<sup>11</sup> em 2014 é adicionado como critério de classificação da gravidade da doença o número de hospitalizações por exacerbação de acordo com a Figura 2.

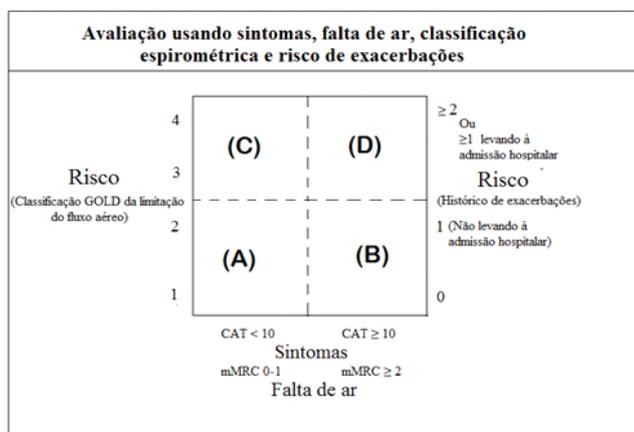


Fig. 2: Classificação GOLD 2014<sup>15</sup>. Escala de dispnea: Modified Medical Research Council (MMRC) e Teste de avaliação da DPOC: COPD Assessment Test (CAT)

Em ambos os documentos GOLD 2015 e 2016<sup>16,17</sup>, não houve modificações significativas na definição de DPOC referente à atualização lançada em 2014. Mantém a mesma linha no diagnóstico pela avaliação dos sintomas, falta de ar, classificação espirométrica e risco de exacerbações, como é visto na Figura 2. Mantém também a mesma classificação da gravidade de limitação do fluxo aéreo na DPOC baseada no VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador.

A variabilidade a longo prazo da classificação do GOLD corresponde fortemente com as mudanças nos escores CAT.<sup>18</sup> A classificação identifica os indivíduos em risco de exacerbações, embora a capacidade preditiva de mortalidade em adultos idosos com DPOC não seja satisfatória.<sup>19</sup> Infelizmente, a equivalência clínica entre indivíduos com poucos e muitos sintomas não é simples e eventuais ajustes na equivalência de sintomas e novos pontos de corte para avaliação dos sintomas de DPOC (por exemplo, escala MMRC ≥ 1 = pontuação CAT ≥ 10 e escala MMRC ≥ 2 pontuação = CAT ≥ 17), poderia discriminar melhor as categorias da classificação GOLD.<sup>20</sup>

A proposta da classificação GOLD multidimensional propõe inovações na abordagem do paciente com DPOC e indica direcionamento ao atendimento individualizado. A intensidade dos sintomas prediz a sobrevida e os sintomas podem ser melhorados por meio das terapias disponíveis.

A alta variabilidade clínica na apresentação e progressão de pacientes com DPOC dificulta e torna um desafio a acurácia da classificação dos pacientes assim como a determinação de seu valor prognóstico. Sensação de dispnea, frequência da exacerbação, e VEF<sub>1</sub> são fatores de risco bem conhecidos de mau prognóstico em pacientes com DPOC.<sup>21</sup> Apesar disso, alguns estudos demonstraram que a combinação destes três componentes que compõem a classificação multidimensional GOLD em ABCD não é diferente da classificação unidimensional para prever a longo prazo o prognóstico da DPOC, como hospitalização<sup>24</sup> e mortalidade.<sup>22-24</sup> É interessante que mesmo a nova classificação GOLD em A-B-C-D, a qual considera outros aspectos além da limitação do fluxo de ar, não reflete bem a predição de mortalidade.<sup>23,25,26</sup> Entretanto, a classificação de 2011 e a de 2013 foram capazes de prever futuras exacerbações quando comparadas com a classificação antiga.<sup>25, 26</sup> As taxas de exacerbações foram crescentes de A para D e as comorbidades foram mais prevalentes nos grupos B e D.<sup>27</sup> Outro estudo mostrou que chance de hospitalizar é 6 vezes maior no Grupo D em comparação com o Grupo A e dobra se comparados os grupos A e B.<sup>28</sup> Segundo os autores<sup>27,28</sup> o número de exacerbações é mais alto nos pacientes do grupo D categorizados com base no histórico de exacerbações se comparados aos pacientes com VEF<sub>1</sub> < 50% do previsto.

Enquanto a atualização GOLD faz recomendações de tratamento muito adequadas com base no novo sistema de classificação que parece ser superior ao estadiamento

unidimensional da doença, a utilidade da classificação GOLD multidimensional na prática clínica ainda não está clara. Portanto, pesquisas futuras com a nova classificação GOLD são necessárias para entender quais subgrupos mais se beneficiam das terapias disponíveis e também para confirmar o valor prognóstico da nova classificação. Neste sentido, a avaliação objetiva de sintomas é fundamental pois o controle deles é o desfecho mais importante do ponto de vista do paciente.

## Referências Bibliográficas

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. GOLD Web site. Disponível em: <<http://goldcopd.org/about-us/>>. Acesso em: agosto de 2016.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256-76.
- Fabbri LM, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J.* 2003; 22:1-2.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2004 Update: Workshop Report, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (Clean Copy). Disponível em: <<http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management-2004-3.html>>. Acesso em: jul. 2014.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop Report: 2005 Update, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (Clean Copy). Disponível em: <<http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management-2005.html>>. Acesso em: jul. 2014.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2006 Revision: GOLD Report, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Disponível em: <[http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD\\_WR\\_06.pdf](http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf)>. Acesso em: agosto de 2016.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:532-55.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2010 Update. Disponível em: <[http://www.goldcopd.it/gruppi\\_lavoro/2011/GOLDPOCKETGUIDE2010.pdf](http://www.goldcopd.it/gruppi_lavoro/2011/GOLDPOCKETGUIDE2010.pdf)>. Acesso em: jul. 2014.
- Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2006; 32:161-71.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1165-85.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187:347-65.
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2008; 34:1008-18.
- Roca & Rabinovich, 2003 Roca J, Rabinovich RA. Respiratory function during exercise. In: Saunders GJG, editor. *Respir Med.* 2003; 158-69.
- Silva GPF, Morano MTAP, Viana CMS, Magalhães CBA, Pereira EDB. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil *J Bras Pneumol.* 2013; 39(4):402-408.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2014 Update. Disponível em: <[http://www.farm.ucl.ac.be/Benin/2014/pharmacologie-speciale/6-systeme-respiratoire/GOLD\\_Pocket2014\\_Jan30.pdf](http://www.farm.ucl.ac.be/Benin/2014/pharmacologie-speciale/6-systeme-respiratoire/GOLD_Pocket2014_Jan30.pdf)>. Acesso em: agosto de 2016.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD 2015. Disponível em: <[www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD\\_Report\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Report_2015.pdf)>. Acesso em: agosto de 2016.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD 2016. Disponível em: <<http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>> Acesso em: jul. 2016.
- Casanova C, Marin J, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. COPD History Assessment In Spain (CHAIN) Cohort. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res.* 2014; 15:3.
- Chen CZ, Ou CY, Yu CH, Yang SC, Chang HY, Hsiue TR. Comparison of global initiative for chronic obstructive pulmonary disease 2013 classification and body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exacerbations index in predicting mortality and exacerbations in elderly adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:244–250.
- Koblizek V, Novotna B, Zbozinkova Z, Hejduk K. Diagnosing COPD: advances in training and practice – a systematic review. *Adv Med Educ Pract.* 2016;7:219-31.
- Dolan S and Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 149–152.
- Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, Gulsvik A, Eagan T, Bakke P. Comparison of 2011 and 2007 global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 51–59.
- Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Distribution and prognostic validity of the new global initiative for chronic obstructive lung disease grading classification. *Chest.* 2013; 143: 694–702.
- Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the hunt Study, Norway. *Thorax.* 2013; 68: 914–921.
- Lange P, Marott J, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186:975–981.
- Goossens LMA, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med.* 2014; 14:163
- Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1391-1401.
- Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, Lee AJ, Hardwell A, McGarvey L. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J.* 2014; 43: 993-1002.

# Avaliação da pequena via aérea: qual a utilidade?

## Evaluating small airways: what is it for?

Fernando M. F. Didier Neto<sup>1</sup>, João Marcos Salge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisão de Pneumologia – Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### RESUMO

As vias aéreas com diâmetro da luz menor que 2mm impactam pouco na resistência do pulmão saudável porém em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é aí que se dá o principal componente resistivo, representando uma “zona silenciosa” onde o distúrbio progride muitas vezes sem ser notado. Há evidências de subdiagnóstico significativo de DPOC pela espirometria segundo os critérios do GOLD. Vários estudos vieram aumentar o entendimento das pequenas vias aéreas (PVA) e constituem a base desta revisão. A progressão da DPOC é associada a acúmulo de exsudato inflamatório no lúmen e infiltração da parede bronquiolar. Tais alterações estão associadas a reparo e remodelamento que espessa a parede dessas PVA. Testes de função pulmonar utilizados para avaliar a patologia das PVA podem ser divididos nos que medem fluxo, aprisionamento aéreo, resistência, heterogeneidade de distribuição de ventilação e fechamento de via aérea. Os principais são pletismografia, oscilometria, *washout* de gás inerte e tomografia. Eles têm boa correlação com a clínica e a patologia da doença de PVA, além de se correlacionarem com o tratamento. A disseminação das diversas técnicas facilitará ainda mais o estudo de uma região pulmonar dificilmente acessível e de abordagem ainda predominante em protocolos de pesquisa.

**Palavras-chave:** DPOC, enfisema, bronquite, pletismografia, oscilometria.

### ABSTRACT

The airways which have diameter less than 2mm impact slightly on a healthy lung resistance, but in chronic obstructive lung disease (COPD) patients it is there where happens the main resistive component, representing a “silent zone” where disease marches overlooked. There is evidence of significant underdiagnosis of COPD by spirometry according to GOLD criteria. Several studies came to raise the understanding of small airways and form the foundation of this review. COPD progression is associated to accumulation of inflammatory exudate in the lumen and bronchiolar wall infiltration. These changes are associated to repair and remodeling which thickens the small airways walls. Pulmonary function tests used to evaluate small airways pathology can be divided in those that measures flow, air trapping, resistance, heterogeneity of ventilation distribution and airway closure. The main are plethysmography, oscillometry, inert gas washout and tomography. These have good clinical and pathological correlation of small airway disease and correlates with treatment response too. The widespread of the diverse techniques will ease even more the study of a hardly accessible pulmonary region with an predominant approach inside research protocols.

**Keywords:** COPD, emphysema, bronchitis, plethysmography, oscillometry

O tabagismo é associado à obstrução ao fluxo aéreo, sendo esta influenciada tanto pela resistência das vias aéreas quanto pela redução do recolhimento elástico decorrente de enfisema pulmonar. Há

classicamente a queda progressiva do volume expirado no primeiro segundo (VEF1) e da sua relação com a capacidade vital (VEF1/CV) à espirometria.<sup>1,2</sup>

As vias aéreas com diâmetro da luz menor que 2mm impactam pouco na resistência do pulmão saudável porém em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é onde se dá o principal componente resistivo, representando uma “zona silenciosa” em que o distúrbio progride muitas vezes sem ser notado.<sup>3,4,5</sup>

Em um artigo de bastante repercussão em 2016,

Fernando M. F. Didier Neto  
Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar  
São Paulo - SP. Tel. 11 2661-5000  
fdidier@gmail.com

Woodruff e cols constataram mais sintomas, limitação de atividade e exacerbações em 50% dos ex-tabagistas que tinham espirometria incompatível com DPOC pelos critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), expondo assim a fragilidade de tais critérios<sup>6</sup>.

A percepção da existência de dano pulmonar em expostos ao tabaco antes do surgimento de alterações às provas de função pulmonar habituais vem ganhando espaço. Assim tem havido maior dedicação para ampliação do entendimento e maior correlação clínica da doença das pequenas vias aéreas (PVA) no contexto das diversas doenças obstrutivas. Nesta revisão abordaremos tal impacto na DPOC.

## Fisiopatologia

Considerando que existem 23 gerações de ramificações brônquicas até o alvéolo, as PVA são caracterizadas por volta da 8ª geração, têm luz com menos de 2mm de diâmetro e comportam 98,8% do volume pulmonar.<sup>7</sup>

Foi o estudo clássico de Hogg et al que caracterizou anormalidades nas PVA em DPOC. Nesse estudo, o aumento da resistência periférica foi relacionado a plugues mucosos, estreitamento e obliteração de vias aéreas<sup>3</sup>

Um maior detalhamento dessas alterações aconteceu quando o mesmo grupo em 2004 examinou amostras de pulmões ressecados em 159 cirurgias redutoras. Obteve-se correlação do grau de acometimento histológico das vias aéreas com a classificação GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Dessa forma pode-se concluir que a progressão da DPOC foi associada a

acúmulo de exsudato inflamatório no lúmen e infiltração da parede bronquiolar por células que formam folículos linfoides. Tais alterações estão associadas a reparo e remodelamento que espessa a parede dessas PVA.<sup>8,9</sup>

Quando comparados a não-fumantes, os portadores de DPOC têm mais inflamação por neutrófilos, linfócitos T CD8, maior expressão de NF-kB p65 e menor expressão da enzima HDAC2 (histona-deacetilase2). A expressão de NF-kB p65 é maior nas maiores vias aéreas onde é correlacionada a maior número de macrófagos. A expressão HDAC2 é reduzida nas PVA, o que sugere que ela pode estar envolvida no desenvolvimento de bronquiolite na DPOC e que há uma heterogeneidade inflamatória nas diferentes gerações brônquicas.<sup>10</sup>

## Métodos Diagnósticos

Boa parte dos métodos de avaliação das PVA tem sido restritos a pesquisa, porém têm se mostrado animadores especialmente nos casos iniciais com espirometria normal.

Testes de função pulmonar que são usados para avaliar a patologia das PVA podem ser divididos nos que medem fluxo, aprisionamento aéreo, resistência, heterogeneidade de distribuição de ventilação e fechamento de via aérea (Tabela 1).

Hoje em dia ainda há valorização do FEF25-75% como preditor de doença de pequena via aérea por expressar a porção intermediária de fluxos, seguindo o esvaziamento alveolar. Entretanto, há baixa reprodutibilidade dessa medida quando não ajustada pela capacidade vital forçada (CVF). Outras desvantagens são a sensibilidade, já que

Testes	Principais Medidas	Prós	Contras
Espirometria	VEF1, FEF <sub>25-75%</sub> , VEF1/CVF, VEF3/CVF, VEF1/CVL	Muito disponível, reprodutível, critérios padronizados, baixo custo	Baixa sensibilidade em casos iniciais Esforço dependente Inespecífica para alteração de pequenas vias aéreas
Pletismografia	RV, RV/TLC resistência de vias aéreas	Reprodutível, sensível a alterações precoces	Inespecífica para alteração de pequenas vias aéreas Esforço-dependente Maior tempo de exame Não amplamente disponível
Oscilometria	Z, R <sub>rs</sub> , X <sub>rs</sub>	Fácil execução Esforço-independente Reprodutível	Não amplamente disponível Interferência de deglutição de artefato de vias aéreas superiores
Washout de gás inerte	Capacidade e volume de fechamento. S <sub>III</sub> , S <sub>acin</sub> , S <sub>cond</sub> , LCI	Sensível a alteração precoce Distingue via aérea proximal de distal	Difícil realização Restrito a ambientes de pesquisa
TCAR	Avaliação de alterações das vias aéreas e de aprisionamento aéreo (MLDE/I)	Amplamente disponível Rápido e fácil de executar	Não visualiza pequenas vias aéreas diretamente Requer software especializado Medidas não-padronizadas Radiação

**Tabela 1.** VEF1 = volume expiratório forçado no 1s; VEF3 = volume expiratório forçado no 3s; CVF = capacidade vital forçada; Rrs = resistência do sistema respiratório; Xrs = resistência do sistema respiratório; Z = impedância; CVL = capacidade vital lenta; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; FEF25-75 = fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital; Sacin = DCDI contribution to SnIII; Scond = CDI contribution to SnIII; SIII = slope da fase III; LCI = lung clearance index; MLDE/I = densidade média pulmonar entre inspiração e expiração. TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.

frequentemente não há redução do FEF25-75% se a relação VEF1/CVF estiver acima de 0,75, a baixa correlação com aprisionamento aéreo e com alterações histológicas.<sup>11,12,13</sup>

A American Thoracic Society não aprova o uso desta medida para determinar doença de pequena via aérea<sup>14</sup>.

A medida de volumes pulmonares por pletismografia pode constatar aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar com boa sensibilidade. O aumento do volume residual (VR) e da sua relação com a capacidade pulmonar total (VR/CPT) é importante achado e pode estar presente antes da alteração espirométrica. O VR também se correlaciona com o grau de inflamação das PVA na DPOC<sup>15</sup>.

A medida de resistência de vias aéreas (Raw) também pode ser realizada na cabine de pletismografia. É mais um parâmetro de maior sensibilidade, porém não é específico de PVA, o que limita sua aplicação.

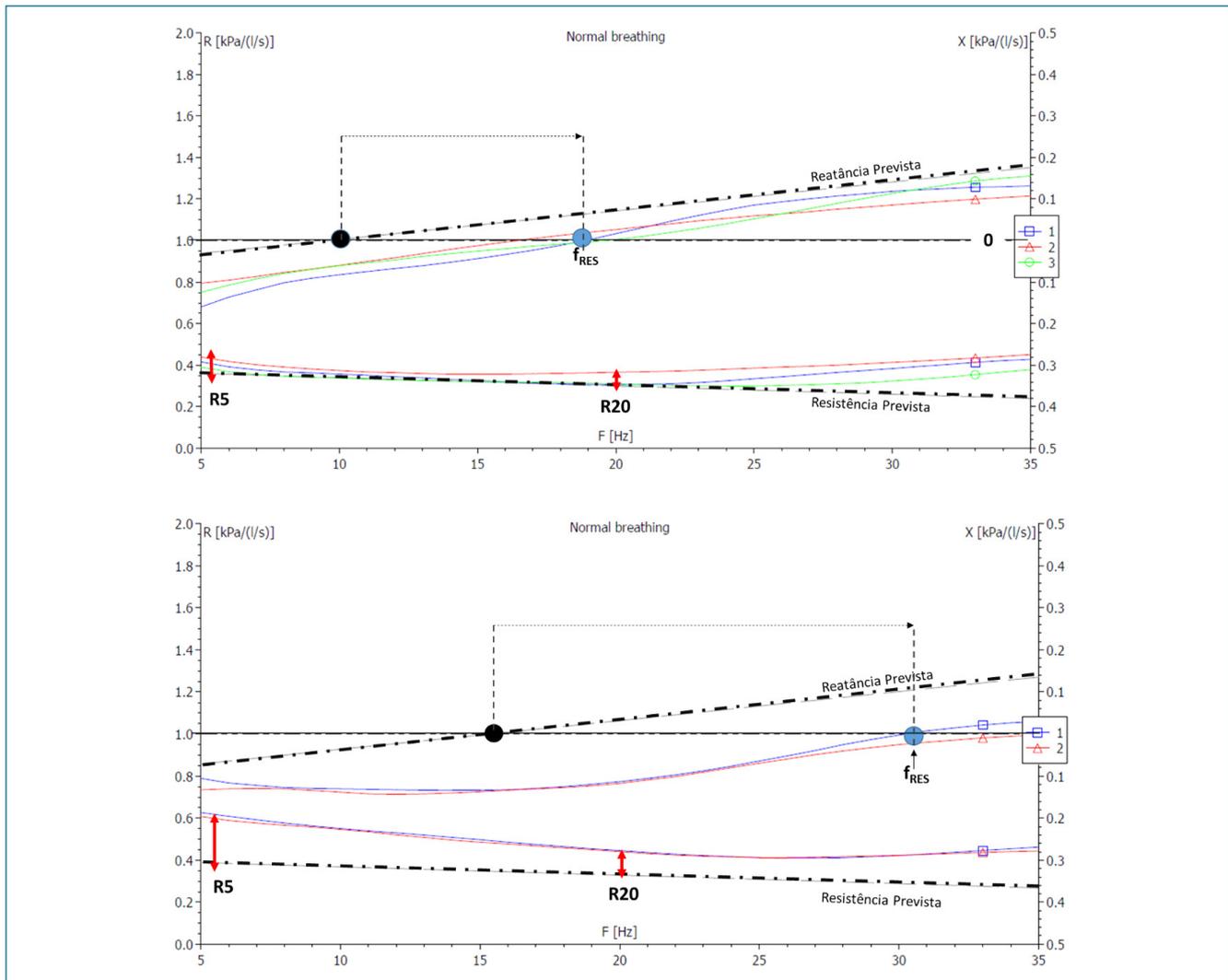
A oscilometria de impulso (IOS) aplica variações de pressão oscilatória na forma de ondas sonoras no sistema respiratório com o intuito de determinar suas propriedades mecânicas. As frequências utilizadas variam entre 3 e 30Hz

e são sobrepostas à ventilação corrente.

Os principais dados obtidos são a impedância (Z), resistência ( $R_{rs}$ ) e reatância ( $X_{rs}$ ).  $R_{rs}$  independe da frequência em saudáveis. A baixas frequências,  $X_{rs}$  é negativa e representa amplamente as forças elásticas do pulmão. A altas frequências,  $X_{rs}$  é positiva e determinada pela inércia resultante da aceleração do fluxo aéreo. No momento em que a elastância e a inércia são iguais e opostas,  $X_{rs}$  é zero, correspondendo à frequência de ressonância ( $f_{res}$ ), que ocorre entre 8 e 12Hz em saudáveis.<sup>16</sup>

Sinais de alta frequência (>15Hz) são absorvidos pelo sistema respiratório antes de chegar às PVA e assim refletem a contribuição das grandes vias. Frequências em torno de 5Hz penetram profundamente nas vias aéreas, representando todo o pulmão. A contribuição das PVA pode, portanto, ser inferida pela diferença entre resistência a 5Hz e 20Hz (R5-20) que, no entanto, não guarda determinação anatômica precisamente definida por este método.<sup>17</sup> (Fig.1).

Enquanto a  $R_{rs}$  eleva-se nos estágios iniciais da DPOC,



**Fig.1: Técnica de Oscilações Forçadas.** Em cada um dos painéis, as curvas coloridas representam os resultados obtidos de Resistência e Reatância em medidas de um mesmo indivíduo. **A)** Paciente com obstrução leve, com curva de resistência próxima à referência prevista, pequena diferença R5-R20 (setas vermelhas). **B)** Portador de obstrução grave, com aumento mais expressivo dos valores de resistência, sobretudo nas baixas frequências (sugerindo mecanismo associado à obstrução de pequenas vias aéreas) e grande aumento da frequência de ressonância ( $f_{RES}$ )

a  $X_{rs}$  correlaciona-se melhor com a gravidade da doença e está mais relacionada a medidas de hiperinsuflação.<sup>18, 19</sup> Já a  $R_{5-20}$  tem correlação significativa com o grau de dispneia.<sup>20</sup>

A utilidade da oscilometria na avaliação das PVA é alta e traz benefícios como uma cooperação simplificada e a redução do efeito de fechamento expiratório.

O washout de nitrogênio de respiração única (SBN2W) permite distinguir a heterogeneidade de distribuição da ventilação entre vias aéreas proximais e periféricas. A distribuição do gás nos pulmões é analisada pela mudança da concentração do  $N_2$  na fase expiratória de uma manobra de capacidade vital após inspiração única de  $O_2$  a 100%. O oxigênio inspirado se distribui de maneira heterogênea, preenchendo predominantemente as unidades alveolares menos insufladas (bases pulmonares) e ventiladas por vias aéreas menos obstruídas por doença, que terão, portanto, menores concentrações de  $N_2$  residente nos alvéolos.

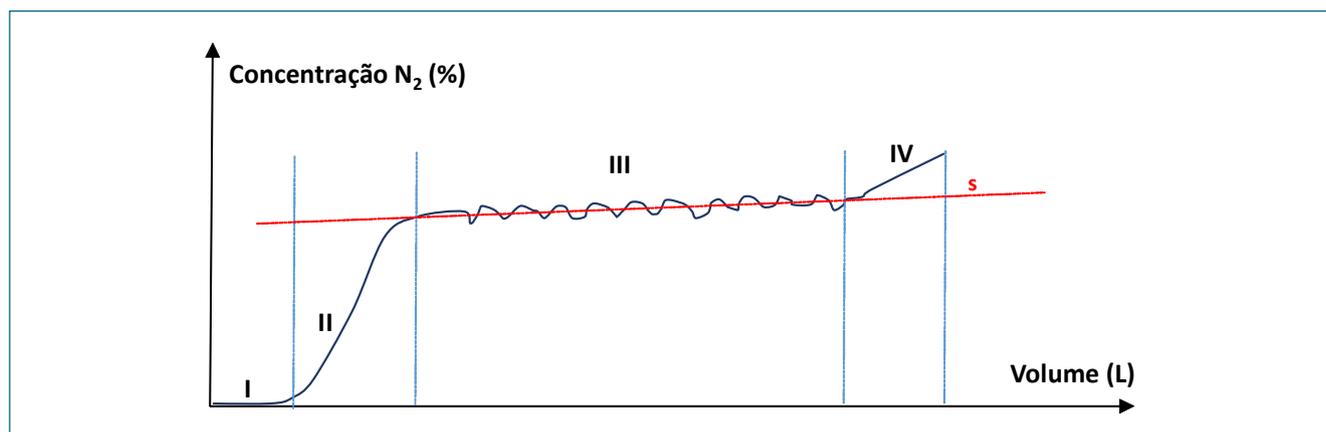
Na fase I da curva expiratória a concentração de nitrogênio é próxima de 0%, representando o espaço-morto anatômico preenchido pelo oxigênio puro inspirado. Durante a fase II há uma acentuada elevação do  $N_2$  exalado quando o ar do espaço-morto se junta ao gás alveolar. A fase III representa o gás alveolar livre de espaço morto e a concentração de  $N_2$  exalada é resultante da mistura de diferentes unidades alveolares, permanecendo em forma de platô. Na fase IV há um novo grande aumento no  $N_2$  exalado, refletindo contribuição tardia das áreas menos ventiladas (que receberam menos oxigênio e ficaram com concentrações mais elevadas de  $N_2$  residente). Este ponto de inflexão marca também o colapso gravidade-dependente, conhecido como volume de fechamento (CV). CV somado ao VR compõem a capacidade de fechamento (CC). Normalmente as PVA fecham em volume próximo ao VR, porém a disfunção pode trazer fechamento prematuro aumentando CV e aprisionamento aéreo. Análise da

inclinação da fase III ( $S_{III}$ ) fornece informação sobre a heterogeneidade de ventilação. As unidades pulmonares afetadas por doenças obstrutivas não farão grande mistura com o oxigênio inspirado e exalarão nitrogênio mais puro lentamente, gerando assim aumento no  $S_{III}$ .<sup>21</sup> (Fig.2)

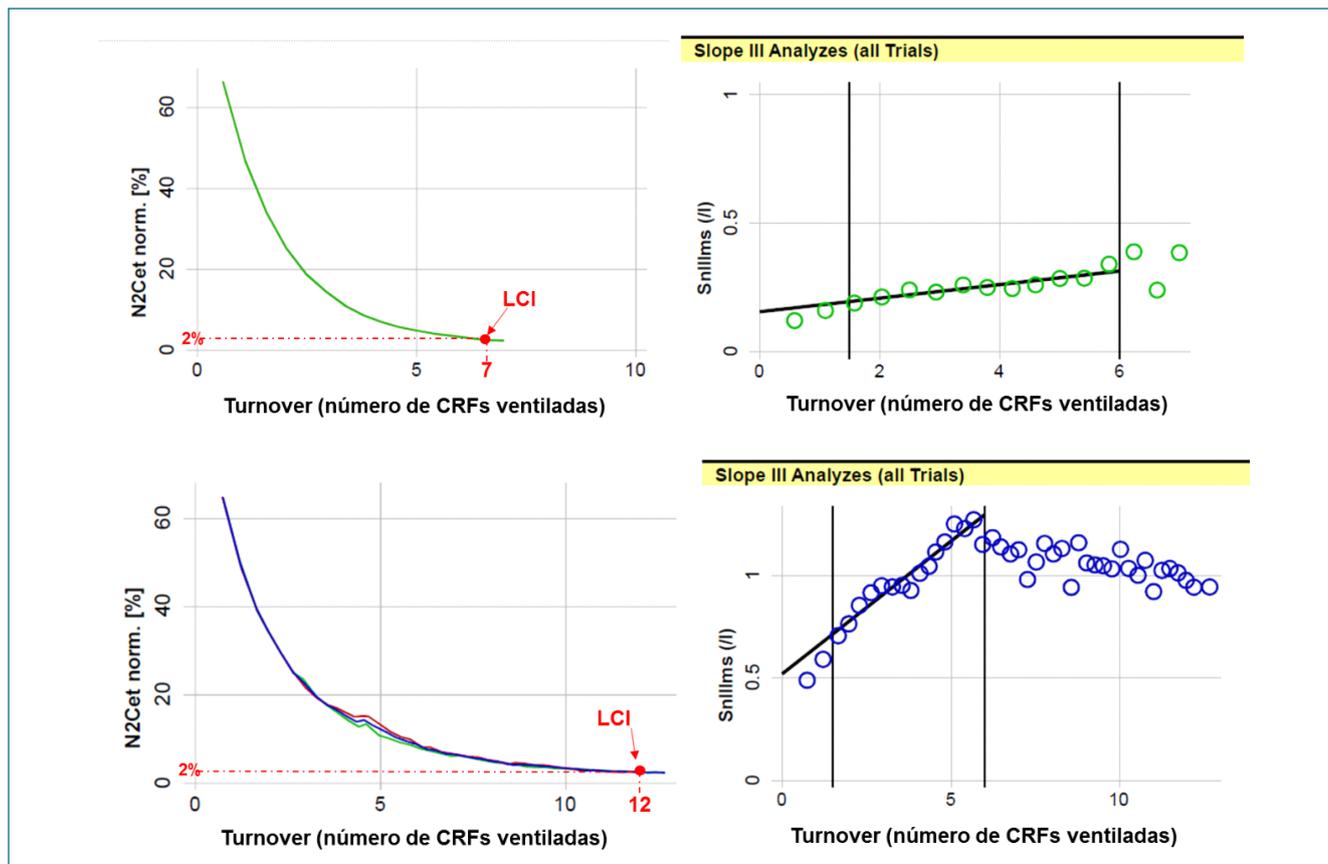
Já foi comprovado há muitos anos a correlação entre o aumento da CV ou CC com aprisionamento aéreo devido a estreitamento ou fechamento de PVA<sup>22</sup>, entretanto o SBN2W não é consagrado para uso em avaliação das PVA em DPOC, tendo obtido mais resultados em asmáticos.

Já o washout de  $N_2$  de múltiplas respirações (MBN2W) envolve inalação de  $O_2$  a 100% para lavar o nitrogênio das vias aéreas na ventilação corrente de maneira bastante reprodutível. As concentrações e inclinações do  $N_2$  exalado respiração-a-respiração permitem identificação da heterogeneidade ventilatória, distinguindo a contribuição das vias aéreas proximais, das distais e acinares. O método também pode prever alterações de PVA em tabagistas mesmo antes da alteração espirométrica, sendo mais útil e preciso na DPOC.<sup>23</sup> Uma das suas principais variáveis é o LCI (lung clearance index) que representa a quantidade de CRF ventiladas necessárias para lavar o  $N_2$  até 1/40 da sua concentração original. Os índices de heterogeneidade dependente de convecção (CDI ou  $S_{cond}$ ) e de difusão-convecção (DCDI ou  $S_{acin}$ ) são capazes de localizar o nível anatômico da doença que resulta na heterogeneidade. (Fig.3)

Verbanck et al.<sup>23</sup> estudaram o impacto da doença de PVA em 87 ex-tabagistas assintomáticos com antecedente de pelo menos 10 maços-ano mas sem alteração espirométrica e compararam com 16 tabagistas ativos. Enquanto os parâmetros de função pulmonar (espirometria e pletismografia) não se alteraram nos indivíduos que cessaram,  $S_{cond}$  aumentou 30% na primeira semana e 42% em um ano, sem alterações significativas do compartimento acinar ( $S_{acin}$ ). Tais dados sugerem que



**Fig. 2 . Lavagem de  $N_2$  em respiração única. Fase I:** saída de  $O_2$  puro do espaço morto. **Fase II:** mistura do gás do espaço morto e gás alveolar, com contribuição crescente do último, portanto com aumento progressivo da concentração de  $N_2$ . **Fase III:** Platô alveolar, que representa concentração média do  $N_2$  no gás alveolar; a inclinação da curva  $s$  (pontilhada) está associada à heterogeneidade de distribuição da ventilação. **Fase IV:** incremento da concentração exalada de  $N_2$ , que indica contribuição preferencial das unidades alveolares mais superiores; a transição de fase III-IV é um marcador da ocorrência de fechamento das vias aéreas das porções mais basais e ocorre em volumes pulmonares mais altos nas doenças obstrutivas das pequenas vias aéreas.



**Fig. 3. Washout N2 em Múltiplas Respirações (MBN2W):** Curvas de decaimento das concentrações de N2 exalado conforme a progressão da respiração corrente de O2 100% e a consequente lavagem de N2 do gás alveolar (gráficos à esquerda dos painéis A e B) e comportamento do slope da fase III em função do número de turnovers (gráficos à direita nos painéis A e B). **Painel A:** paciente com obstrução leve das vias aéreas, com Lung Clear Index (LCI)=7 e pequeno incremento do Slope III. **Painel B:** paciente com obstrução grave das vias aéreas, com LCI=12 e incremento acentuado do Slope III, indicando grande heterogeneidade da distribuição da ventilação.

aqueles com doença de PVA que interrompem o tabagismo apresentam melhora importante da disfunção não detectada pelos testes de função pulmonar convencionais.

Tanto IOS quanto MBN2W podem ser utilizados não apenas para avaliar anormalidades nas PVA mas também monitorar efeitos de intervenções ou tratamentos farmacológicos.<sup>24</sup>

A radiologia torácica tem ganho crescente interesse na abordagem das PVA em asma e DPOC. A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) é o principal método utilizado, apesar de só poder visualizar aspectos indiretos decorrentes das alterações mais distais, pois só consegue caracterizar vias aéreas de no mínimo 1-2mm de diâmetro. Sua utilidade é expandida com o poder de avaliar resposta a intervenção medicamentosa. A reexposição prolongada a radiação limita a TCAR para seguimento, porém isso vem sendo atenuado com protocolos de baixa dose.<sup>25</sup>

1508 pacientes da coorte do COPDgene foram estudados com TCAR para correlação da doença de PVA e declínio de VEF1. O estudo utilizou um protocolo radiológico que parecia imagens em inspiração e expiração para caracterizar aprisionamento aéreo e inclusive diferenciar um aprisionamento decorrente de enfisema ou não. Houve boa correlação dos achados da TCAR sugestivos de doença

de PVA com o subsequente declínio do VEF1, tendo sido mais evidente no estágio leve a moderado.<sup>26</sup> Portanto, em mais um estudo foi possível concluir que havia doença silenciosa antes mesmo da alteração espirométrica.

A incipiente experiência com uso de ressonância magnética com hélio e xenônio hiperpolarizados ainda não provê benefício na prática diária devido à restrição do método a alguns poucos centros. Porém, o mapeamento da heterogeneidade ventilação-perfusão detalhado deve atrair os grandes centros para maior disseminação do método em pesquisas científicas.

O uso de biomarcadores também foi sugerido para caracterizar o envolvimento das PVA, em particular as proteínas das células Clara de 16kDa (CC-16) que são majoritariamente produzidas nos bronquíolos terminais. Essas moléculas têm papel imuno-regulatório e anti-inflamatório na imunidade inata podendo ser preditores de dano epitelial e servir como um sensível indicador de disfunção celular não-ciliada.<sup>27</sup>

A aplicabilidade da medida NO exalado na DPOC e da pesquisa de células inflamatórias no escarro induzido ainda é discutível.<sup>28</sup> O NO exalado parece ter papel mais associado a status inflamatório.

Em outro estudo, 26 pacientes com DPOC foram avaliados com oscilometria, SBN2W e TCAR além de

espirometria e pletismografia. Os resultados obtidos mostraram que o grau de obstrução e a gravidade da doença foram significativamente previstos pela extensão do enfisema e pelos parâmetros de avaliação das PVA, como a relação CV/VC e limitação ao fluxo expiratório.<sup>29</sup>

Em seguida, Hogg et al também trouxeram novos dados baseados em imagens de microtomografia (micro-CT) e ressonância para comprovar a hipótese de que a obstrução e a redução do número de bronquíolos terminais contribui para o rápido declínio do VEF1 e deterioração da DPOC. Foi mostrado que não só a obstrução mas o colapso total e desaparecimento de tais bronquíolos precede a destruição enfisematosa estando mais presente nos estágios precoces da DPOC.<sup>30</sup>

## Conclusão

Ainda há dificuldade em determinar desfechos de maior impacto como mortalidade atribuível às doenças de PVA devido à limitação de estudos e complexidade técnica de abordagem dessas estruturas. Por outro lado, os estudos farmacológicos, frutos de estudos fisiológicos, já mostram sinais positivos para drogas inalatórias de partículas ultrafinas projetados para atingir as vias aéreas mais distais.<sup>31</sup>

A disseminação das modernas, precisas e seguras técnicas acima descritas facilitará ainda mais o estudo de uma região pulmonar dificilmente acessível e de abordagem ainda predominante em protocolos de pesquisa. Todavia, da mesma forma que ocorreu com a espirometria, a facilidade do manejo e o custo dos equipamentos tendem a melhorar e assim promoverem uma maior aplicabilidade clínica diária.

## Referências Bibliográficas

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-1648.
2. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22: 95-108
3. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *The New England journal of medicine* 1968; 278: 1355-1360.
4. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1985; 1992 72: 1016- 1023.
5. Mead J. The lung's "quiet zone". *The New England journal of medicine* 1970; 282: 1318-1319.
6. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374;19.
7. Weibel ER. *Morphometry of the Human Lung*. New York: Academic, 1963
8. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709-721.
9. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2645-53.
10. Isajevs S, Taivans I, Svirina D, et al. Patterns of inflammatory responses in large and small airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 81:362-371.
11. Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry. fev1 vs. fev25-75 percent. *Chest J*. 1983; 84: 473-4.
12. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro, M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008; 104: 394-403.
13. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1046-50.
14. Becklake, M., Crapo, R., Buist, S., Burrows, B., Clausen, J., Coates, A. et al. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
15. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 105-10
16. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003; 22: 1026-41.
17. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 148: 179-94
18. Di Mango AMGT, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Respir Med*. 2006; 100: 399-410
19. Kolsum U, Borriil Z, Roy K, Starkey C, Vestbo J, Houghton C, et al. Impulse oscillometry in COPD: identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes. *Respir Med*. 2009; 103: 136-43.
20. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PMA. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 510-6.
21. McNulty W; Usmani, OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Resp J* 2014, 1: 25898
22. Al-Bazzaz, F. Single-breath nitrogen washout: effects of alterations of lung volumes and elastic recoil. *Chest* 1979; 76: 83-88.
23. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Meysman M, Vincken W. Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:853-857
24. Borriil ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, Vessey SR, Faiferman I, Langley SJ et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:244-252.
25. Lutey BA, Conradi SH, Atkinson JJ, Zheng J, Schechtman KB, Senior RM et al. Accurate measurement of small airways on low-dose thoracic CT scans in smokers. *Chest*. 2013 May;143(5):1321-9.
26. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between functional small airways disease and FEV1 decline in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jul 15; 194(2):178-84.
27. Bernard, A., Marchandise, F., Depelchin, S., Lauwerys, R., Sibille, Y. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage of healthy subjects and patients with pulmonary diseases. *Eur Respir J* 1992; 5: 1231-1238.
28. Brindicci, C., Ito, K., Resta, O., Pride, N., Barnes, P., Kharitonov, S. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 52-59.
29. Timmins SC, Diba C, Farrow CE, Schoeffel RE, Berend N, Salome CM, The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest*. 2012 Aug;142(2):312-9.
30. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest*. 2013 May; 143(5):1436-43.

31. John M, Bosse S, Oltmanns U, et al. Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99:1418–1424

# FENÓTIPOS NA DPOC

## Phenotypes in COPD

Rodrigo Athanzio<sup>1</sup>, Alberto Cukier<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup> Diretor Técnico da Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Livre Docente em Pneumologia pela Universidade de São Paulo

### RESUMO

Por se tratar de uma enfermidade heterogênea e complexa, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) dificilmente consegue ser totalmente compreendida e categorizada através de uma única definição. O conceito de fenótipo engloba uma combinação de atributos de uma doença que descrevem diferenças entre indivíduos e que se relacionam a desfechos clínicos representativos (sintomas, exacerbações, resposta a tratamento, velocidade de progressão ou morte). Desta forma, peculiaridades importantes como as apresentadas ao longo da revisão, enfatizam subgrupos de pacientes, tais como exacerbador frequente e sobreposição com asma, com características semelhantes e que podem servir de alvo de intervenção para um manejo personalizado na DPOC.

**Palavras-chave:** DPOC, fenótipo, obstrução ao fluxo aéreo

### ABSTRACT

Because it is a heterogeneous and complex disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can hardly be fully understood and categorized through a single definition. The phenotype concept encompasses a combination of attributes of a disease which describe differences between individuals and that relate to representative clinical outcomes (symptoms, exacerbations, response to treatment rate of progression or death). Thus, important peculiarities as presented throughout the review, emphasize subgroups of patients, such as frequent exacerbators and asthma overlap syndrome, with similar characteristics and which can serve as intervention target for a customized management in COPD.

**Keywords:** COPD, phenotype, airway obstruction

### Definição DPOC

Até o início dos anos 50, os termos “asma”, “bronquite crônica” e “enfisema” eram utilizados aleatoriamente, para indicar diversos estados mórbidos pulmonares com diferentes aspectos clínicos, características patológicas e prognóstico. Em 1959, pesquisadores britânicos publicaram um consenso sobre termos a serem aplicados a enfermidades ou situações aparentemente semelhantes, porém com manifestações heterogêneas. Enfisema foi definido como um termo anatômico e classificado por características e extensão histopatológicas. Do ponto

de vista clínico, chamou-se de asma a doença pulmonar obstrutiva intermitente ou reversível, para diferenciá-la da outra forma de manifestação, irreversível ou persistente.

O termo doença pulmonar obstrutiva crônica foi proposto em 1966 por Burrows e cols.<sup>2</sup> na tentativa de conciliar o que os americanos denominavam enfisema e os britânicos, bronquite crônica. Em 1968, Hogg e cols.<sup>3</sup> sugeriram que a limitação crônica desses pacientes decorria da obstrução das vias aéreas periféricas, de diâmetro inferior a 2 mm, criando o conceito de doença de pequenas vias aéreas.

Do ponto de vista clínico, caracterizavam-se os pacientes em dois polos, os sopradores róseos (*pink puffer*), tipo A, enfisematosos e os inchados azuis (*blue bloater*), tipo B, bronquíticos crônicos.<sup>4</sup>

A iniciativa global para o manejo da DPOC (GOLD) é uma ação internacional, conduzida em colaboração com a Organização Mundial da Saúde, instituída no início do século<sup>5</sup>. A primeira diretriz GOLD foi publicada em 2001,

Rodrigo Athanzio  
Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - 5º andar  
(Pneumologia), CEP: 05403-900 - São Paulo - SP  
rathanazio@yahoo.com.br

sendo revisada periodicamente. As definições de DPOC da primeira edição, da primeira revisão extensa (2006) e a atual (Tabela 1), refletem o evoluir do conhecimento no período.

**Tabela 1.** Evolução da definição de doença pulmonar obstrutiva crônica, segundo a diretriz GOLD <sup>5</sup>

<b>2001</b>	A DPOC é uma enfermidade caracterizada pela limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a gases ou partículas nocivas.
<b>2006</b>	A DPOC é uma doença prevenível e tratável com efeitos extrapulmonares significantes que podem contribuir para a gravidade em pacientes individuais. Seu componente pulmonar é caracterizado por limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a gases ou partículas nocivas
<b>2014</b>	A DPOC, uma doença comum, prevenível e tratável, é caracterizada pela limitação persistente ao fluxo aéreo que é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória crônica das vias aéreas e do pulmão a gases ou partículas nocivas. Exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade em pacientes individuais.

A limitação ao fluxo aéreo era o principal foco na definição de 2001. Como consequência, a classificação era baseada no comportamento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Em 2006, passou-se a reconhecer a importância das manifestações extrapulmonares. Mais recentemente, incorporou-se à definição a ocorrência de exacerbações como marcadores.

## Definindo um Fenótipo

As definições expressas na tabela 2 exemplificam algumas diferenças conceituais sobre o que representam fenótipos.

**Tabela 2.** Diferentes utilizações do termo “fenótipo”.

- Definição original: caracterizar diferentes “tipos” de organismos, distinguíveis por suas características observáveis como formato, estrutura, tamanho ou cor<sup>6</sup>.
- Definição do ponto de vista da genética: fenótipo é qualquer qualidade de um organismo, como sua morfologia, desenvolvimento ou comportamento. Genótipo representa as instruções inerentes que um organismo carrega consigo, que podem ou não ser expressas. O fenótipo é composto por traços ou características, alguns dos quais são inteiramente controlados pelos genes, ao passo que outros são controlados pelos genes porém são significativamente afetados por fatores ambientais.<sup>7</sup>
- Fenótipo clínico: um atributo ou combinação de atributos de uma doença que descrevem diferenças entre indivíduos e que se relacionam a desfechos clínicos representativos (sintomas, exacerbações, resposta a tratamento, velocidade de progressão ou morte).<sup>8</sup>

Do ponto de vista da medicina em geral e da DPOC em particular, a melhor definição é aquela que caracteriza os fenótipos do ponto de vista clínico e centrado nas perspectivas dos pacientes.

O atributo ou conjunto de atributos que definem um fenótipo clínico não podem se manifestar em todos os pacientes, visto que devem identificar um subgrupo de indivíduos que diferem quanto ao seu prognóstico e/ou terapêutica.

Os atributos (ou seja, o fenótipo clínico por si) devem se relacionar a desfechos clínicos representativos como sintomas, exacerbações, resposta a tratamento, velocidade de progressão e/ou morte. Logo, um potencial fenótipo clínico requer uma validação longitudinal destes atributos. Caso esta validação não tenha sido definida, o que se descreveu foi um “traço fenotípico”, mero descritor da complexidade da doença.<sup>9</sup>

## Fenótipos de DPOC

Na figura 1, representamos algumas das múltiplas facetas do complexo DPOC que, reunidas em subgrupos, caracterizariam fenótipos clínicos ou “traços fenotípicos”.

## Fenótipos clínicos de DPOC

### *Enfisema associado a deficiência de alfa 1 antitripsina*

Este é provavelmente o melhor exemplo de um fenótipo clínico de DPOC. Os pacientes com enfisema predominante em lobos inferiores, com sintomatologia de início precoce, têm um defeito genético conhecido, que é diagnosticado por um marcador biológico detectado no sangue. E, apesar das controvérsias quanto à eficiência da terapia de suplementação com a enzima, existe um tratamento específico para a deficiência.<sup>5,10</sup>

### *Candidatos a cirurgia redutora de volume pulmonar*

A cirurgia redutora de volume pulmonar objetiva reduzir a hiperinsuflação retirando partes do pulmão mais comprometidas. Dois fenótipos clínicos opostos foram caracterizados.

Em pacientes com dispneia incapacitante apesar de tratamento clínico máximo (incluindo reabilitação), VEF<sub>1</sub> e capacidade de difusão do monóxido de carbono (D<sub>lco</sub>) superiores a 20% do predito, pressão parcial de gás carbônico arterial inferior a 45 mmHg, com enfisema heterogêneo, de distribuição predominantemente apical e com baixa *performance* ao exercício, o procedimento pode melhorar parâmetros clínico-funcionais e a sobrevida.

Por outro lado, indivíduos com VEF<sub>1</sub> ≤ 20% do predito e D<sub>lco</sub> ≤ 20% do predito ou com VEF<sub>1</sub> ≤ 20% do predito e



HAS = hipertensão arterial sistêmica; HP = hipertensão pulmonar; ICO = insuficiência coronariana; PaCO<sub>2</sub> = Pressão parcial de gás carbônico; PCR = Proteína C reativa

**Fig. 1:** Representação esquemática de diferentes parâmetros que, individualmente ou em associação, definem eventuais “traços” fenotípicos ou fenótipos clínicos da DPOC. O modelo não busca esgotar as possibilidades fenotípicas da doença, mas transmitir a complexidade de suas diferentes formas de apresentação.

enfisema homogêneo têm maior risco de mortalidade quando submetidos à cirurgia.<sup>11</sup>

### Exacerbador frequente

As exacerbações são um componente fundamental na DPOC estando relacionadas ao risco futuro. “Exacerbadores frequentes” utilizam mais os recursos de saúde e apresentam maior mortalidade, chegando a 50% em pacientes admitidos em hospitais por insuficiência respiratória.<sup>12</sup> Após cada exacerbação o paciente tem uma significativa piora da qualidade de vida e requer várias semanas para retornar aos níveis anteriores.<sup>13</sup>

Dados gerados de um estudo observacional de três anos<sup>14</sup> sugerem que este seja um fenótipo independente da gravidade funcional da doença e estável no decorrer do tempo. Embora as exacerbações se tornem mais frequentes e graves à medida que a doença progride, aproximadamente 20% dos pacientes com DPOC classificada como moderada apresentaram duas ou mais exacerbações por ano.

Como consequência, o controle das exacerbações é objetivo terapêutico essencial. Algumas estratégias

terapêuticas são direcionadas especificamente a este fenótipo clínico, como a associação de corticoides aos broncodilatadores, o uso profilático de antibióticos e os inibidores da fosfodiesterase.<sup>15</sup>

### “Traços” fenotípicos

#### “Bronquite crônica” e “enfisema”

Há aproximadamente 50 anos era reconhecido que pacientes com obstrução irreversível das vias aéreas apresentavam uma variedade de achados clínicos. Entre as várias tentativas de distingui-los por tipos clínicos, perdurou por décadas a separação entre o tipo A (“pink puffer”, soprador róseo, enfisematoso) e o tipo B (“blue bloater”, inchado azul, bronquítico crônico).<sup>4</sup> Interessante notar ao reavaliar as descrições originais, que se descrevia um terceiro subgrupo, tipo X, que não ganhou notoriedade. Neste incluíam-se os pacientes com características intermediárias ou mistas.

Esta divisão em dois polos, um representando o enfisema e o outro a bronquite crônica foi de certa forma

abolida a partir da primeira edição da diretriz GOLD.<sup>5</sup> Os argumentos foram de que enfisema é um termo patológico que descreve somente uma das diversas alterações estruturais que ocorrem em pacientes com DPOC. Por outro lado bronquite crônica, definida como a presença de tosse e expectoração por ao menos três meses em dois anos consecutivos, não reflete o impacto da limitação ao fluxo na morbimortalidade da doença.

## Associação asma e DPOC

Uma proporção significativa de pacientes com sintomas de doença crônica das vias aéreas tem características tanto de asma quanto de DPOC. Recentemente tem ganhado popularidade o termo “Asthma-COPD overlap syndrome” (ACOS) para descrever estes pacientes<sup>5,16</sup> com exacerbações frequentes, qualidade de vida mais prejudicada, perda progressiva mais pronunciada da função pulmonar, maior mortalidade e maior consumo dos recursos de saúde.

Certamente dentro do conceito de ACOS, entendido na nomenclatura utilizada neste capítulo como um “traço fenotípico”, residem diferentes subgrupos de pacientes que num futuro serão caracterizados com base em dados clínicos, fisiopatológicos e genéticos e, portanto, eventualmente tornando-se um fenótipo clínico.

## “Traços fenotípicos” baseados em análise de clusters

Um cluster é um grupo de coisas ou de atividades semelhantes que se desenvolvem conjuntamente. Entende-se a ideia de junção, união, agregação, integração. A análise de cluster é uma técnica matemática complexa que transforma um banco de dados em grupos que sejam lógicos e/ou úteis.

Aplicando o conceito para a medicina, a técnica permitiria determinar grupos de pacientes, independentes de uma ideia pré-concebida de uma determinada doença.

Em um estudo multicêntrico espanhol<sup>17</sup> foram recrutados pacientes no momento da sua primeira hospitalização por exacerbação da DPOC. Aplicando a técnica os autores encontraram três subgrupos de pacientes. Os pacientes com “DPOC respiratória grave” foram caracterizados por um VEF<sub>1</sub> médio de 38% do predito e pior desempenho na maioria dos domínios respiratórios da doença. No seguimento de quatro anos estes pacientes tiveram uma maior probabilidade de reinternação por causas respiratórias e mortalidade superior aos outros dois grupos. Um segundo subgrupo caracterizava pacientes com limitação ao fluxo menos pronunciada, com VEF<sub>1</sub> médio de 63% do predito. O terceiro grupo combinava obstrução moderada (VEF<sub>1</sub> médio de 58% do predito) com maior proporção de pacientes com obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes e inflamação sistêmica. Estes pacientes tiveram uma maior probabilidade de reinternações por causas cardiovasculares.

Aplicando o método em 10.192 fumantes seguidos em uma coorte americana<sup>18</sup> que objetiva investigar fenótipos

a partir de aspectos tomográficos e pretende relacioná-los a genes, chegou-se a quatro clusters: fumantes relativamente resistentes (sem obstrução ou com obstrução discreta e enfisema discreto), enfisema discreto predominante em ápices, doença predominante em vias aéreas e enfisema grave.

## O que nos reserva o futuro?

É evidente que a identificação de fenótipos na DPOC é ainda muito mais tópico de pesquisa do que uma ação que tenha revertido em mudanças substanciais na forma como se manejam os pacientes. Mas conceitos como medicina personalizada, medicina precisa, medicina dos 4P (personalizada, preditiva, preventiva e participativa), medicina individualizada, medicina genética, nova taxonomia das doenças são comumente expressos como o futuro da medicina.<sup>19-23</sup>

A definição mais estrita de medicina personalizada sugere que serão desenvolvidos instrumentos capazes de prever (e eventualmente intervir de forma eficiente) o risco individual de desenvolver uma doença, sua gravidade, sua evolução e/ou sua resposta ao tratamento, em contraste à medicina tradicional que somente consegue prever os riscos para grupos de pacientes.<sup>19</sup>

Um conceito semelhante propõe que será desenvolvida uma nova taxonomia de doenças, deixando claro que nunca se chegará a uma medicina individual, em que cada paciente seria tratado diferentemente dos outros, mas a uma nova classificação em que indivíduos serão dispostos em subpopulações que diferirão em suscetibilidade a uma doença em particular ou em resposta a um tratamento específico.<sup>20</sup>

Seguindo esta linha de raciocínio emergiria uma forma de fazer medicina completamente diferente da que conhecemos<sup>21</sup>, resultado da integração de redes de diferentes níveis.

Um nível será o da genômica, em que informações genéticas serão acopladas à história familiar, evolução individual, história natural da doença.

Uma segunda rede será constituída pela metabolômica. A resposta biológica à injúria é limitada a inflamação, trombose/hemorragia, fibrose, resposta imune, proliferação celular e morte celular. Marcadores biológicos relacionados a estes processos serão coletados seriadamente em sangue, escarro, tecido broncopulmonar, e caracterizarão os diferentes endotipos.

Numa terceira rede sinais, sintomas, evolução clínica, exames de imagem, exames funcionais serão armazenados sequencialmente.

Um outro nível seria o ambiental. Fatores como exposição alérgica, poluição, tabagismo, infecções, temperatura, alimentação, atividade física, educação, serão coletados sequencialmente desde a vida intra útero até a morte.

A integração entre estes diferentes bancos será feita por uma ciência emergente, a biologia de sistemas<sup>22</sup>, um complexo sistema de informática, que chegará a subgrupos de indivíduos caracterizados por um conjunto de informações dispostas de uma forma não estruturada em diferentes bancos de dados e integrados fornecendo a nova taxonomia de doenças, respondendo a ações específicas em um particular grupo de indivíduos.

## Implicações e conclusões

A DPOC é um conjunto de síndromes definidas por uma característica fisiológica comum, a limitação ao fluxo aéreo. A medida do VEF<sub>1</sub> é importante recurso para diagnóstico, classificação de gravidade e avaliação de progressão de doença. No entanto, ao agruparmos diferentes expressões clínicas usando o VEF<sub>1</sub> como marcador principal, importantes distinções são perdidas. A expectativa é de que a incorporação de outras características, incluindo genótipos, perfil imunometabólico, dados clínicos e epidemiológicos promova melhor determinação prognóstica e de abordagens terapêuticas.

Os médicos no futuro provavelmente terão uma visão mais holística, integrando os modelos tradicionais, fisiopatológicos, a novos mecanismos moleculares. O evoluir para uma medicina precisa terá implicações práticas e econômicas.<sup>23</sup> A expectativa de que os pacientes recebam o tratamento certo, em doses adequadas, com o menor potencial deletério e a maior eficácia obrigará a uma mudança em como a medicina é ensinada e praticada, e como o sistema de saúde é gerido e financiado.<sup>23</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 14:286-99, 1959.
2. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airway obstruction: a clinopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1:830-835, 1966.
3. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278:1355-60, 1968.
4. Burrows B, Niden AH, Fletcher CM, Jones NL. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago. *Amer Rev Resp Dis* 90: 14, 1964.
5. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Disponível na Internet: <http://goldcopd.com>.
6. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy* 40:1130-1141, 2010.
7. Freimer M, Sabatti C. The human phenome project. *Nat Genet* 34:15-21, 2003.
8. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 182:598-604, 2010.
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 18:716-725, 2012.
10. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Galvão Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol*. 34:514-527, 2008.
11. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT). Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 184:881-893, 2011.
12. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proc Am Thorac Soc* 3:461-466, 2006.
13. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1608-1613, 2000.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova A, Tal-Singer R et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363:1128-38, 2010.
15. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* Oct 16. doi:10.1378/chest.14-1676, 2014 [Epub ahead of print].
16. Global Strategy for asthma management and prevention (GINA). Disponível na Internet: <http://ginasthma.com>.
17. Garcia-Aymerich J, Gómez, FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gaiete À et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 66:430-437, 2011.
18. Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, Washko GR, Curran-Everett D et al. Cluster analysis in the COPD Gene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax* Published Online First: [ 21/02/2014] doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203601.
19. Agusti A, Antó JM, Auffray C, Barbé F, Barreiro E, Dorca J et al. Personalized respiratory medicine: exploring the horizon, addressing the issues. Summary of a BRN-AJRCCM workshop held in Barcelona on June 12, 2014. *Am J Respir Crit Care Med* Articles in Press. Published on 22-December-2014 as 10.1164/rccm.201410-1935PP.
20. Toward precision medicine. Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington, The National Academy Press, 2011.
21. Vanfleteren LEGW, Kocks JW, Stones IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 69:72-79, 2014.
22. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular Systems Biology* 3:124, 2007.
23. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for Precision Medicine. *N Engl J Med* 366:489-491. 2012.

# Co-morbidades em DPOC: mais do que uma mera associação

## Comorbidities in COPD: more than a simple association

José Gustavo Barian Romaldini<sup>1</sup>; Daniela Prado Casadei<sup>2</sup>; Milena Tenório Cerezoli<sup>3</sup>; Roberto Stirbulov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico assistente da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

<sup>2</sup>Médica da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Médica da equipe Pneumologia do hospital São Camilo Ipiranga

<sup>3</sup>Pós-graduanda da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP

Médica da equipe pneumologia do hospital São Camilo Ipiranga

<sup>4</sup>Professor adjunto da faculdade de ciências médicas da Santa Casa de São Paulo

Coordenador da disciplina de sistema respiratório faculdade de ciências médicas da Santa Casa de São Paulo

### RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma preocupação crescente na saúde pública e uma das principais causas de morte no mundo. Pacientes com DPOC frequentemente são acometidos por comorbidades simultâneas como doença cardiovascular (DCV) e cerebrovascular, câncer de pulmão, diabetes, dentre outras. Estas comorbidades foram julgadas como as principais causas de morte em mais de 60% dos não sobreviventes em alguns estudos farmacológicos randomizados e controlados. Um grupo de comorbidades facilmente identificáveis na DPOC confere risco independente de morte e forma um conjunto de doenças que pode ser rastreado pelos profissionais da saúde que acompanham estes pacientes, pois algumas das patologias tem intervenções efetivas que podem diminuir a mortalidade. Um simples índice específico para avaliar comorbidades (COTE) pode ser ferramenta útil na avaliação do risco de morte em pacientes com DPOC. Após reconhecer as comorbidades alguns tratamentos parecem ser efetivos, não somente em diminuir o risco global de mortalidade, mas também reduzir o risco de exacerbação da DPOC. Neste artigo, discutiremos sobre DPOC e suas comorbidades.

**Palavras-chave:** doença pulmonar obstrutiva crônica; comorbidade; mortalidade

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a growing concern in public health and one of the leading causes of death worldwide. Patients with COPD frequently suffer from concurrent comorbidities such as cardiovascular and cerebrovascular disease, lung cancer, diabetes, among others. Those comorbidities were adjudicated as the primary causes of death in more than 60% of nonsurvivors in some randomized controlled pharmacologic trials.

A group of some easily identifiable comorbidities confer an independent risk of death and could form the core of diseases that could be screened by healthcare providers caring for these patients, because for some of them there are effective interventions that may help decrease the risk of death. A simple disease-specific comorbidities index (COTE) can help assess mortality risk in patients with COPD.

After identifying comorbidities some treatments appear effective not only in decrease the risk of overall mortality but also reduce the risk of exacerbation of COPD.

In this article we will discuss about COPD and its comorbidities.

**Keywords:** pulmonary disease; chronic obstructive; comorbidity; mortality

### Introdução

Embora a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) seja definida pela presença de limitação progressiva e

irreversível ao fluxo aéreo, é considerada doença complexa, heterogênea e multifacetária na qual comorbidades e manifestações extrapulmonares tem significativa contribuição para sua expressão, gravidade e sobrevida.<sup>1</sup>

Sendo a terceira causa de morte no mundo, a DPOC impõe encargos econômicos e humanos substanciais tanto para os indivíduos como para as sociedades.<sup>2</sup>

Determinar o risco de morte na DPOC tem sido assertado através do uso de índices multidimensionais, como o BODE,

José Gustavo Barian Romaldini  
Rua Lord Cockrane, 820 - apt 74 - Torre 1  
Ipiranga - São Paulo  
jgromaldini@gmail.com

ADO, entre outros, porém estes não incluem a presença ou o impacto de doenças coexistentes.<sup>3</sup>

Assim, a presença de doenças crônicas associadas e outras manifestações físicas e psicológicas precisam ser reconhecidas para a caracterização e manejo individual dos portadores da DPOC.<sup>1</sup>

No estudo de Divo e colaboradores<sup>4</sup>, diversas comorbidades foram altamente prevalentes na DPOC e 12 delas foram preditoras independentes do aumento do risco de morte, com prevalência maior que 10% - Câncer (pulmão, pâncreas, esôfago e mama); Fibrose pulmonar; Fibrilação flutter atrial; Insuficiência cardíaca congestiva; Doença arterial coronariana; Úlcera péptica; Cirrose hepática; Diabetes com neuropatia; Ansiedade.

Dessa pesquisa, um novo índice de mortalidade validado foi criado (COTE), agora com a adição de doenças conjuntas e com melhor acurácia, principalmente quando complementado pelo preexistente BODE.

As principais morbidades relacionadas ao DPOC são:

- Cânceres (principalmente pulmão)
- Fibrose pulmonar;
- Fibrilação / flutter atrial;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Doença arterial coronariana;
- Úlcera péptica;
- Cirrose hepática;
- Ansiedade;
- Apneia obstrutiva do sono;
- Alterações metabólicas (anemia, diabetes, dislipidemia)
- Obesidade e caquexia
- Doença vascular periférica
- Doença cerebrovascular
- Disfunção muscular esquelética e perda de massa muscular
- Insuficiência renal

Nesse capítulo detalharemos as alterações que julgamos mais importantes, com maior impacto na morbidade e mortalidade desses pacientes.

## Comorbidades cardiovasculares

As comorbidades cardiovasculares são as manifestações sistêmicas mais frequentes e com maior impacto nos portadores da DPOC<sup>5</sup>, contribuindo substancialmente para a sua progressão, desfechos clínicos, mortalidade e maiores gastos de recursos<sup>2</sup>. Cerca de 37% dos pacientes com DPOC morrem de coronariopatia ou insuficiência cardíaca, comparado a 34% de morte apenas pela própria doença.<sup>6</sup>

De forma interessante, a associação entre doenças cardiovasculares (DCV) e DPOC é geralmente encontrada em DPOC leve a moderado, mostrando que a avaliação de risco e o manejo cardiovascular desses pacientes ainda são pouco conhecidos para sua identificação precoce.<sup>7</sup>

Em metanálise recente, Chen e colaboradores<sup>2</sup> observaram que, comparando com a população não portadora de DPOC, os pacientes com esta doença tem duas a cinco vezes maior probabilidade de serem diagnosticados com DCV em geral e DCV maiores (doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, doenças da circulação pulmonar e doenças arteriais); e adicionalmente, encontraram ainda um terço maior da associação da DPOC com fatores de risco para DCV como hipertensão e diabetes, além de quatro vezes maior risco do hábito tabágico frequente. Somente doença cerebrovascular, obesidade e dislipidemia não mostraram diferença significativa para maior risco de morte em pacientes com DPOC.

Há diversos mecanismos propostos para a associação das DCV com DPOC e esses podem coexistir em qualquer indivíduo. São eles: o tabagismo e sua injúria repetitiva, reconhecido por levar a reparação tecidual anormal; o aumento da inflamação sistêmica e de vias aéreas; o estresse oxidativo; a destruição da matriz extracelular<sup>7</sup>; e a ativação do sistema simpático.<sup>6</sup>

Quanto aos fatores inflamatórios, há aumento de TNF- $\alpha$ , proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de crescimento de colônias de granulócitos. A inflamação sistêmica, associada à obstrução ao fluxo aéreo, é preditora independente de aterosclerose em portadores de DPOC. Desde as fases mais precoces da DPOC, há maior tendência à aterosclerose com importante enrijecimento arteriolar, sendo esta mudança na complacência vascular reconhecida como índice prognóstico de DCV.<sup>8</sup>

O processo enrijecimento acontece em consequência à degradação da fibra de elastina, gerada tanto pelo aumento da atividade da enzima elastólítica, como pela redução de seus fatores inibidores e subsequente deposição de colágeno local.<sup>7</sup> Rabinovich e colaboradores<sup>3</sup> mostraram que o aumento da elastólise é acompanhada pela elevação de um biomarcador da quebra da elastina, a desmosina, e que esta se encontra presente em pacientes com DPOC. Este biomarcador plasmático pode ter ainda maior relevância, se associado à idade, escore de cálcio à TC de tórax e enrijecimento arterial, visto pela velocidade de pulsação aórtica em ultrassonografia.

Também ocorre a elevação do número de neutrófilos que potencializa o processo inflamatório pelo aumento do estresse oxidativo e pela produção de enzimas, levando à lesão tecidual. Em síntese, os fatores inflamatórios que agem no paciente com DPOC danificam além do pulmão, o endotélio vascular e o coração de uma forma geral.<sup>8</sup>

A hiperinsuflação pulmonar também faz parte dos mecanismos causadores de doença cardíaca. De forma mecânica, a hiperinsuflação leva a redução do enchimento diastólico do ventrículo direito, com conseqüente insuficiência cardíaca diastólica e posterior redução do enchimento coronariano, podendo causar isquemia relativa do miocárdio.<sup>9</sup> Resulta também no aumento do

espaço morto pulmonar, com redução da vasculatura pulmonar capilar efetiva, podendo levar ao déficit de enchimento do ventrículo direito e a hipertensão pulmonar.<sup>10</sup>

Dados mostram que pelo menos 25 a 30% dos portadores de DPOC tem insuficiência cardíaca; 40 a 50% deles têm fração de ejeção reduzida, independentemente de manifestação clínica; e em 80% dos casos de DPOC a insuficiência cardíaca não é diagnosticada devido à sobreposição de sintomas, principalmente em relação à dispneia e diminuição da capacidade ao exercício.<sup>10</sup>

O aumento do peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou do pró-BNP reflete a gravidade da disfunção diastólica cardíaca direita em portadores de DPOC. É um biomarcador rápido e sensível para o diagnóstico de insuficiência cardíaca e, segundo experts, deve fazer parte durante a investigação de comorbidades na DPOC para que um tratamento alternativo seja associado, caso seja positivo.<sup>11</sup>

A coexistência de DPOC, DCV e fatores de risco maiores para DCV destacam a necessidade de desenvolver estratégias para rastrear e reduzir suas complicações.

Diversos modelos preditores de risco cardiovascular foram desenvolvidos (Framingham, PROCAM, SCORE, SMART, Diamond Forresterrisk), mas eles não são específicos para subpopulações de alto risco cardiovascular como DPOC. Recentemente, Cazzola e colaboradores<sup>11</sup> propuseram um algoritmo de risco para doença coronariana e DPOC (COPDCori), o qual mostrou boa acurácia diagnóstica, bem como bom perfil de sensibilidade e especificidade. Especula-se que seu uso pode ser generalizado às DCV em geral, visto a inclusão de variáveis de risco abrangentes, como tabagismo, diabetes e hipertensão, mas ainda deve ser validado.

Como a exagerada inflamação sistêmica parece ser o link causal entre DPOC e DCV, a atenuação deste processo deve mudar o risco cardiovascular e outras complicações<sup>2</sup>, porém recente estudo randomizado e controlado acerca das estatinas como potencial agente anti-inflamatório foi negativo para prevenir exacerbações em pacientes com DPOC.<sup>12</sup>

De forma oposta, uma metanálise já corrobora com o potencial benefício dos beta-bloqueadores, na redução da mortalidade global, bem como das exacerbações da DPOC, com maior significância no subgrupo dos pacientes com associação de insuficiência cardíaca ou doença coronariana. Seus mecanismos de atuação ainda não são claros, mas sugere-se que além do bloqueio do sistema simpático, ele diminua células inflamatórias e citocinas, regule os receptores beta-2 pulmonares melhorando o efeito dos broncodilatadores, reduza a hiperresponsividade de vias aéreas.<sup>6</sup>

Os anti-plaquetários, como a aspirina e o clopidogrel, também mostraram potencial benefício na exacerbação da DPOC, com redução da mortalidade em um ano de três vezes o controle. A ação protetora dos antiplaquetários não pareceu estar associada à redução do risco

cardiovascular, sugerindo mecanismos além dos efeitos salutares no sistema cardiovascular. Apesar de sua positividade, por não ser um grande estudo controlado e randomizado, diversos fatores confundidores podem existir, e assim, o uso dos anti-plaquetários ainda não são formalmente indicados na DPOC.<sup>13</sup>

Finalizando, a DCV deve ser sempre lembrada em portadores da DPOC. Alguns biomarcadores e modelos preditores de risco podem ser considerados coadjuvantes para sua identificação. Assim, reconhecer, modificar e controlar seus diversos fatores de risco é essencial para o melhor prognóstico desses pacientes.

## Ansiedade e Depressão

Ansiedade é definido como um sentimento de insegurança. Depressão como estado mental de redução de si mesmo e pessimismo. Essas manifestações são muito comuns em pacientes com DPOC e muitas vezes aparecem juntas. A ansiedade também é mais frequente entre os pacientes com DPOC, em comparação com a população em geral ou de pacientes com outras doenças crônicas.<sup>14</sup>

Depressão afeta aproximadamente entre 20 – 60 % dos pacientes, dependendo do estudo<sup>15,16</sup> com a piora clínica e exacerbações da doença, muitos pacientes apresentam sintomas de humor transitórios que algumas vezes melhoram espontaneamente após a recuperação clínica.

Isolamento social, incapacidade de desenvolver e se envolver em atividades sociais, limitação física são características de pacientes com DPOC e com depressão, porém muitas vezes confundida apenas com os próprios sintomas de DPOC e portanto subdiagnosticadas.

Em dois estudos<sup>17,18</sup> menos de um terço dos pacientes estavam recebendo tratamento adequado para depressão e ansiedade. Quando não tratadas ou tratadas de forma incorreta podem ter grandes implicações para a adesão ao tratamento médico, gerando aumentando da frequência de internações hospitalares, tempo de internação prolongado, e má qualidade de vida.

A presença de depressão tem valor prognóstico, conforme demonstrado em um estudo, publicado no *Jama* em 2007<sup>19</sup>, em pacientes hospitalizados por DPOC. A mortalidade após uma exacerbação da DPOC foi maior entre os pacientes depressivos.

Os sintomas depressivos que são clinicamente relevantes têm estimativa de ocorrer em 10% a 80% de todos pacientes ambulatoriais, em pacientes clinicamente estáveis, a prevalência da depressão varia entre 19% e 42%.<sup>20,21</sup>

Não existe abordagem padronizada para o diagnóstico de depressão em DPOC, vários são os instrumentos de rastreamento comuns para avaliação de sintomas de depressão e/ou ansiedade, podendo ser utilizadas escalas como: Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Geriatric Depression Scale (GDS), escala de ansiedade e depressão de

Hamilton, Escala do centro de Estudos Epidemiológicos de depressão, Brief Assessment Schedule Depression Cards (BASDEC)<sup>20</sup>

O medicamento utilizado na prática clínica, incluem antidepressivos, benzodiazepínicos, e menos comumente antipsicóticos e anticonvulsivantes. Evidências para o benefício da terapia com antidepressivos para pacientes idosos com DPOC e a depressão é escassa e inconclusiva. Um estudo duplo-cego<sup>20</sup>, publicado em 2001 no *Jornal internacional de neuropsiquiatria*, mostrou que a fluoxetina (inibidor da recaptção da serotonina) em pacientes com DPOC mais velhos não obteve sucesso. Este julgamento falhou porque a maioria dos pacientes se recusaram a participar do estudo, e um terço dos pacientes abandonaram o estudo por causa de efeitos colaterais. Aqueles que recusaram o tratamento relataram que não conseguiam entender a relevância da terapia antidepressiva à sua condição. Achados semelhantes também foram relatados por Lacasse et al<sup>21</sup> em um estudo, randomizado, duplo-cego com paroxetina em pacientes com DPOC em fase terminal usando o Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) como medida de resultado. Apesar do pequeno tamanho da amostra, a análise de intenção de tratamento não mostrou melhora nas pontuações do CRQ. Mais uma vez, este estudo identificou as dificuldades do tratamento de pacientes com a terapia antidepressiva em idosos com DPOC.

Kunik e colaboradores<sup>22</sup> encontraram uma melhora significativa nos escores de ansiedade e depressão em um grupo de pacientes deprimidos com sessões de terapia cognitivo-comportamental (TCC) em comparação com a educação sozinha. Esta é uma abordagem interessante e potencialmente rentável.

Outros dois estudos<sup>23,24</sup> mostraram que a reabilitação pulmonar (RP) melhora a depressão e ansiedade em alguns pacientes com DPOC. Os programas de RP combinados são entre pacientes deprimidos e não deprimidos, inclui exercício e terapia educacional e algumas sessões de terapia de relaxamento. Não está claro porque os escores de depressão melhoraram em alguns pacientes, mas não outros. Nem todos os programas de RP empregam uma quantidade substancial de terapia psicológica para aqueles com altos níveis de depressão e ansiedade.

Em conclusão, em pacientes com exacerbação aguda da DPOC, a depressão está associada ao aumento do risco de mortalidade, maior tempo de internação, maior dificuldade em parar de fumar, aumento dos sintomas, pior funcionamento físico e social e qualidade de vida reduzida, mais estudos são necessários para examinar os benefícios da terapia e dos antidepressivos no tratamento da depressão e ansiedade em pacientes com DPOC

## Osteoporose

A osteoporose é caracterizada pela diminuição da resistência óssea através de deterioração da

microarquitetura do tecido ósseo, conduzindo a uma diminuição da massa óssea e o inferior teor mineral. As consequências são: fragilidade óssea e aumento do risco de fratura. Atualmente, é definido por uma densidade mineral óssea baixa, para os jovens adultos (T-score F-2.5), como medido por densitometria óssea. As fraturas relacionadas com a osteoporose afetam preferencialmente a coluna vertebral, quadril e pulso.<sup>14,25</sup>

A prevalência de doenças ósseas aumenta com a idade: estima-se que 8-18% das mulheres e 5-6% dos homens acima dos 50 anos de idade têm osteoporose.<sup>14</sup>

Como DPOC é uma desordem da segunda metade da vida, essa comorbidade é de se esperar. As complicações da osteoporose são ainda mais exuberantes na DPOC, porque eles exacerbam a inatividade física pré-existente e aumentam o risco de fraturas vertebrais, com a capacidade pulmonar total tornando-se reduzida progressivamente com o aumento de fraturas vertebrais. Estas fraturas podem também levar a cifose, que restringe os movimentos de inalação, e reduz parâmetros de função pulmonar, como CVF e VEF1.<sup>14</sup>

Vários estudos têm demonstrado alta prevalência de osteoporose e redução da densidade mineral óssea em pacientes com DPOC, mesmo em estágios mais leves da doença. De especial interesse pode ser a presença de enfisema, que está associado com IMC menor e densidade mineral óssea reduzida, e que podem representar um fenótipo clínico de alto risco para osteoporose.<sup>25,26</sup>

Embora uma associação entre tabagismo e osteoporose tenha sido estabelecida, os estudos não relatam os valores da função pulmonar.<sup>27</sup> Os níveis mais baixos de atividade física comumente encontrados em pacientes com DPOC parece ter um efeito negativo sobre o metabolismo ósseo, um fenômeno que foi claramente demonstrado em mulheres na pós-menopausa. Um impacto negativo da deficiência de vitamina D na homeostase óssea tem sido sugerido: sua frequência aumenta com gravidade da DPOC, chegando a 77% para o estágio muito grave segundo Janssens et al.<sup>28</sup> De modo mais geral, a desnutrição tem um impacto negativo e é outro achado comum em pacientes com DPOC. A importância dos efeitos prejudiciais da inflamação sistêmica, relacionada com a gravidade da DPOC, foi realçado anteriormente: citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , podem promover a reabsorção óssea. O efeito nocivo da terapia com esteroide oral sobre o metabolismo ósseo foi estabelecido há muito tempo, e estudos recentes sobre o mecanismo subjacente destacaram o impacto da terapia esteroide oral em ambos, reabsorção óssea e formação óssea prejudicada.<sup>29</sup>

O tratamento e prevenção da osteoporose em pacientes com DPOC requer medidas não farmacológicas. Além de cessação do tabagismo, a principal medida é a reabilitação respiratória. Foi demonstrado que exercícios respiratórios podem melhorar a densidade mineral óssea. Tais dados ainda não estão bem definidos em pacientes com DPOC.<sup>14</sup>

Suplementação de cálcio e vitamina D têm se mostrado eficazes na redução do risco de fratura, sendo o efeito da vitamina D dose-dependente apenas quando combinado com cálcio. Vários estudos recentes sobre a vitamina D tem demonstrado melhora na função muscular e devido aos feitos imunomoduladores, recomenda-se uma dose diária de 800 UI de vitamina D combinada com suplementação de cálcio para pacientes com um escore T de <-1 e três fatores de risco menores (IMC <21, tabagismo ativo, abuso crônico de álcool, idade > 65 anos, fratura de quadril, fratura de costela, menopausa, estilo de vida sedentário e VEF1 <50% do previsto) ou um fator de risco importante (terapia com corticosteroides sistêmicos durante > 3 meses por ano, fratura vertebral). A terapia com bisfosfonatos não foi especificamente avaliada para a osteoporose em pacientes com DPOC, embora pareça ter um efeito benéfico sobre os T-scores de pacientes com doença das vias respiratórias.<sup>30</sup>

## Cancer de Pulmão

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado uma ligação entre DPOC e câncer de pulmão. A prevalência de DPOC em pacientes com neoplasia de pulmão varia entre 40% a 70%, dependendo do estudo.<sup>31,32</sup> A prevalência da DPOC em uma coorte de pacientes com câncer de pulmão foi de 50%, em comparação com 8% em uma coorte de fumantes sem câncer de pulmão.<sup>33</sup> A incidência anual de câncer de pulmão foi pelo menos quatro vezes maior em um grupo de pacientes com DPOC do que na população geral.<sup>33</sup>

Os pacientes com DPOC no momento do diagnóstico de câncer de pulmão apresentam um pior prognóstico: a sobrevivência em 3 anos no grupo de câncer com DPOC foi de 15% versus 26% no grupo com câncer de pulmão sem DPOC.<sup>33</sup> Da mesma forma, um aumento na mortalidade por câncer de pulmão foi encontrado em não-fumantes com enfisema (HR 1,66) e em não-fumantes com enfisema e bronquite crônica (HR 2,44).<sup>14</sup>

Atualmente existem duas principais hipóteses para correlacionar essas doenças:

a) Ligações genéticas compartilhadas que predisõem a ambas as doenças:

Um fator de risco genético comum a ambas as doenças, combinado com o risco relacionado ao tabagismo, foi sugerida pela primeira vez em 1977 por Cohen e col.<sup>34</sup> Após análises de genomas de pacientes com DPOC e câncer de pulmão foram encontrada suscetibilidade a locus comuns a ambas as doenças em vários cromossomos (por exemplo 15q25, 4q31 e 6p21).<sup>35</sup> Por outro lado, duas varrições genéticas dos 4q31 locus parecer conferir proteção contra a DPOC e câncer de pulmão em fumantes<sup>36</sup>. Também tem sido sugerida modificações epigenética comuns para o desenvolvimento de câncer de pulmão e DPOC, por exemplo, modificações tais como a metilação do DNA, proteínas de desacetilação de histonas e a fosforilação da proteína.<sup>14,37</sup>

b) O papel da inflamação crônica

Fatores são compartilhados por estas duas doenças, tais como a ativação dos fatores de crescimento (GFRs) a e dos receptores da tirosino-quinase. De igual modo, o fator de transcrição (NF)-kB é uma proteína chave na patogênese e no desenvolvimento de DPOC, aumentando a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Os genes que regulam a NF-kB também foram implicados no desenvolvimento de tumores e metástase. Medicamentos que inibem a estimulação desses receptores tem sido usado com sucesso para melhorar a eficácia da terapia de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão e DPOC.<sup>38</sup>

## Conclusão

Durante muito tempo a existência e a relevância das comorbidade associadas ao DPOC eram pouco conhecidas e ainda hoje encontram-se em estágios iniciais. As intervenções não pulmonares, farmacológicas e não farmacológicas, tais como redução da inflamação sistêmica, tratamento da osteoporose, da doença vascular e da caquexia poderão alterar a história natural da doença e deverão ganhar cada vez mais importância no tratamento dos pacientes com DPOC.

## Referências Bibliográficas

1. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EF, Franssen FM. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med.* 2016; pii: S2213-2600(16)00097-7.
2. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(8):631-9.
3. Rabinovich RA, Miller BE, Wrobel K, Ranjit K, Williams MC, Drost E, et al. Circulating desmosine levels do not predict emphysema progression but are associated with cardiovascular risk and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2016; 47(5):1365-73.
4. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(2):155-61.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(4):347-65.
6. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014; 9(11):e113048.
7. Bafadhel M, Russell RE. Are COPD and cardiovascular disease fundamentally intertwined? *Eur Respir J.* 2016; 47(5):1307-9.
8. Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *Eur Respir Monogr.* 2013; 59: 13–27.
9. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133–138.
10. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4:337-49.

11. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(8):593-5.
12. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014; 370(23):2201-10.
13. Sin DD. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax.* 2014; 69(7):603-4.
14. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupi F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tactet C, Leroye Cr, Diot P. Comorbidities of COPD, *European Respiratory Review* 2013 22: 454-475; DOI: 10.1183/09059180.0000861
14. Schneider C, Jick SS, Bothner U. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010; 137: 341–34
15. Van Manen JG. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412–416
16. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest.* 2005;127:1205-1211
17. Kim HF, Kunik ME, Molinari VA, et al. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics.* 2000;41:465-471
18. Tze-Pin Ng, MD; Mathew Niti, PhD; Wan-Cheng Tan, MD; Zhenying Cao, MSc; Kian-Chung Ong; Philip Eng., Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Effect on Mortality, Hospital Readmission, Symptom Burden, Functional Status, and Quality of Life, *Arch Intern Med.* 2007;167(1):60-67. doi:10.1001/archinte.167.1.60
19. Stirbulov R., Comorbidades : DPOC e doença cardiovascular, osteoporose, depressão e ansiedade , SPPT, volume 8
20. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 140–7
21. Kunik ME, Braun U, Stanley MA et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Med* 2001; 31: 599–606.
22. Withers NJ, Rudkin ST, White RJ. Anxiety and depression in severe chronic obstructive pulmonary disease: the effects of pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19: 362
23. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR. Psychological and cognitive outcomes of a randomised trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol* 1998; 17: 232–40.
24. Ohara T, Hirai T, Muro S, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest.* 2008;1346:1244-1249.
25. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Group Hokkaido COPD Cohort Study Group Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;6211:932-937
26. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:Suppl. 46, 64s–75s.
27. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65: 215–22
28. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *PLoS med* 2010; 7: e1000220.
29. Smith BJ, Laslett LL, Pile KD, et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis* 2004; 1: 131–137
30. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, et al. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129: 1305–1312
31. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 34: 380–386
32. Kiri VA, Soriano J, Visick G, et al. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 57–61
33. Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977; 2: 523–526
34. Young RP, Hopkins RJ, Hay BA, et al. Lung cancer gene associated with COPD: triple whammy or possible confounding effect? *Eur Respir J* 2008; 32: 1158–1164
35. Young RP, Whittington CF, Hopkins RJ, et al. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer. *Eur Respir J* 2010; 36: 1375–1382.
36. Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, et al. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 554–559.
37. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 375–383

# Tratamento da DPOC: LABA + LAMA ou LABA + CI a escolha de Sofia

## Treatment of COPD: LABA + LAMA or LABA + IC /, the Sophie's choice

Dr. Frederico Leon Arrabal Fernandes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico do grupo de doenças pulmonares obstrutivas do Hospital das Clínicas da FMUSP  
Médico responsável pelo laboratório de função pulmonar do ICESP

### RESUMO

O tratamento da DPOC sempre teve o uso de broncodilatadores como pilar do seu manejo. Além disso, outras drogas como corticosteroides inalados já provaram ser eficazes em reduzir o número de exacerbações nos pacientes com esta patologia. Recentemente, diversos novos broncodilatadores, tanto beta-2 agonistas como anticolinérgicos, passaram a estar disponíveis no mercado. Além disso, novas estratégias de associações destes medicamentos foram testadas, trazendo avanços no arsenal terapêutico para o tratamento da DPOC. O objetivo deste artigo é revisar as últimas evidências nesta área, avaliando as melhores evidências para implantação deste conhecimento na prática clínica.

**Palavras Chave:** DPOC, broncodilatador, corticoide inalado, beta-2 agonista, anticolinérgico

### ABSTRACT

Treatment of COPD has always had the use of bronchodilators as a pillar of its management. Additionally, other drugs as inhaled corticosteroids have proven to be effective in reducing the number of exacerbations in patients with this disease. Recently, several new bronchodilators, both beta-2 agonists and anticholinergics, became available in the market. In addition, new strategies combinations of these drugs have been tested, bringing advances in the therapeutic arsenal for the treatment of COPD. The purpose of this article is to review the latest evidence in this area, assessing the best evidence for implementation of this knowledge in clinical practice.

**Keywords:** COPD, bronchodilators, inhaled corticosteroids, beta-2 agonist, anticholinergic

O manejo da DPOC estável vem sendo modificado rapidamente nos últimos anos. Novas opções de medicamentos inalatórios prometem aliviar os sintomas e reduzir o peso das exacerbações. O médico conta, atualmente, com três classes de medicações:  $\beta$ -agonistas de longa ação (do inglês *long-acting  $\beta$ -2-adrenergic receptor agonist* - LABA), anticolinérgicos de longa ação (*Long acting muscarinic antagonists* -LAMA) e corticóides inalados (CI).

O uso das combinações LABA + CI ou LABA + LAMA mostra efeito sinérgico em relação ao uso de seus componentes individualmente. O desafio é entender em que situação deve-se utilizar cada uma das combinações no sentido de

potencializar o benefício e reduzir os possíveis efeitos adversos. Para isso é fundamental entender os mecanismos de ação e efeitos adversos de cada classe e conhecer as evidências para o uso das associações.<sup>1</sup>

### $\beta$ -agonistas de longa ação

LABAs atuam através da ativação de receptores  $\beta$ -2-adrenérgicos, causando broncodilatação. Salmeterol e formoterol são os LABAs de primeira geração com duração de cerca de 12 horas. Indacaterol, vilanterol e olodaterol são os de segunda geração ou Ultra-LABAs com maior potencial broncodilatador e duração de 24 horas.<sup>2</sup>

O efeito broncodilatador dos LABAs confere diminuição da hiperinsuflação dinâmica, aumento de capacidade inspiratória e da capacidade de exercício em estudos fisiológicos. Em uma metanálise, mostrou-se que o uso de LABAs reduz o risco de exacerbações respiratórias, principalmente em associação com corticoide inalatório,

Frederico Leon Arrabal Fernandes  
Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - 5º andar  
(Pneumologia), CEP: 05403-900 - São Paulo – SP  
fredlaf@gmail.com

melhora de VEF1 e da qualidade de vida. O uso isolado de LABA não mostrou benefício em mortalidade.<sup>3</sup>

O principal efeito colateral do uso prolongado de LABAs é o risco de taquiarritmias, principalmente em pacientes com arritmia prévia ou insuficiência cardíaca. Assim, deve-se utilizá-los com cautela nos portadores de doença cardiovascular ou com história de arritmia. O uso crônico de LABAs pode induzir tolerância a SABAs e reduzir efeito broncoprotetor.<sup>3</sup>

## Anticolinérgico de longa ação

Os anticolinérgicos vêm sendo empregados no tratamento de doenças pulmonares obstrutivas desde o século 19, com o uso de extratos do alcaloide atropina, por seu efeito broncodilatador. Os anticolinérgicos de longa duração agem através de efeito antagonista, ligando-se a receptores colinérgicos de forma reversível. A ação parece ser predominante sobre receptores M1 e M3 devido à rápida dissociação de receptores M2.

São representantes desta classe o tiotrópio, glicopirrônio e aclidínio. São medicações de uso único diário. Existem inúmeros benefícios comprovados da terapia com LAMAs. Redução na taxa de exacerbações e hospitalizações; melhora de sintomas, principalmente dispneia e tolerância ao exercício; melhora na qualidade de vida global e relacionada a domínios de saúde; e redução no uso de medicação de resgate.<sup>4</sup>

Além disso, sua terapia está associada a ganhos funcionais espirométricos, incluindo aumento de VEF1 e CVF, além de aumento da Capacidade inspiratória e redução da hiperinsuflação pulmonar.<sup>5</sup>

Houve redução no número de exacerbações e no tempo para primeira exacerbação, em estudo comparativo com salmeterol incluindo mais de 1200 pacientes. Outro estudo sugere ser equivalente a terapia combinada com LABA + CI na prevenção de exacerbações.<sup>6</sup>

A reação adversa mais comum do uso de LAMA é boca seca, atingindo até 16% dos usuários, e esse foi o único evento encontrado em número superior ao placebo na maioria dos ensaios clínicos randomizados dessas drogas.<sup>7</sup>

Apesar dos reduzidos efeitos sistêmicos do uso de anticolinérgicos inalatórios (incluindo pouco ou nenhum efeito sobre pressão arterial e frequência cardíaca), muito tem sido debatido acerca do potencial impacto do tiotrópio sobre o sistema cardiovascular.

A preocupação de que medicamentos dessa classe possam estar implicados, ao menos parcialmente, nessa associação foi levantada por análises retrospectivas de grandes estudos e vem sendo corroborada por diversos estudos mais recentes.<sup>8</sup>

No entanto, dados obtidos de estudos randomizados avaliando a eficácia do tiotrópio são tranquilizadores, à medida que nunca encontraram essa associação. Além disso, o estudo UPLIFT mostrou redução no risco de eventos

cardíacos adversos no grupo que usou a medicação e a mortalidade cardiovascular se mostrou inferior ao placebo.<sup>9</sup>

Por fim, um estudo randomizado com mais de 17.000 pacientes (TIOSPIR) não mostrou diferença em relação aos desfechos de mortalidade, eficácia em prevenir exacerbações e segurança cardiovascular, incluindo pacientes com doença cardíaca estável.<sup>10</sup>

O uso de uma medicação com tantos benefícios clínicos amplamente comprovados e perfil de segurança bem documentado deve ser estimulado, embora cautela seja necessária na escolha do perfil de pacientes, com especial atenção àqueles com alto risco de eventos cardiovasculares, doença cardíaca recente ou instável, muitas vezes deixados de fora dos grandes estudos e para os quais esse potencial efeito colateral ainda permanece indeterminado.

## Corticoide Inalatório

Os CIs são medicações anti-inflamatórias, cuja forma de administração inalação confere uma grande vantagem reduzindo os efeitos sistêmicos indesejados. São bem estudados e utilizados na asma. Seu papel na DPOC é adjuvante, sempre combinado com um LABA.

Os efeitos celulares diretos e indiretos do CI são os responsáveis pela supressão das células inflamatórias na mucosa brônquica e pela redução da hiperresponsividade brônquica. Exercem efeito aumentando a expressão e a resposta dos receptores beta2-adrenérgicos. Essa ação sinérgica é o motivo da sua utilização combinada com LABAs na DPOC. Adicionalmente, existe um efeito sobre redução de marcadores inflamatórios sistêmicos e sobre a inflamação local eosinofílica que está associada a exacerbações da doença.<sup>11</sup>

A biodisponibilidade sistêmica dos CIs é variável. Baixa para a fluticasona, intermediária para budesonida e mais alta para beclometasona. O pico de concentração máximo varia ao redor de 15 a 50 minutos e o efeito anti-inflamatório já é detectado após algumas horas de sua administração.

O principal benefício da terapia com corticoide inalatório na DPOC parece ser a redução no número de exacerbações. O benefício é maior em pacientes mais graves e com exacerbações mais severas.

Há evidências de que a terapia está associada, também, a melhora da função pulmonar, incluindo o VEF1, além de melhora discreta de sintomas, principalmente dispneia e tosse, redução na necessidade de uso de medicação de resgate, queda menos acentuada na qualidade de vida e aumento na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. Os benefícios nestes desfechos são bastante incipientes e aumentam quando o CI está associado ao LABA.

Existem dados conflitantes quanto ao possível benefício em mortalidade de pacientes em uso de CI em associação, sugerido por metanálises e alguns estudos retrospectivos. No entanto, um grande estudo randomizado projetado para avaliar esse potencial (TORCH) falhou em demonstrar o almejado objetivo primário com significância estatística. No entanto, se questiona que o resultado foi negativo devido à falta de poder do estudo e ao grande número de perdas no seguimento.<sup>12</sup>

Em relação à retirada do corticoide, o estudo INSTEAD avaliou a substituição da associação CI + LABA por um Beta2 agonista de ação ultra longa, em pacientes com DPOC moderado que faziam uso crônico e estavam sem exacerbações há pelo menos um ano. Após um seguimento de 26 semanas o Indacaterol não foi inferior a associação em relação ao VEF1 de vale, dispneia e qualidade de vida.<sup>13</sup>

O estudo WISDOM avaliou a retirada do CI em pacientes mais graves com VEF1 menor que 50% do predito e ao menos uma exacerbação no ano anterior a sua inclusão. Após um período de *run-in* de seis semanas com terapia tripla (CI + LABA + LAMA) os pacientes foram randomizados para continuar a terapia tripla ou redução progressiva até a retirada do CI.<sup>14</sup>

Ao final de um ano de seguimento não houve diferença entre os grupos quanto ao número de exacerbações e ao tempo para primeira exacerbação, mesmo em exacerbações graves. A partir da 18ª semana o grupo que retirou o CI mostrou uma redução significativa do VEF1 em relação ao grupo que continuou a medicação. Uma avaliação posterior desse estudo mostrou que em pacientes com taxa de eosinófilos maior de 4% ou 300 cel/ $\mu$ L no sangue estavam em maior risco de exacerbação e perda funcional com a retirada do CI, reforçando a importância desse biomarcador como uma forma de selecionar o tratamento adequado.<sup>15</sup>

Os efeitos colaterais mais comuns dos corticoides inalatórios são os efeitos locais, incluindo sensação de irritação na garganta, rouquidão ou disfonia e candidíase orofaríngea – achados consistentes em diversos estudos. Recomenda-se a higiene oral logo após seu uso para minimizar esses efeitos.

Efeitos oculares, comuns em usuários de corticoides sistêmicos, como glaucoma e catarata, foram sugeridos por estudos caso-controle retrospectivos. A densidade mineral óssea pode ser afetada, sugerindo-se cautela em grupos de risco (especialmente mulheres na pós-menopausa). Já foi encontrada associação com o risco de desenvolvimento e progressão de diabetes.

O uso de corticoide inalado em DPOC está associado a aumento no risco de pneumonia bacteriana. Uma meta-análise recente mostrou que apesar de um aumento substancial no risco de pneumonia associado ao uso de CI, a mortalidade global e específica não aumentou. (16)

O benefício de uma medicação deve sempre ser pesado contra seus eventuais riscos, e a indicação precisa

certamente será responsável por selecionar os pacientes que mais tirarão proveito de seu uso.

## Terapia combinada

Com novas e eficazes opções medicamentosas cabe definir se o uso de LABA e LAMA deve ser individual ou combinado. Estão disponíveis associações de LABA e LAMA, LABA e CI e já em fase de aprovação a associação tripla LABA, LAMA e CI, que permitirão maior facilidade de uso e maior adesão, reunindo medicamentos em dispositivo único.

Existe crescente evidência de que a associação de LABA e LAMA tenha benefícios na função pulmonar, melhora de dispneia e menor número de hospitalizações por exacerbação.

Em um estudo nacional, a adição de tiotropio ao tratamento de pacientes que permaneciam sintomáticos em uso de salmeterol conseguiu, em 2 semanas, melhorar a função pulmonar, dispneia durante a atividade e a avaliação de atividade de vida diária.<sup>17</sup> Os benefícios da terapia combinada são ainda mais contundentes quando se avalia a associação LAMA e ultra-LABA. O uso de tiotropio associado à olodaterol mostrou melhora significativa e persistente na função pulmonar e desfechos clínicos em um período de 52 semanas em relação à monoterapia.<sup>18</sup>

O recente estudo FLAME comparou associação LABA + LAMA com LABA + CI em pacientes com VEF1 < 60% do predito e história de uma ou mais exacerbação no último ano. Tanto a média de exacerbações quanto o tempo para primeira exacerbação foi menor no grupo LABA + LAMA. O ganho de VEF1 e de qualidade de vida também foi maior nesse grupo. Em relação a efeitos adversos houve um discreto aumento de pneumonias no grupo que utilizou corticoide inalado (4,8% x 3,2%).<sup>19</sup>

O uso de terapia tripla, isto é, associação entre LABA, LABA e CI, é bastante frequente na prática clínica e há crescente evidência a seu favor. Uma coorte retrospectiva observacional mostrou que a adição de LAMA em pacientes em uso de LABA e CI reduziu mortalidade global e número de internações por exacerbação respiratória. Uma metanálise mostrou benefícios da adição de salmeterol/fluticasona em pacientes em uso de tiotropio, com ganho de função pulmonar, menor taxa de exacerbação e melhor qualidade de vida.<sup>20</sup> Um estudo recente comparou a terapia tripla em dispositivo único com a associação LABA + CI em pacientes com DPOC grave e uma ou mais exacerbações nos últimos 12 meses. Pacientes usando a terapia tripla tiveram melhor função pulmonar e menos exacerbações sem que fosse observado aumento significativo nos efeitos adversos.<sup>21</sup>

Um dos princípios da medicina é o *Primum non nocere*, ou seja, jamais causar dano ou prejudicar o paciente. Sempre que prescrevemos uma medicação existe o risco de efeitos colaterais e reações adversas indesejáveis. Com

isso é colocada a questão: Quando tratar a DPOC com associação LABA + CI e quando indicar a combinação LABA + LAMA?

A evidência recente mostra que o uso de CI na DPOC parece beneficiar pacientes com eosinofilia periférica ou com sobreposição ASMA/DPOC. Nesses subgrupos o uso da associação LABA + CI deve ser estimulada. A combinação LABA + LAMA vem apresentando benefícios em vários desfechos, se firmando como uma opção no tratamento da DPOC que na ausência de características que sugiram resposta ao CI. Em pacientes que persistem sintomáticos ou mantém uma ou mais exacerbações no ano com qualquer das combinações, o uso da terapia tripla deve ser indicado. Já pacientes em uso de terapia tripla que estejam estáveis sem exacerbações frequentes, a retirada do CI é segura, devendo se monitorizar o aumento de exacerbações e o ritmo de queda de função pulmonar.

O advento de novas drogas e estratégias de tratamento para a DPOC permite o uso de dados clínicos como exacerbações ou dispneia, biomarcadores como eosinófilos e função pulmonar para personalizar o tratamento escolhendo a opção mais adequada para cada paciente.

# Estratégias terapêuticas para prevenção das exacerbações pulmonares

## Therapeutic strategies for prevention of pulmonary exacerbations

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano<sup>1</sup>; Maria Amelia Carvalho S. Santos<sup>2</sup>; Lilia Azzi Collet da Rocha Camargo<sup>3</sup>  
<sup>1,2,3</sup>Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE)

### RESUMO

As exacerbações da DPOC são causa freqüente de hospitalizações e cursam com mortalidade elevada. No Brasil, segundo dados do SUS, é a quinta causa de internação. São necessárias medidas que previnam a ocorrência de exacerbações nestes pacientes. Entre as medidas que tem impacto no número de exacerbações da DPOC temos: educação do paciente, tratamento medicamentoso otimizado, profilaxia de infecções, controle adequado das comorbidades, cessação do tabagismo, vacinação anti influenza e anti pneumocócica, reabilitação pulmonar e telemedicina. Foi realizada uma revisão de literatura e são apresentadas as estratégias recomendadas em cada um destes tópicos.

**Palavras Chave:** DPOC, Exacerbação dos sintomas, Prevenção e controle

### ABSTRACT

Exacerbations of COPD are a frequent cause of hospitalization and course with high mortality. In Brazil, according to data from SUS, it is the fifth leading cause of hospitalization. Measures are necessary to prevent the occurrence of exacerbations in these patients. Among the measures that have impact on the number of COPD exacerbations there are: patient education, optimal drug treatment, prophylaxis of infections, adequate control of comorbidities, smoking cessation, anti influenza vaccination and anti pneumococcal vaccination, pulmonary rehabilitation and telemedicine. We did a review of the literature and present the recommended strategies in each of these topics.

**Keywords:** COPD, Symptom Flare Up, Prevention and control

## Introdução

A DPOC é uma doença caracterizada por inflamação pulmonar e sistêmica persistente que se intensificam nas exacerbações. A exacerbação se caracteriza pela acentuação dos sintomas, com necessidade do acréscimo de medicações além das usadas no tratamento de manutenção. O número de exacerbações anuais, as comorbidades, os sintomas (dispnéia e limitação à atividade física) e a gravidade da limitação ao fluxo aéreo permitem classificar a gravidade da DPOC e o prognóstico.<sup>1</sup> O paciente com exacerbação da DPOC deve ser avaliado com instrumentos objetivos e validados como a escala

mMRC e a escala analógica visual(EAV) para dispnéia e o teste multidimensional de avaliação da DPOC (CAT) que gradua o impacto da doença na vida do paciente na estabilidade e nas exacerbações.<sup>2</sup>

A mortalidade na exacerbação da DPOC é elevada, o que é descrito por Hurst<sup>3</sup>, Soriano<sup>4</sup> e no Brasil por Teixeira<sup>5</sup>. Teixeira refere que 87,8% dos pacientes hospitalizados com DPOC apresentavam duas ou mais comorbidades e a mortalidade hospitalar foi 37,7%.

As exacerbações ocorrem em maior freqüência na DPOC avançada e os pacientes com DPOC moderada representam 20% dos casos<sup>2</sup>. Um preditor de futuras exacerbações é a ocorrência destes episódios no ano anterior, e as reinternações por DPOC representam um marcador de mau prognóstico.<sup>3</sup>

A DPOC representou 5,8% do total das internações respiratórias de 1995 a 2000 no Brasil, e 12% destes pacientes morreram. Entre 2000 e 2010 a DPOC foi a quinta causa de internação no Sistema Único de Saúde (pacientes

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano  
Rua Dr Sampaio Viana 519 / 31 - São Paulo - SP  
Tel. 55 11 996930054  
maria\_vera@uol.com.br

com mais de 40 anos), com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais.<sup>6</sup>

Devido ao mau prognóstico e alta mortalidade associada às exacerbações de DPOC é fundamental que se utilizem medidas para prevenir a ocorrência destas.

## Educação

O paciente com DPOC necessita de educação adequada sobre o processo da doença, comorbidades, e utilização de diferentes medicamentos e dispositivos. A percepção que o paciente tem de sua doença, a compreensão do tratamento e a relação com a equipe de saúde que o acompanha são fundamentais para adesão à terapia. A comprovação mais comum de não adesão ao tratamento é a subutilização dos medicamentos e a falta de comparecimento às consultas.

Esquemas de medicamentos complexos, frequentemente prescritos podem afetar adversamente a adesão ao tratamento. Fatores como a depressão, principalmente na DPOC mais avançada também podem levar o paciente a negligenciar a si mesmo e o tratamento.<sup>7</sup> A educação do paciente e o auto manejo das exacerbações apresentam um grande potencial de benefícios não avaliados tradicionalmente em ensaios clínicos e podem causar mudanças no comportamento e nas habilidades do paciente em lidar com a doença. Um programa de auto manejo demonstrou benefício também na qualidade de vida e no desempenho do exercício.<sup>8</sup>

## Tratamento da DPOC

O tratamento otimizado da DPOC é um fator essencial na prevenção das exacerbações.<sup>9</sup> Atualmente as principais medicações são os broncodilatadores agonistas- $\beta_2$  (LABA) e antagonistas muscarínicos (LAMA) de longa ou ultra longa duração. O tiotropio foi superior aos LABAs para reduzir as exacerbações e diminuir a necessidade de hospitalização relacionada à DPOC, sem diferença em relação à mortalidade.<sup>10,11</sup>

Para o paciente com DPOC e fenótipo “exacerbador” pode ser prescrita a associação LABA e LAMA, LABA e corticóide inalado ou ainda a terapia tripla. Inclusive estudo recente concluiu que a associação indacaterol + glicopirronico foi mais efetiva que salmeterol + fluticasona em prevenir exacerbações em pacientes com história de exacerbação no ano anterior.<sup>12</sup>

Roflumilast é um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (PDE4) usado na dose de 500  $\mu$ g ao dia. Tem indicação para um subgrupo de pacientes com DPOC grave, sintomáticos, com exacerbações frequentes apesar da medicação inalatória otimizada para DPOC.<sup>7,24,27</sup> Nestes pacientes reduziria a taxa de exacerbações e melhoraria

a função pulmonar.<sup>13</sup>

Novos estudos com inibidores da PDE4 por via inalatória (menos efeitos adversos) encontram-se em curso, bem como com a associação de inibidores de PDE4 e PDE7.<sup>14</sup>

As exacerbações são mais frequentes nos pacientes hipersecretores, o que justifica a terapêutica com medicamentos que modifiquem as propriedades da secreção brônquica na prevenção destes episódios. A revisão Cochrane mostrou redução de 0,36 exacerbações por ano com o uso de mucolíticos.<sup>15</sup>

## Profilaxia de infecções

As infecções virais ou bacterianas são as principais causas das exacerbações na DPOC. Acreditava-se que a via aérea abaixo das cordas vocais é estéril, e que os pulmões têm mecanismos protetores para limitar o crescimento das bactérias, porém usando técnicas moleculares modernas, encontram-se traços da existência de bactérias. Esta microbiota pulmonar se altera com a progressão da doença e as exacerbações da DPOC. Devido microaspirações pode haver troca de microbiota entre as vias aéreas superiores e inferiores. Nos indivíduos com DPOC o sistema mucociliar não está intacto e o aumento das glândulas mucosas causa hipersecreção de muco, favorecendo a colonização bacteriana. É possível que as bactérias aspiradas estimulem a formação dos folículos terciários que são proeminentes nas pequenas vias aéreas dos pacientes com DPOC moderada, grave ou muito grave. A colonização de bactérias nas vias aéreas inferiores acontece em 50% dos pacientes com DPOC grave. Alguns estudos mostram que os pulmões com DPOC abrigam bactérias patogênicas nas vias aéreas inferiores e que seu crescimento acima de certo limite poderia ser a causa da exacerbação.<sup>16</sup> Em um estudo duplo cego, randomizado e controlado foi utilizada a azitromicina (antibiótico macrolídeo que se une a subunidade 50S da bactéria e inibe seu crescimento) na dose de 250mg diário por um ano em pacientes com DPOC e risco aumentado de exacerbações. O resultado foi a diminuição da frequência das exacerbações e melhora da qualidade de vida em 25% no grupo que usou a medicação, mas causou diminuição da acuidade auditiva em uma pequena percentagem dos pacientes.<sup>17</sup> Este estudo comprova a importância da microbiota pulmonar e nos faz considerar o uso de antibióticos profilaticamente, principalmente nos pacientes que exacerbadores frequentes.

Os macrolídeos tem efeitos imunomodulador, antiinflamatório e antibacteriano. Recentemente pulsos de antibiótico tem sido testados. Moxifloxacina tem mostrado reduzir a probabilidade de exacerbação em pacientes DPOC estáveis quando dado uma vez por dia por 5 dias a cada 8 semanas por 48 semanas.<sup>18</sup>

Antibióticos inalatórios alcançam alta concentração local e mínima concentração sistêmica, portanto podem representar uma alternativa para profilaxia em pacientes com DPOC. Profilaxia com antibiótico inalado tem sido utilizada com sucesso em outras doenças respiratórias, e em pacientes DPOC com infecção bacteriana crônica, particularmente por *Pseudomonas aeruginosa*, talvez seja uma alternativa terapêutica.<sup>19</sup>

Independente da via de administração mais estudos são necessários para avaliar os riscos potenciais da profilaxia antibiótica (eventos adversos em longo prazo e desenvolvimento de resistência bacteriana).

## Diagnóstico e controle das comorbidades

As comorbidades são mais frequentes em pacientes com DPOC do que na população geral. Num estudo epidemiológico observou-se que pacientes com DPOC em relação aos pacientes não DPOC apresentavam risco relativo aumentado para pneumonia (RR = 16), osteoporose (RR = 3,14), infecções respiratórias (RR = 2,24), Infarto do miocárdio (RR = 1,75), angina (RR = 1,67), fraturas (RR = 1,58), e glaucoma (RR = 1,29).<sup>20</sup>

Algumas comorbidades presentes nos pacientes com DPOC influenciam o prognóstico como é descrito por Divo e Cote<sup>21</sup>, aumentando significativamente o risco de morte. Há evidências de que o tratamento específico da DPOC reduz o número de exacerbações e propicia estabilidade clínica das comorbidades com redução da mortalidade e que o mesmo ocorre com o tratamento das comorbidades sobre a estabilidade da DPOC.<sup>11</sup>

A coexistência de Ansiedade e/ou Depressão com a DPOC aumenta o número de exacerbações e hospitalizações.<sup>22</sup>

## Cessaçãõ do tabagismo

Como a DPOC é uma doença inflamatória crônica afetando predominantemente as pequenas vias aéreas e o parênquima pulmonar, é essencial que cesse a exposição a agentes agressores como a fumaça do cigarro. A persistência do tabagismo aumenta o risco de exacerbações da DPOC. O tratamento para cessação do tabagismo deve associar a abordagem cognitiva com o uso de medicamentos como a bupropiona, nortriptilina, vareniclina e adesivos/goma de mascar ou pastilhas de nicotina.<sup>23</sup>

Além disso o fato de pacientes com a coexistência de depressão e DPOC persistirem fumando aumenta em 4 vezes o risco de morte.<sup>22</sup>

## Vacinação

As infecções respiratórias, virais ou bacterianas, são as causas mais frequentes de exacerbação na DPOC representando aproximadamente 60% dos casos. Os vírus

mais frequentemente observados nas exacerbações da DPOC são rinovírus e vírus sincicial respiratório. Os vírus influenza A e B tem grande impacto na população idosa e naqueles com doenças crônicas, são responsáveis por 5,4% das exacerbações da DPOC.<sup>24</sup> Embora a resposta imune a vacina anti influenza neste grupo de pacientes não esteja totalmente compreendida, os estudos demonstram redução da mortalidade e do número de exacerbações.<sup>25</sup> Sua indicação nos pacientes com DPOC está presente em todos os consensos. A vacinação anti influenza é anual com vírus inativados, trivalente, contendo mais frequentemente duas cepas de influenza A e 1 de influenza B detectadas na estação de gripe do ano anterior. A efetividade da vacina depende do estado imunitário, idade, comorbidades e grau de similaridade dos vírus incluídos na vacina e a dos vírus em circulação. A revisão sistemática Cochrane sobre este tema, após análise de 11 ensaios clínicos randomizados, concluiu que no grupo vacinado houve uma significativa diminuição no total número de exacerbações. Entre estes pacientes a efetividade da vacina em impedir nova exacerbação pós vacinação foi estimada em 87%.<sup>26</sup>

Já o uso da vacina antipneumocócica, embora reduza a doença pneumocócica invasiva, na revisão Cochrane não foi apontada redução da mortalidade ou das exacerbações. Também tem seu uso indicado nos consensos. No Brasil dispomos da vacina de polissacarídeo 23 valente e da vacina pneumocócica 13 valente (conjugada). A recomendação vigente é que maiores de 60 anos sejam vacinados com a VPC13, seguida após dois meses da VPP23. Para aqueles que receberam antes a VPP23, após um ano aplicar a VP13. Para aqueles anteriormente vacinados com duas doses de VPP23, manter intervalo de um ano entre a última dose de VPP23 e a VPC 13.<sup>27</sup>

## Reabilitação Pulmonar

A reabilitação pulmonar reduz o número de exacerbações, a duração das hospitalizações e a mortalidade. Os mecanismos para estes efeitos benéficos, que ocorrem também com a prática regular de atividade física, são a melhora da função muscular, da capacidade de exercício e a redução da inflamação pulmonar. Puhan em metanálise de 9 estudos com 432 pacientes concluiu que a reabilitação pulmonar reduz as admissões hospitalares por DPOC (OR 0.22;95%CI 0.08-0.58), e que os estudos sugerem a efetividade em reduzir as admissões hospitalares e mortalidade de pacientes que recentemente apresentaram exacerbação de DPOC.<sup>28</sup> Estes dados foram recentemente confirmados por Moore<sup>29</sup> que avaliou 18 estudos e encontrou 0.97 hospitalização/paciente ano (95%CI 0.67-1.40) no grupo controle versus 0.62 hospitalização/paciente ano (95%CI 0.33-1.16) no grupo reabilitação pulmonar.

## Telemedicina

As exacerbações de DPOC são causa frequente de hospitalização e óbito. A rápida intervenção pode prevenir as admissões hospitalares e reduzir a duração da hospitalização. A telemedicina proporciona cuidados médicos e paramédicos à distância e tem sido utilizada como uma ferramenta útil em programas de exercícios físicos, reabilitação, educação e auto manejo de pacientes com DPOC, embora seu custo efetividade ainda seja tema de estudos. É provável que a telemedicina tenha papel no monitoramento regular dos pacientes e na identificação precoce das exacerbações.<sup>30</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2015). [www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD\\_Pocket\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Pocket_2015.pdf).
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustý AG, Jones PJ, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin D, Rodriguez-Roisin R. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365.
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, MacNee W, Calverley P, Rennard, Wouters EFM, Wedzicha JA. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
4. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad em la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):8-13.
5. Teixeira C, Cabral CR, Hass JS et al. Exacerbação aguda da DPOC: mortalidade e estado funcional dois anos após a alta da UTI. *J Bras Pneumol* 2011;37(3):334-340.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2010. [capturado em 12 abr. 2010]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> - citado no "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica", regulamentado pela PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013 do Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS.
7. Restrepo R. D, Alvarez M. T, Wittnebel L. D, Sorenson H. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *International Journal of COPD* 2008;3(3):371-384.
8. Apps L. D, Mitchell K. E, Harrison S. L , et al. The development and pilot testing of the self-management programme of activity, coping and education for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Space for COPD). *International Journal of COPD* 2013;8:317-327.
9. Morganroth M, Pape G, Rozenfeld Y, Heffner JE. Multidisciplinary COPD disease management program: impact on clinical outcomes. *Postgrad Med* 2016;128(2):239-49.
10. Russel RE. Chronic obstructive pulmonary disease: getting it right. Does optimal management of chronic obstructive pulmonary disease alter disease progression and improve survival? *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:127–131.
11. Montes de Oca M, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: Preguntas y respuestas. *Arch Bronconeumol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.11.017>
12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers T, Thach C, Fogel R, Patalano F e Vogelmeier CF. *NEJM* 2016. DOI:10.1056/NEJMoa1516385.
13. Calverley P.M.A, Martinez F.J, Fabbri L.M , et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. *International Journal of COPD* 2012;7:375-382.
14. Ross C. L, et al . New Drug Therapies for COPD. *Clin Chest Med* 2014;35:219-239.
15. Poole P, Chong J, Cates CJ. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; CD001287.pub5.
16. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *International Journal of COPD* 2014;9:229–238.
17. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–698.
18. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of infection* (2013) 67, 497-515.
19. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respiratory Research* 2016;17:112-126.
20. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell A. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and Asthma in Primary Care. *CHEST* 2005;128:2099–2107.
21. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G, Celli B; (for the BODE Collaborative Group). Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(2):155–161.
22. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Pharmacological Treatment of Depression in Older Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Impact on the Course of the Disease and Health Outcomes. *Drugs Aging*. 2014;31:483–492.
23. Tottenborg SS, Thomsen RW, Johnsen SP, Nielsen H, Lange P. Determinants of smoking cessation in patients with COPD treated in the outpatient setting. *Chest* 2016;150(3):554-62.
24. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
25. Sanei F. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2016;4:349-367.
26. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1):CD002733.
27. Dear KBG, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000422.
28. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; CD005305.pub3.
29. Moore E, Palmer T, Newson DR, Majeed A, Soljak D. Pulmonary rehabilitation as a mechanism to reduce hospitalizations for acute exacerbations of chronic pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016 DOI:10.1016/j.chest.2016.05.038.
30. Au D, Macaulay DS, Jarvis JL et al. Impact of a telehealth and care management program for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:323-331.

# Reabilitação Pulmonar para meu paciente com DPOC: quando e como indicar

## Pulmonary Rehabilitation for my patient with COPD: when and how to prescribe

Cibele Cristine Berto Marques da Silva<sup>1</sup>; Patrícia Salerno de Almeida Picanço<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fisioterapeuta do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Supervisora do Ambulatório de Reabilitação Pulmonar do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP; Mestre em Ciências da Reabilitação pela FMUSP

<sup>2</sup>Docente do curso de Fisioterapia do Centro Universitário São Camilo; Fisioterapeuta da Unidade de Reabilitação Pulmonar da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Mestre em Reabilitação pela UNIFESP/EPM

### RESUMO

A Reabilitação Pulmonar (RP) é reconhecidamente um meio de aumentar a capacidade física, diminuir a dispneia e melhorar a qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Entretanto, apenas uma minoria dos pacientes é encaminhada à RP. Os motivos pelos quais isso acontece se devem a atitudes e comportamentos tanto dos médicos quanto dos próprios pacientes e, de forma geral, estão relacionados à falta de esclarecimentos sobre os benefícios da RP. Pacientes em todos os estágios de DPOC podem se beneficiar de um programa de exercícios, que pode ser iniciado na estabilidade, durante ou após exacerbação. O treino de exercício é considerado o pilar da RP, e inclui treino aeróbio, muscular de força e de endurance. O componente educacional visa, entre vários aspectos, a mudança de comportamento para o aumento do nível de atividade física diária e deve ser aplicado num contexto interdisciplinar. Os objetivos dessa revisão são evidenciar as indicações e as estratégias utilizadas num programa de RP.

**Palavras-chave:** reabilitação pulmonar, DPOC, benefícios, indicações

### ABSTRACT

Pulmonary rehabilitation (PR) has been clearly demonstrated to increase exercise capacity, reduce dyspnea and improve quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, there are low referral rates for PR. Both clinician and patients attitudes and behaviors are a cause of that and it is related to the lack of knowledge about the benefits of PR. All COPD stages patients can benefit of an exercise program, which can start in stable condition, during or post exacerbation. The exercise training is the cornerstone of PR, and includes the aerobic training, strength and endurance muscle training. The educational component aims, among several aspects, the behavior change to increase the daily physical activity level and must be integrated in an interdisciplinary context. The objectives of this review are to evidenciate the indications and the strategies of a PR program.

**Keywords:** pulmonary rehabilitation, COPD, benefits, prescription

### Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, usualmente progressiva, e

associada com aumento da resposta inflamatória crônica nas vias aéreas e pulmões a gases ou partículas nocivas.<sup>1</sup> No Brasil, em 2015, a DPOC foi responsável por um custo de quase 28 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde referente a urgências, valor superior ao gasto com pacientes com hipertensão arterial.<sup>2</sup> A Reabilitação Pulmonar (RP) é reconhecidamente um meio de melhorar a capacidade física, diminuir a dispneia e melhorar a qualidade de vida em pacientes com DPOC.<sup>3</sup> Os benefícios da RP também se estendem à redução de custos em saúde pública, particularmente, em se tratando das admissões hospitalares.<sup>4,5</sup>

Cibele Cristine Berto Marques da Silva  
Depto. de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia  
Ocupacional da Faculdade de Medicina da FMUSP  
ciberto@usp.br

A Organização Mundial da Saúde estima que há cerca de 65 milhões de portadores de DPOC no mundo<sup>6</sup>, e, segundo revisão sistemática de Johnston e colaboradores (2010)<sup>7</sup>, entre 3 e 16% dos pacientes com DPOC são encaminhados à RP. No Brasil, o cenário não é diferente, estima-se que a DPOC acometa entre 3 e 7 milhões de indivíduos acima de 40 anos<sup>8</sup>, dos quais muito poucos chegam a um programa de RP. O projeto latino-americano de investigação em obstrução pulmonar (PLATINO)<sup>8</sup>, estudo populacional realizado em cinco capitais da América Latina, encontrou prevalência de DPOC em 18% dos homens e 14% das mulheres na cidade de São Paulo. Ainda em São Paulo, um estudo que avaliou a prática de recomendação de RP por pneumologistas concluiu que uma moderada proporção desses especialistas a recomenda como terapia adjunta para pacientes com DPOC e muito poucos a indicam no período após exacerbação aguda da doença<sup>9</sup>. Os motivos pelos quais isso acontece se devem a atitudes e comportamentos tanto dos médicos quanto dos próprios pacientes e estão relacionados à falta de conhecimento sobre a RP<sup>10</sup>. Keating e col. (2011)<sup>11</sup> apontaram em revisão sistemática que se os benefícios da RP não estão claros para o médico, que demonstra insegurança na indicação, o paciente apresenta resistência em aceitar o encaminhamento para a RP.

Um estudo realizado com entrevista de médicos identificou as seguintes barreiras para o encaminhamento do paciente com DPOC à RP: o desconhecimento sobre a existência e sobre a efetividade da RP, bem como, o desconhecimento sobre poder e como encaminhar, além de dificuldades relacionadas às experiências de encaminhamentos anteriores e falta de prioridade com a atenção à mudança de comportamento em relação à prática de exercícios. Por outro lado, também foram identificados potenciais facilitadores para o encaminhamento do paciente com DPOC à RP: conscientização sobre os benefícios da RP, melhora do fluxo de informações sobre os encaminhamentos e serviços de RP, disponibilizar incentivo financeiro para programas de RP (subsídio do governo), divulgação de informações aos pacientes e ao público em geral.<sup>7</sup>

Frente a esse panorama, não há dúvidas sobre a importância da RP, sendo evidente a necessidade de abordagem dos aspectos relacionados à quando e como indicar a RP para o paciente com DPOC. Portanto, os objetivos dessa revisão são evidenciar as indicações e as estratégias utilizadas num programa de RP.

## O que é RP?

A RP é uma intervenção ampla baseada em avaliação minuciosa do paciente, seguida por terapias individualizadas, que incluem, mas não estão limitadas a, treino de exercícios, educação e mudança de comportamento, visando melhorar a condição física e

psicológica das pessoas com doença respiratória crônica e promover adesão, a longo prazo, aos comportamentos que melhoram a saúde.<sup>3</sup>

O treino de exercício é considerado o pilar da RP e os princípios de treinamento em indivíduos com doenças respiratórias crônicas são semelhantes àqueles em saudáveis isto é, a carga de treino deve exceder a de atividades rotineiras para melhorar a capacidade aeróbia e a força muscular, e progredir conforme a melhora ocorra. A progressão do exercício, especialmente, o aeróbio, inclui o aumento de intensidade por sessão ou semanalmente.<sup>12</sup>

**Tabela 1.** Condições mais comuns para encaminhamento à RP<sup>3</sup>

- Dispneia/fadiga e sintomas respiratórios crônicos
- Baixa qualidade de vida
- Status funcional reduzido
- Desempenho ocupacional reduzido
- Dificuldade em realizar atividades de vida diária
- Dificuldade com seguimento médico
- Problemas psicossociais relacionados à doença respiratória
- Depleção nutricional
- Aumento de uso de recursos médicos
- Anormalidades de troca gasosa incluindo hipoxemia
- A RP pode ser realizada em pacientes internados, ambulatoriais e domiciliares

## Quando encaminhar o paciente com DPOC para RP

A RP é recomendada para indivíduos sintomáticos com  $VEF_1 < 50\%$  do predito e pode ser considerada para indivíduos sintomáticos ou limitados no exercício com  $VEF_1 > 50\%$  do predito.<sup>13</sup> Entretanto, a gravidade da DPOC é influenciada por outras condições que não somente a obstrução de via aérea. A capacidade de exercício e, conseqüentemente, a realização de atividades de vida diária e a qualidade de vida podem estar significativamente diminuídas mesmo em pacientes com doença pulmonar crônica leve ou moderada, portanto, sem relação direta com a função pulmonar.<sup>14</sup> A RP aumenta a capacidade de exercício e melhora a qualidade de vida do paciente, mesmo sem impacto na função pulmonar.<sup>15,16</sup>

Embora recomendada para pacientes sintomáticos e, de acordo com o GOLD (2016)<sup>1</sup>, indicada nos estágios B, C e D, a RP se constitui um suporte muito mais completo do que a simples recomendação de atividade física, prevista para pacientes com DPOC GOLD A (Tabela 2). A atividade física é definida como qualquer movimento do corpo produzido por musculatura esquelética que resulta em gasto energético<sup>17</sup> e, portanto, não prevê uma regularidade e intensidade na sua realização, características de um programa de RP.

Pacientes com DPOC leve e ainda tabagistas podem se beneficiar de um programa de RP, já que há evidências de que um treino regular, particularmente, o aeróbio de moderada intensidade, atenua o desenvolvimento de

**Tabela 2.** Classificação por avaliação combinada da DPOC e recomendação de atividade física/RP.

Paciente	Características	Classificação espirométrica	Exacerbações por ano	CAT	mMRC	Manejo não-farmacológico
A	Baixo risco Menos sintomas	GOLD 1-2 Leve-moderado	≤1	<10	0-1	Atividade física
B	Baixo risco Mais sintomas	GOLD 1-2 Leve-moderado	≤ 1	≥10	≥2	RP
C	Alto risco Menos sintomas	GOLD 3-4 Grave-muito grave	≥ 2	<10	0-1	RP
D	Alto risco Mais sintomas	GOLD 3-4 Grave-muito grave	≥ 2	≥10	≥2	RP

Adaptado de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. Updated 2016 (GOLD). CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council; RP: Reabilitação Pulmonar.

doença pulmonar induzida pelo cigarro.<sup>18</sup> Além disso, pacientes com DPOC leve já podem apresentar alterações sistêmicas, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, hiperlipidemia, osteoporose<sup>19</sup>, reforçando a necessidade de encaminhamento precoce à RP.

### RP durante e após exacerbação

Pacientes em todos os estágios de DPOC podem se beneficiar de um programa de exercícios que pode ser iniciado na estabilidade, durante ou após exacerbação<sup>3</sup>. A RP precoce durante e após a exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) tem sido bastante discutida. A capacidade de exercício pode continuar diminuída por longo tempo após a alta hospitalar pós EADPOC<sup>20</sup> e está relacionada a maior inatividade<sup>21</sup> que, por sua vez, se constitui em fator de risco de mortalidade<sup>22</sup>, declínio de função pulmonar<sup>23</sup> e readmissão por nova exacerbação.<sup>24</sup>

A RP precoce *durante* a EADPOC se baseia em treino resistido de membros inferiores (MMII) que é bem tolerado, seguro e melhora a força muscular e a capacidade física.<sup>25</sup> Da mesma forma, a RP precoce *após* EADPOC (até 3 semanas) é segura e efetiva<sup>26</sup> e diminui readmissões hospitalares e mortalidade.<sup>27</sup>

### RP domiciliar

Devido à limitação de acesso, principalmente pelo número reduzido de centros de RP, um programa de RP realizado no domicílio do paciente deve ser considerado, visando o aprendizado de exercícios e comportamentos que podem levar ao aumento do nível de atividade física diária. A RP domiciliar também se constitui numa estratégia para manutenção da prática de exercícios após um programa de RP ambulatorial.

Liu e colaboradores (2014)<sup>28</sup> realizaram meta-análise sobre a efetividade da RP domiciliar e concluíram que esse programa representa uma valiosa estratégia de intervenção para alívio de dispneia, melhora de capacidade de exercício e de qualidade de vida em pacientes com DPOC. Neves e colaboradores (2016)<sup>29</sup> também realizaram uma meta-análise sobre a efetividade

da RP domiciliar e concluíram que os benefícios dessa são comparáveis aos da RP ambulatorial em relação à capacidade funcional e qualidade de vida.

### Contra-indicações da RP

As contra-indicações da RP incluem qualquer condição que possa expor o paciente a risco (como doença cardíaca não controlada) durante o programa ou que interfira no processo (desordens neurológicas, artrite grave).<sup>3</sup> A maioria dos casos pode ser adaptada e o profissional capacitado a realizar o programa de RP fará as adaptações necessárias, na vigência de limitações motoras, neurológicas e cognitivas. Em caso de condições cardíacas presentes, a avaliação cardiológica deve ser realizada previamente.

### Como realizar o treinamento do paciente com DPOC na RP

Antes mesmo de descrever o programa de RP, vale ressaltar que esse deve ser constituído por uma equipe multiprofissional especializada e capacitada para tratar pacientes com DPOC. O ideal é que essa equipe seja composta por médico pneumologista, fisioterapeuta, educador físico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, terapeuta ocupacional e assistente social. No entanto, os resultados podem ser satisfatórios mesmo com um número menor de profissionais, desde que eles identifiquem e supram as necessidades individuais dos pacientes.

O exercício deve ser individualmente prescrito de acordo com a avaliação do paciente, em função da limitação ventilatória, alteração nas trocas gasosas e alteração na musculatura esquelética e respiratória. O exercício pode ser otimizado com broncodilatador, oxigênio suplementar e tratamento de comorbidades para os pacientes que necessitam dessas intervenções.<sup>3</sup>

Exercícios resistidos e de endurance são as formas mais comuns para treinar o paciente com DPOC, porém o treinamento pode ser associado a outras técnicas, como o uso de ventilação mecânica não invasiva, heliox (associação de gás hélio mais oxigênio) e

eletroneuroestimulação muscular, entretanto, várias destas associações são usadas mais para pesquisa para fundamentação estratégica, e não são praticadas no dia a dia de um programa de RP.<sup>30</sup>

Um programa de RP é composto por uma série de exercícios como, treino contínuo para MMII, para membros superiores (MMSS), treino de força para MMII e MMSS, alongamentos e técnicas de relaxamento muscular.<sup>31,32,16</sup>

A seguir, a descrição dos principais componentes:

## *Aquecimento*

É uma forma de preparar o paciente para iniciar os exercícios inseridos em um programa de RP ativando o sistema cardiovascular e a circulação periférica. São exercícios leves com movimentos de curta duração, de um a três minutos, com períodos similares de repouso entre eles. Os exercícios consistem em séries de movimentos intercalando MMSS (como rotação de ombro) com MMII (como marcha estacionária), realizando a expiração no momento de maior esforço do paciente.<sup>33</sup>

## *Treinamento de endurance de MMII*

Pode ser realizado em bicicleta estacionária, esteira ergométrica ou simplesmente caminhando em um local aberto. Apresenta grande importância em um programa de RP, com forte recomendação (1A), segundo o *American College of Chest Physicians (AAACP)* e a *American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation (ATS/ERS)*, por ser considerada a modalidade de exercício mais eficaz para os pacientes com DPOC.<sup>3, 34</sup>

O treinamento de MMII deve ser realizado no mínimo três vezes por semana supervisionadas, sendo aceitável, duas vezes supervisionadas e uma vez não supervisionada.<sup>3</sup> A duração deve ser de 30 a 40 minutos, com intensidade de 80% da carga máxima alcançada em um teste de esforço ou 60% a 70% da mesma carga quando realizado sem supervisão.<sup>3</sup> A escala de Borg (modificada 0-10) também pode ser utilizada como marcador de esforço mantendo o escore de fadiga e dispneia entre 3 e 6.<sup>35</sup>

O treinamento de alta intensidade é o mais recomendado por produzir melhores benefícios fisiológicos e deve ser sempre enfatizado ao paciente. Entretanto, há pacientes que não toleram alta intensidade de exercício. Para esses pacientes o treinamento intervalado pode ser adotado, por promover períodos de exercício com alta e baixa intensidade.<sup>35</sup> É uma estratégia inicial para o treinamento de pacientes muito graves até que consigam manter o exercício contínuo.

## *Treinamento de endurance MMSS*

A simples elevação dos MMSS altera o recrutamento muscular ventilatório e postural, resultando em assincronia toracoabdominal, aumento da sensação de dispneia em tempo mais curto e término do exercício em cargas mais baixas<sup>36</sup>, portanto, esse tipo de treino é de extrema

importância em pacientes com DPOC, pois muitas atividades do cotidiano envolvem movimentos com os MMSS.

Várias são as formas de realizar o treinamento de MMSS e já foi observado que a carga de treinamento de 50% do máximo durante o treino de *endurance* é mais tolerável para os pacientes com DPOC, levando a menor hiperinsuflação dinâmica do que cargas mais altas.<sup>37</sup>

O modelo considerado padrão é o treinamento de MMSS em cicloergômetro, porém treinamento com halteres, bastões, e faixas elásticas com resistências variadas também são comumente utilizados. Movimento em diagonal é um bom método para realizar o treinamento de MMSS por ser um movimento funcional que isoladamente mais recruta músculos da cintura escapular.<sup>33</sup> Assim como nos MMII o treinamento de MMSS deve ter duração de 30 minutos.

## *Treinamento de força*

O aumento de tônus e massa muscular é consequência do treino de força muscular periférica. Os principais estudos sobre treino de força em pacientes com DPOC propõem uma a três séries com oito a 12 repetições, para cada um dos grupos musculares com intervalo de dois a três minutos entre as séries. O treinamento deve ser realizado duas a três vezes na semana com intensidade de 50% a 90% de uma repetição máxima (1RM) e ajuste da intensidade a cada três a quatro semanas. Existem experiências bem sucedidas em pacientes com DPOC, cujas intensidades do treinamento atingiram até 90% de 1RM sem relato de efeitos adversos.<sup>38</sup> A combinação de treinamento de *endurance* e de força muscular pode ser a melhor estratégia para tratar a disfunção da musculatura periférica causada pela DPOC.<sup>3</sup> Essa combinação é bem tolerada pelos pacientes com DPOC e apresenta efeitos fisiológicos mais abrangentes, pois em adição aos efeitos esperados dos dois tipos de treinamento, pode melhorar a densidade óssea, uma vez que 50% dos indivíduos com DPOC apresentam osteoporose ou osteopenia.<sup>34</sup>

Outra forma bastante utilizada para otimizar o treinamento de força de paciente DPOC muito grave é a estimulação elétrica do músculo. O protocolo consiste em ajustar a intensidade, frequência, duração e força da onda. A intensidade está relacionada à força de contração. Pode ser utilizada isoladamente ou associada a exercícios convencionais.<sup>3</sup>

## *Flexibilidade*

É bastante utilizada antes e após o período de treinamento da RP. Tem como objetivo diminuir a tensão muscular reduzindo o sintoma de dor após o exercício além de reduzir a possibilidade de lesões durante o exercício. Devem-se alongar MMSS, cintura escapular e MMII, mantendo a fibra alongada por 20 segundos com um breve descanso entre um exercício e outro.<sup>33</sup>

## *Componente educacional*

A educação do paciente é importante em todas as fases

da doença e do programa de RP, ou seja, desde o diagnóstico até a fase mais avançada onde se iniciam os cuidados paliativos.<sup>3</sup> Os tópicos educacionais de auto-manejo da doença são relacionados na Tabela 3:

**Tabela 3.** Tópicos educacionais para auto-manejo da DPOC.<sup>3</sup>

• Anatomia e fisiologia pulmonar
• Fisiopatologia DPOC
• Comunicação com o cuidador
• Interpretação de testes médicos
• Estratégias de respiração
• Manobras de higiene brônquica de auto-manejo
• Papel e racional das medicações
• Uso de aparelhos respiratórios
• Benefícios do exercício
• Conservação de energia
• Alimentação saudável
• Evitar irritantes
• Reconhecimento e tratamento precoce de exacerbações
• Atividades de lazer
• Convivendo com DPOC

## Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida relacionada ao estado de saúde do paciente com DPOC, também tem grande importância na RP. É avaliada com a utilização de questionários genéricos e específicos, antes e após o programa de RP.<sup>39</sup>

Tabela 4. Resumo dos componentes de treinamento e grau de recomendação.<sup>34</sup>

**Tabela 4.** Resumo dos componentes de treinamento e grau de recomendação.<sup>34</sup>

Tipo	Evidência	Recomendação
Aeróbio (músculos da deambulação)	1A	Forte
Endurance de membros superiores	1A	Forte
Força muscular (grandes grupos musculares)	1A	
<b>Intensidade</b>	1A	Forte
Baixa e alta intensidades produzem benefícios clínicos		
<b>Duração</b>	1A	Forte
6 a 12 semanas produzem benefícios		
<b>Educação</b>	1B	Moderada
Auto-manejo e prevenção e tratamento de exacerbações		

## Considerações finais

Os benefícios da RP para pacientes com DPOC se estendem da melhora de sintomas à redução de custos em saúde pública. Um programa de RP pode ser iniciado na

estabilidade, durante ou após exacerbação, entretanto, há significativas barreiras para o encaminhamento dos pacientes. Estratégias para mudar esse quadro são fundamentais e, podem ser iniciadas com a conscientização dos benefícios da RP para profissionais de saúde, pacientes e público em geral.

## Referências Bibliográficas

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, Updated 2016. Disponível em: <http://goldcopd.org> (acessado em 27/08/16)
2. DATASUS [<http://datasus.saude.gov.br>] Brasília: Ministério da Saúde (acessado em 09/09/16). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>
3. Spruit MA, Singh S J, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8): e13-e64.
4. Cecins N, Geelhoed E, Jenkins SC. Reduction in hospitalization following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Aust Health Rev.* 2008; 32: 415-22.
5. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S. Cost effectiveness of an outpatient pulmonary rehabilitation program. *Thorax.* 2001; 56: 779-84.
6. World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. Burden of COPD. WHO [www.who.int/respiratory/copd/burden/en](http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en). (acessado em 09/09/16)
7. Johnston K, Grimmer-Somers K. Pulmonary Rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? *Physiother Can.* 2010; 62:368-73.
8. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muíño A, Lopewz M V, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG: PLATINO Team. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1875-81.
9. Stanzani VLTS, Santos AA, Dal Corso S, Malaguti C. Pulmonary rehabilitation recommendation from a Pulmonologist cohort of São Paulo – Brazil. *Conscientiae Saúde.* 2009;8(3):491-6.
10. Foster F, Piggott R, Riley L, Beech R. Working with primary care clinicians and patients to introduce strategies for increasing referrals for pulmonary rehabilitation. *Prim Health Care Res Dev.* 2016; 17: 226-37.
11. Keating A, Lee A, Holland A E. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2011; 8: 89-99.
12. Carvalho CRF, Marques da Silva CCB, Rocco PGL. Prescrição do treinamento aeróbio nas doenças respiratórias crônicas. In: Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória Ciclo 2/ Vol 1. Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia Intensiva. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2015, p. 9-32.
13. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schunemann H, Wedzicha W, et al. American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011; 33: 1165-85.
14. Agustí A, Calverley P M A, Celli B, Coxson H O, Edwards L D, Lomas D A, MacNee W, Miller B E, Rennard S, Silverman E K, Tal-Singer R, Wouters E, Yates J C, Vestbo J. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. *Respir Res.* 2010; 11: 122.

15. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest*. 2004; 125:2021-8.
16. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J*. 2002; 19:1072-8.
17. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand: exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: 1510-30.
18. Toledo AC, Magalhães RM, Hizume RP, Biselli PJC, Moriya HT, Mauad T, Lopes FDTQS, Martins MA. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur Respir J*. 2012; 39:254-64.
19. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80: 112-9.
20. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:446-52.
21. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006; 129:536-44.
22. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical inactivity is the strongest predictor of all cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140:331-42.
23. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduced risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:458-63.
24. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM; on behalf of the EFRAM (Estudi del Factors de Risc d'Agudització de la MPOC) Investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003; 58:100-5.
25. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Gosselink R. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:1072-7.
26. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10:CD005305.
27. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res*. 2005;6:54
28. Liu X L, Tan J, Wang T, Zhang Q, Zhang M, Yao L, Chen J. Effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rehab Nurs*. 2014; 38:36-9.
29. Neves L F, Reis M H, Gonçalves T R. Home or community-based pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saúde Pública*. 2016; 32(6):e00085915
30. Gloeckl R, Marinov B, Pitta F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. *Eur Respir Rev*. 2013; 22:178-86.
31. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:669-74.
32. Kaelin M E, Swank A M, Barnard K L, Beach P, Newman J. Physical fitness and quality of life outcomes in a pulmonary rehabilitation program utilizing symptom limited interval training and resistance training. *J Exerc Physiol*. 2001; 4:30-7.
33. Gava M V, Picanço P S A. Reabilitação Pulmonar. In: Monteiro CG, Gava MV, organizadores. *Fisioterapia Pneumológica*. 1ª. Edição. São Paulo: Manole, 2006, p.371.
34. Ries et al. Pulmonary Rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131: 4S-42S.
35. Kortianou E A, Nasis I G, Spetsioti S T, Daskalakis A M, Vogiatzis A I. Effectiveness of interval exercise training in patients with COPD. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010; 21(3): 12-21.
36. Ike D, Jamami M, Marino DM, Ruas G, Pessoa BV, Lorenzo V A P. Efeitos do exercício resistido de membros superiores na força muscular periférica e na capacidade funcional do paciente com DPOC. *Fisioter Mov*. 2010; 23(3): 429-37.
37. Colucci MC, Porto F, Castro E, Iamonti A, Souza V, Nascimento O, Jardim J. Upper limb exercises using varied workloads and their association with dynamics hyperinflation in patients with COPD. *Am J Crit Care Med*. 2008; 179: A2368.
38. Hoff J, Tjonna AE, Steinshamn S, Hoidal M, Richardson RS, Helgerud J. Maximal strength training of the legs in COPD: a therapy for mechanical inefficiency. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39:220-6.
39. Moreira GL, Pitta F, Ramos D, Nascimento CS, Barzon D, Kovelis D, Colange AL, Brunetto AF, Ramos EM. Portuguese-language version of the Chronic Respiratory Questionnaire: validity and reproducibility study. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(8): 737-44.

# Paciente DPOC intubado: como ventilar?

## Intubated COPD patients: how to ventilate?

Caio César Araújo Morais<sup>1</sup>; Tiago Barroso Vieira Costa<sup>2</sup>; Mauro Roberto Tucci<sup>1</sup>; Eduardo Leite Vieira Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup>Curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará (UECE).

### RESUMO

A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma causa comum da insuficiência respiratória e frequentemente requer o uso do suporte ventilatório mecânico invasivo (VM). Nesses casos, o grau de obstrução das vias aéreas e da hiperinsuflação pulmonar tornam desafiadores para o intensivista os ajustes da VM. Primariamente, a VM deve promover o repouso da musculatura respiratória, melhorar a troca gasosa e reduzir a hiperinsuflação pulmonar. Neste artigo, objetivamos revisar alguns princípios clínicos relacionados à VM em pacientes com DPOC e discutiremos diferentes estratégias que podem ser empregadas para otimizar o manejo ventilatório.

**Palavras chave:** doença pulmonar obstrutiva crônica; pressão respiratória intrínseca positiva; ventilação mecânica.

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are a common cause of respiratory failure and frequently require the use of invasive mechanical ventilation (MV). In such circumstances, the management of MV can be a challenge considering the degree of airway obstruction and lung hyperinflation that these patients sometimes present. The main goals of MV should be to promote resting of the respiratory muscles, to improve gas exchange, and to reduce lung hyperinflation. In this article, we review clinical principles related to MV in patients with COPD and discuss different strategies that can be employed to optimize the ventilatory settings.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; positive-pressure respiration, intrinsic; mechanical ventilation.

### Introdução

Pacientes com exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) frequentemente necessitam de suporte ventilatório mecânico. A gravidade da exacerbação da insuficiência respiratória se deve à combinação das características da doença de base com aquelas do acometimento pulmonar agudo. Este, comumente causado por infecção das vias aéreas, seja bacteriana ou viral, costuma aumentar a quantidade de secreção ou mudar seu aspecto, piorar a dispneia e hipoxemia e aumentar a resistência das vias aéreas.<sup>1</sup>

Pacientes com DPOC têm graus variados de obstrução ao fluxo aéreo. Em casos mais graves, além do aumento de trabalho muscular para vencer a resistência das vias aéreas a cada ciclo respiratório, pode ocorrer

hiperinsuflação pulmonar decorrente do esvaziamento incompleto do pulmão ao final da expiração. Esse mecanismo faz com que o volume de repouso desses pacientes fique acima do que seria sua capacidade residual funcional normal, diminuindo a curvatura do diafragma e reduzindo sua capacidade de gerar pressão inspiratória.

Durante uma exacerbação da DPOC, o aumento da demanda ventilatória leva a incremento da frequência respiratória com conseqüente redução do tempo expiratório. Essa má adaptação frequentemente leva ao surgimento ou à piora da hiperinsuflação *dinâmica*. Como conseqüência, a pressão alveolar ao final da expiração se torna maior que a pressão na via aérea, fenômeno ao qual se dá o nome de pressão positiva expiratória final intrínseca (PEEP<sub>i</sub>, do inglês *Intrinsic Positive End-expiratory Pressure*), também chamada de auto-PEEP em pacientes respirando à pressão atmosférica. Em pacientes sob pressão positiva, chama-se de auto-PEEP a diferença entre a pressão alveolar ao final da expiração e a PEEP externa (auto-PEEP = PEEP<sub>i</sub> – PEEP<sub>externa</sub>). O nível de auto-PEEP em pacientes com doenças obstrutivas depende do grau de obstrução das vias aéreas e dos parâmetros ventilatórios programados, podendo ultrapassar 10 cmH<sub>2</sub>O.<sup>2</sup> Sua

Eduardo L. V. Costa, MD, PhD.  
Laboratório de Pneumologia LIM-09  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo 455 (sl 2144), São Paulo 01246-903,  
Brasil - Telefone: +55 11 3061-7361  
eduardoleitecosta@gmail.com

ocorrência pode levar à piora da troca gasosa, além de prejudicar a eficiência da musculatura respiratória, principalmente do diafragma. Em casos extremos, dificulta o retorno venoso, reduzindo o débito cardíaco e podendo levar à parada cardiorrespiratória.<sup>3</sup>

Durante a agudização da insuficiência respiratória, a obstrução do fluxo aéreo é frequentemente tratada com broncodilatadores e corticoide. A ventilação não invasiva (VNI) é recomendada como abordagem inicial para reduzir o esforço respiratório e evitar a fadiga muscular.<sup>4,5</sup> Contudo, na falha dessa terapêutica (persistência ou piora da acidose, do desconforto respiratório e da oxigenação), é indicada a intubação endotraqueal e o suporte ventilatório invasivo. Nos casos com pH < 7,15, parada respiratória ou padrão respiratório anormal (p.e. *gasping*), deve-se considerar imediatamente a ventilação mecânica invasiva (VM).<sup>6</sup>

Neste artigo, iremos revisar alguns conceitos relacionados à VM em pacientes com DPOC e discutir estratégias para seu manejo ventilatório.

## Objetivos da ventilação mecânica invasiva

A VM objetiva primariamente promover o repouso da musculatura respiratória, reduzir a hiperinsuflação pulmonar, além de melhorar a troca gasosa. A ventilação deve ser ajustada para promover correção da acidemia grave e não para normalizar valores de pressão parcial de CO<sub>2</sub> no sangue arterial. Um alvo comumente utilizado é a manutenção do pH entre 7,20 e 7,40.<sup>7</sup>

O repouso da musculatura respiratória, por período de 24 horas, pode contribuir para reversão da fadiga muscular.<sup>8</sup> Nesta fase, a ventilação controlada, acompanhada de adequada sedação e analgesia, auxilia também na redução da produção de CO<sub>2</sub>. A redução da hiperinsuflação, por sua vez, pode ser manejada através de várias estratégias ventilatórias, isoladamente ou em combinação (abordadas nas próximas seções).

## Modos ventilatórios

Não há modalidade ventilatória ideal para o suporte de pacientes com exacerbação de DPOC. Durante a instituição da VM, quando a mecânica do sistema respiratório se encontra no seu pior cenário, recomendam-se modos controlados a fluxo (também chamados de modos controlados a volume ou VCV, do inglês *volume-controlled ventilation*) ou a pressão (PCV, do inglês *pressure-controlled ventilation*), não havendo preferência entre eles.<sup>6</sup>

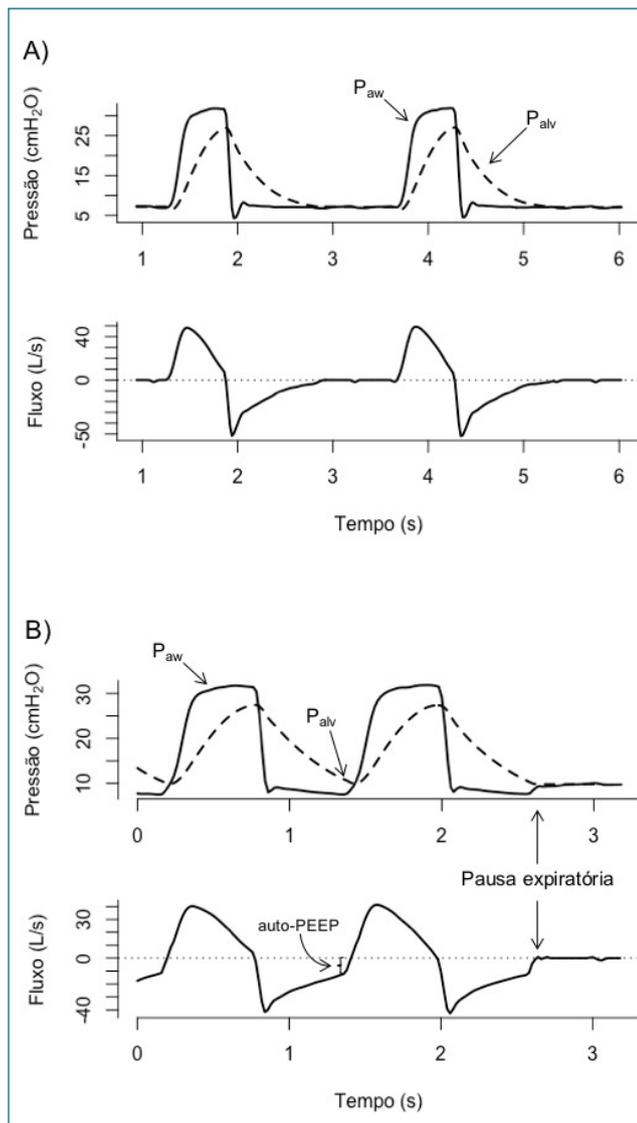
No modo VCV, ajusta-se a fração inspirada de oxigênio (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>), a PEEP externa, o volume corrente, a frequência respiratória (FR), o pico de fluxo inspiratório e o formato da onda de fluxo. A melhor F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> é aquela que corrige a hipoxemia sem causar hiperóxia. O alvo de saturação

periférica de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) costuma ser aproximadamente 92-94%. O volume corrente deve ser ajustado para fornecer 5-8 mL/Kg de peso ideal, combinado a uma frequência respiratória suficiente para corrigir a acidemia (alvo de pH 7,2-7,4). O ajuste de PEEP deve ser individualizado para facilitar o disparo do ventilador e, ao mesmo tempo, evitar piora da hiperinsuflação (discutiremos com mais detalhes na seção *Ajustes ventilatórios para minimizar a auto-PEEP*). A onda de fluxo inspiratório decrescente geralmente resulta em menores pressões de pico<sup>9</sup> quando comparada à onda quadrada, geralmente também levando à melhor distribuição do ar.<sup>10</sup> Além do formato da curva de fluxo, no modo VCV, também é possível ajustar um período com fluxo zero no final da inspiração (pausa inspiratória). Este ajuste permite a monitorização da pressão de platô (P<sub>platô</sub>), além de otimizar a eliminação de CO<sub>2</sub>. Durante a pausa, o CO<sub>2</sub> alveolar difunde-se para o espaço morto anatómico, reduzindo seu volume efetivo e aumentando a eliminação do CO<sub>2</sub> em aproximadamente 10%.<sup>11</sup> Entretanto, a pausa inspiratória deve ser ajustada com cautela (normalmente entre 0,25 e 0,5 segundo), pois provoca diminuição concomitante do tempo expiratório, podendo piorar a hiperinsuflação.

O modo PCV pode ser programado para se assemelhar ao modo VCV com fluxo decrescente. No modo PCV, ajustam-se F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, PEEP, o nível de pressão acima da PEEP ( $\Delta P$ ), o tempo inspiratório e a frequência respiratória. Os ajustes de F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, PEEP e FR seguem os mesmos princípios do modo VCV. Uma diferença fundamental é que não se ajusta o volume corrente no modo PCV. Ele é consequência dos parâmetros  $\Delta P$ , tempo inspiratório e das propriedades mecânicas do sistema respiratório. Portanto, flutuações da complacência e, em pacientes com DPOC, sobretudo da resistência das vias aéreas, assim como da auto-PEEP podem afetar os volumes oferecidos. Por exemplo, uma acentuação da obstrução das vias aéreas por secreção pode levar a um nível de ventilação alveolar muito baixo, levando ao desenvolvimento de acidose respiratória grave<sup>10</sup>, enquanto o modo VCV garantiria o volume corrente, mas elevaria as pressões nas vias aéreas.<sup>12</sup> Portanto, tudo se resume a uma questão de monitorização adequada e regulagem apropriada dos alarmes. No modo VCV, deve-se atentar para possíveis elevações das pressões das vias aéreas, e no modo PCV, para reduções no volume corrente.

## Monitorização da auto-PEEP

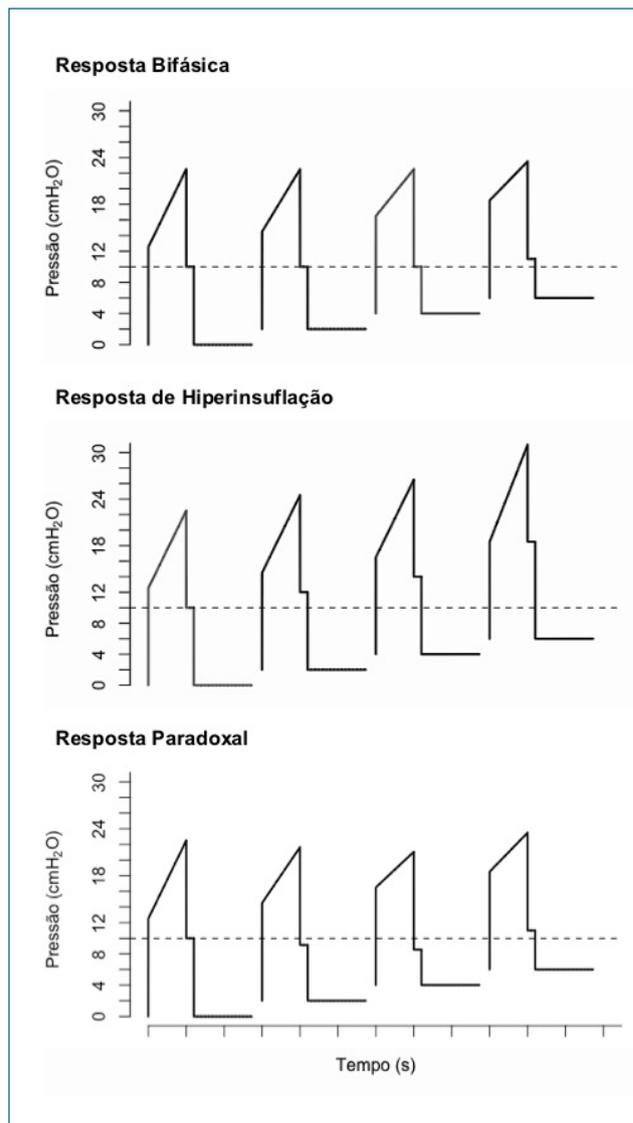
Na prática, a curva de fluxo-tempo do ventilador mecânico fornece uma indicação qualitativa da existência da auto-PEEP. Em condições normais (na ausência de auto-PEEP), o fluxo expiratório atinge zero antes do início da próxima inspiração (Figura 1A), indicando equilíbrio entre a pressão alveolar e a pressão nas vias aéreas. Na presença de auto-PEEP, o fluxo expiratório não chega a zerar, já que a pressão alveolar é maior que a pressão nas



**Fig. 1** - Curvas de pressão nas vias aéreas ( $P_{aw}$ ), pressão alveolar ( $P_{alv}$ ) e fluxo ao longo do tempo de paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A) note que o fluxo expiratório atinge o zero antes do início da próxima inspiração, indicando equilíbrio entre a  $P_{alv}$  e a  $P_{aw}$ , ou seja, ausência de auto-PEEP. B) observe que o fluxo expiratório não chega a zerar antes do início da inspiração seguinte e que nesse momento a  $P_{alv}$  é maior que a  $P_{aw}$ , assim, indicando a presença de auto-PEEP. A quantificação dessa auto-PEEP pode ser realizada através de uma pausa expiratória. Durante essa manobra, a  $P_{aw}$  identificada será a PEEP total (soma da PEEP externa com a auto-PEEP).

vias aéreas (Figura 1B). Esse achado é indicativo de auto-PEEP e de aprisionamento de ar, podendo levar à piora da complacência do sistema respiratório.

A quantificação da auto-PEEP pode ser realizada através de uma pausa expiratória de aproximadamente 3 segundos, tempo necessário para permitir a redistribuição do volume e equilibrar a pressão alveolar com a da via aérea (Figura 2). Essa pausa é obtida através do acionamento do botão "Pausa expiratória" ou "Expiratory hold" na maioria dos ventiladores mecânicos. Quando a pausa é acionada, o ventilador fecha *ambas* as válvulas inspiratória e expiratória no instante em que se iniciaria o próximo ciclo respiratório (quando fecharia a válvula



**Fig. 2** - Caracterizações dos padrões de resposta ao incremento da PEEP externa no modo VCV. Na resposta bifásica, note que o incremento da PEEP até 4 cmH<sub>2</sub>O não modificou a pressão de platô. Neste exemplo, deve ser usada a PEEP externa que precede o aumento da pressão de platô (terceiro ciclo). No padrão de hiperinsuflação, verifique que qualquer ajuste da PEEP externa acarreta em elevação da pressão de platô, caracterizando a piora da hiperinsuflação pulmonar. Neste caso, deve-se usar o menor valor da PEEP externa (primeiro ciclo). No exemplo com resposta paradoxal, à medida que a PEEP externa aumenta, há uma queda da pressão de platô. Nesta situação, deve ser usada a PEEP externa que gerou o menor nível da pressão de platô (terceiro ciclo).

expiratória e abriria a inspiratória). Durante a pausa, a pressão expiratória identificada no ventilador será a PEEP<sub>r</sub>, também chamada de PEEP total (soma da PEEP externa com a auto-PEEP). Para a correta medida com esse método, o paciente não deve apresentar esforço respiratório.

## Ajustes ventilatórios para minimizar a auto-PEEP

### Hipoventilação controlada

A pressão alveolar no final da inspiração (pressão de platô, quando há pausa inspiratória) determina o limite superior da PEEP total (a soma de PEEP externa com a

auto-PEEP). A partir desse valor, a pressão alveolar diminui progressivamente durante a expiração até que uma nova inspiração se inicie. Assim sendo, uma forma de reduzir a auto-PEEP é reduzir essa pressão alveolar do início da expiração através de reduções do volume corrente e, ao mesmo tempo, permitir maior esvaziamento pulmonar aumentando o tempo expiratório. Essa é a base teórica da estratégia de hipoventilação controlada.

A hipoventilação controlada caracteriza-se pela manutenção de um baixo volume minuto (volume corrente  $\times$  FR) e constitui uma das principais opções para minimizar a hiperinsuflação dinâmica. Esta estratégia também permite evitar pressões de vias aéreas elevadas. Geralmente recomenda-se manter o volume-minuto  $\approx$  8-10 L/min, ajustando a frequência respiratória entre 8 e 15 rpm, com um volume corrente de 5 a 8 ml/kg. Na ventilação no modo VCV, esse alvo é atingido ajustando diretamente o volume corrente. Já no modo PCV, o ajuste do volume corrente está condicionado à regulagem da pressão de distensão ou  $\Delta P$ .

A principal consequência dessa estratégia de hipoventilação controlada é a retenção do  $CO_2$ . Na maioria das vezes, essa hipercapnia *permissiva* é bem tolerada quando o pH é mantido acima de 7,2.<sup>6,13</sup>

### Relação Inspiração:Expiração (I:E)

Em um pulmão normal, a relação entre o tempo inspiratório e expiratório (relação I:E) é em torno de 1:2, o que costuma ser suficiente para que haja um esvaziamento adequado do pulmão. Na DPOC, especialmente nos casos de obstrução mais grave, o esvaziamento pulmonar geralmente é lentificado por aumento da resistência das vias aéreas associado à perda do recuo elástico pulmonar, fazendo com que o tempo expiratório até a capacidade residual funcional seja bastante prolongado. Desse modo, nestes pacientes, recomenda-se uma relação I:E  $\approx$  1:3 (ex.: 1:4, 1:5), objetivando o prolongamento da expiração.<sup>1</sup>

Uma maneira de descrever o esvaziamento pulmonar é através da constante de tempo do sistema respiratório. Medida em segundos, a constante de tempo indica o intervalo necessário para que se esvaziem 63% do pulmão. Três constantes de tempo são suficientes para que se esvaziem 95% do pulmão. Ela é calculada simplesmente multiplicando a resistência pela complacência do sistema respiratório. Indivíduos sadios têm constantes de tempo da ordem de 0,4 s, enquanto pacientes com DPOC podem ter valores superiores a 2 segundos. Isso significa que eles podem levar mais que 6 segundos para esvaziar completamente os pulmões.

Na maioria dos ventiladores mecânicos, o ajuste da relação I:E dependerá da FR e do tempo inspiratório programado. Assim, além de manter uma baixa FR (8 a 15 rpm), é necessário encurtar o tempo inspiratório, que inversamente, repercutirá no aumento do tempo expiratório. É importante notar que os ajustes da relação

I:E têm impacto limitado quando se mantém constante o volume minuto, principalmente quando este já está abaixo de 10 L/min (veja seção acima *Hipoventilação controlada*).<sup>3,14</sup>

Se o ventilador estiver no modo VCV, a redução do tempo inspiratório pode ser feita com o aumento do fluxo inspiratório, com a diminuição do volume corrente ou remoção da pausa inspiratória. Se em PCV, o alvo da relação I:E pode ser alcançado reduzindo diretamente o tempo inspiratório pré-ajustado. Nessa circunstância, muitas vezes é necessário aumentar o  $\Delta P$  programado no ventilador para que o volume corrente seja preservado.

### Ajuste da PEEP

Historicamente, havia a preocupação que o ajuste da PEEP, em qualquer valor, pioraria a hiperinsuflação dinâmica. Entretanto, hoje se sabe que esse ajuste pode trazer benefícios fisiológicos na exacerbação da DPOC.<sup>15</sup>

Mais precisamente, existem três padrões distintos de resposta à aplicação de PEEP externa: 1) a resposta paradoxal, que envolve diminuição do volume expiratório final, da PEEP<sub>i</sub> (PEEP externa + auto-PEEP) e da pressão de platô. Também está associada a aumento no fluxo expiratório isovolumétrico à medida que a PEEP externa aumenta, resultando em um alívio do aprisionamento aéreo; 2) a resposta bifásica, na qual o volume expiratório final, a pressão de platô e o fluxo expiratório isovolumétrico permanecem constantes com o incremento da aplicação da PEEP externa, até que um nível crítico seja atingido. Valores acima desta PEEP crítica levam a aumento do volume expiratório final e das pressões de platô, causando, ao mesmo tempo, redução do fluxo expiratório. Esse grupo de pacientes poderá apresentar leve melhora na troca gasosa e na hemodinâmica após a aplicação da PEEP, além de se beneficiar na transição para ventilação assistida através de melhora da sincronia com o ventilador; e 3) a clássica resposta de hiperinsuflação, geralmente presente nos pacientes com uma obstrução mais fixa, em que qualquer aplicação de PEEP externa promove um aumento no volume expiratório final e na pressão de platô, com diminuição do fluxo expiratório isovolumétrico, ou seja, ocasionando uma evidente hiperinsuflação pulmonar.<sup>15</sup>

O padrão de resposta à PEEP externa que o paciente apresentará é imprevisível com base em dados clínicos ou ventilatórios. Nós habitualmente utilizamos um dos dois procedimentos descritos a seguir para caracterizar o padrão de resposta do paciente. O primeiro usa o modo VCV, com uma pausa inspiratória de 0,5 a 0,8 segundo, volume corrente de 5 a 8 mL/kg e uma frequência respiratória de 10 rpm (com relação inspiração/expiração baixa, por exemplo menor que 1:4). Aumentamos a PEEP externa em 1-2 cmH<sub>2</sub>O a cada 10 a 20 ciclos respiratórios, começando da PEEP zero (ZEEP). Nos pacientes com resposta paradoxal, à medida que a PEEP aumenta, há

uma queda da pressão de platô. O valor da PEEP externa que causa o menor nível da pressão de platô deve ser usado. Naqueles com resposta bifásica, existirão poucos níveis de PEEP acima da ZEEP nas quais as pressões-platô ficarão iguais àquela da ZEEP. Finalmente, os pacientes com resposta de hiperinsuflação apresentarão elevação importante das pressões de platô logo após os primeiros incrementos na PEEP externa. Valores de PEEP muito baixos (ou mesmo ZEEP) deverão ser utilizados para esses pacientes. O segundo procedimento é realizado no modo PCV. A partir de ZEEP, determinamos a  $\Delta P$  (*driving pressure*) e o tempo inspiratório para alcançar um volume corrente de 5 a 8 mL/Kg. Aumentamos a PEEP externa em 1 a 2 cmH<sub>2</sub>O a cada 10 a 20 ciclos respiratórios, mantendo a pressão de platô constante (logo,  $\Delta P$  diminuirá). Se houver um aumento no volume corrente durante o aumento da PEEP, significa que houve resposta paradoxal, possivelmente representando manutenção da patência de vias aéreas durante toda a expiração (a PEEP tem efeito de *stent* pneumático). A PEEP deve sempre ser mantida no valor que gera o mais alto volume corrente (naqueles cuja resposta é paradoxal) ou no mais alto nível que precede àquele em que o volume corrente começa a cair (naqueles com padrão bifásico). Se o volume corrente cair acentuadamente após cada incremento na PEEP externa, esse paciente não se beneficiará de valores de PEEP mais altos.

## Desmame da Ventilação Mecânica

O desmame da VM é caracterizado pela redução abrupta ou progressiva do suporte ventilatório. Este processo deve ser iniciado assim que houver melhora do quadro respiratório, principalmente redução da resistência das vias aéreas. Outros critérios básicos como adequada oxigenação ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$  mmHg), baixa  $\text{FiO}_2 (< 50\%)$  e adequada ventilação alveolar (suficiente para manter pH  $> 7,3$ ) também devem ser considerados.<sup>16</sup>

Nesse período, comumente é observada assincronia entre o ventilador e o paciente. Especificamente na DPOC, é frequente a ocorrência de esforços ineficazes, ou seja, a contração da musculatura inspiratória não gera pressão suficiente para disparar o ventilador. Essa forma de assincronia está associada à fraqueza da musculatura respiratória e também ao trabalho muscular excessivo necessário para superar a auto-PEEP e atingir o limiar de disparo fixado.<sup>17,18</sup> Os modos ventilatórios espontâneos, como o modo pressão de suporte, permitem mais liberdade ao paciente; contudo, o excesso de pressão de suporte (excesso de assistência), pode desencadear elevados volumes inspirados, acentuando a hiperinsuflação dinâmica e, conseqüentemente, piorando a assincronia de disparo.<sup>19</sup> Nessas circunstâncias, é importante programar pressões de suporte baixas no sentido de evitar a sobreassistência. Outra opção, se disponíveis, são os modos ventilatórios avançados como a ventilação

assistida proporcional (PAV) ou a ventilação assistida ajustada neuralmente (NAVA). Esses modos ofertam volumes correntes proporcionais ao esforço do paciente, gerando significativamente menos sobreassistência.<sup>20</sup> Outras alternativas comumente empregadas para minimizar o desconforto respiratório e a incidência de assincronia de disparo são a escolha do disparo a fluxo (normalmente 1 a 2 L/min), e o aumento da PEEP para 80 a 85% da PEEP total ou  $\text{PEEP}_1$ .<sup>21-23</sup>

Sugerimos a realização de teste de respiração espontânea (TRE) em todos os pacientes elegíveis, conforme descrito acima. O teste deve ser realizado em tubo T ou em modo pressão de suporte com parâmetros baixos (PEEP 0-6 cmH<sub>2</sub>O, pressão de suporte de 5-8 cmH<sub>2</sub>O,  $\text{FiO}_2 < 50\%$ ) e ter duração de 30 a 120 minutos, sob observação contínua. Não existem índices preditores de sucesso no TRE específicos para a população com DPOC. Indicam falha no teste sinais e sintomas de agitação, sudorese, alteração do nível de consciência, aumento significativo da frequência respiratória, dessaturação, taquicardia, hipotensão ou hipertensão.<sup>24,25</sup>

Quando o paciente passa no TRE, ele deverá ser extubado. A VNI pode ser utilizada de forma preventiva logo após a extubação nos casos de pacientes sob maior risco de reintubação, como aqueles hipercápnicos ou os que falharam a mais de um TRE.<sup>26</sup> Nos casos de falha a três TRE seguidos, pode-se proceder a extubação, utilizando-se VNI como forma de facilitar o desmame.<sup>27</sup> Essa estratégia permite encurtar o tempo de ventilação mecânica e o tempo de UTI, diminuir incidência de pneumonia hospitalar e melhorar sobrevida em 90 dias. Ressalta-se que o sucesso do desmame só deve ser considerado quando houver independência da VNI.<sup>28</sup>

## Conclusão

A fisiopatologia da DPOC torna os ajustes da ventilação mecânica um grande desafio para o intensivista. Diferentes estratégias como hipoventilação controlada, redução da relação I:E e a identificação da resposta do paciente a mudança da PEEP podem ser empregadas para otimizar a ventilação mecânica nesses pacientes.

## Referências Bibliográficas

1. Ward NS, Dushay KM. Clinical concise review: Mechanical ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1614-9.
2. Rossi A, Ganassini A, Polese G, Grassi V. Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1663-74.
3. Tuxen D V, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(4):872-9.
4. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-22.

5. Brochard L. Non-invasive ventilation for acute exacerbations of COPD: a new standard of care. *Thorax*. 2000;55:817–8.
6. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016;71(Suppl 2):ii1-ii35.
7. Jezler S, Holanda MA, José A, Franca S. Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):111–8.
8. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin M. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol*; 1995. p. 539–56.
9. Leatherman JW. Mechanical Ventilation in Obstructive Lung Disease. *Clin Chest Med*. 1996;17(3):577–90.
10. Oddo M, Feihl F, Schaller M-D, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma/ : practical aspects. *Intensive Care Med*. 2006;32:501–10.
11. Åström E, Uttman L, Niklason L, Aboab J, Brochard L, Jonson B. Pattern of inspiratory gas delivery affects CO<sub>2</sub> elimination in health and after acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2008;34(2):377–84.
12. Marini JJ, Crooke PS, Truwit JD. Determinants and limits of pressure-preset ventilation: a mathematical model of pressure control. *J Appl Physiol*. 1989;67(3):1081–92.
13. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347–54.
14. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1542–5.
15. Caramez MP, Borges JB, Tucci MR, Okamoto VN, Carvalho CRR, Kacmarek RM, et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1519–28.
16. Yang KL, Tobin MJ. A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning from Mechanical Ventilation. *N Engl J Med*. 1991;324:1445–50.
17. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1997;112(6):1592–9.
18. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Brienza A, Guiliani R. Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: Effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med*. 1995;21(11):896–903.
19. Passam F, Hoing S, Prinianakis G, Siafakas N, Milic-Emili J, Georgopoulos D. Effect of different levels of pressure support and proportional assist ventilation on breathing pattern, work of breathing and gas exchange in mechanically ventilated hypercapnic COPD patients with acute respiratory failure. *Respiration*. 2003;70(4):355–61.
20. Cordioli RL, Akoumianaki E, Brochard L. Nonconventional ventilation techniques. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(1):31–7.
21. MacIntyre NR, Cheng KCG, McConnell R. Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest*. 1997;111(1):188–93.
22. Guerin C, Milic-Emili J, Fournier G. Effect of PEEP on work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1207–14.
23. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):263–71.
24. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation. *N Engl J Med*. 1995;332(6):332–50.
25. Barbas CS V, Isola AM, Farias AM de C. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica - 2013. *Assoc Med Intensiva Bras e Soc Bras Pneumol e Tisiol*. 2013;1–140.
26. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2465–70.
27. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Thomas Bauer T, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):70–6.
28. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033–56.

# Válvula endobrônquica em DPOC: futuro ou presente

## Endobronchial valve in COPD: future or present

Felipe Nominando Diniz Oliveira<sup>1</sup>; Paulo Francisco Guerreiro Cardoso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Assistente da Divisão de Broncoscopia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup>Médico Assistente da Divisão de Cirurgia do Tórax do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma doença prevalente, cuja base do tratamento sempre foi cessação do tabagismo, reabilitação e medicamentoso. Baseado nas respostas iniciais à redução volumétrica pulmonar cirúrgica, o tratamento endoscópico, especialmente com uso de válvulas endobrônquicas, vem se tornando uma opção cada vez mais viável e com resultados promissores, com menos complicações. Os pacientes com DPOC avançado, hiperinsuflação e aprisionamento aéreo devem ser inicialmente triados, porém outras variáveis como a presença de heterogeneidade do enfisema e, especialmente, a ausência de ventilação colateral, tem se mostrado de grande relevância, com os melhores resultados, seja em ganho de função pulmonar e tolerância ao exercício. Nessa revisão, faremos um resumo dos principais estudos já publicados sobre redução de volume pulmonar endoscópica, buscando associá-los à nossa realidade atual e suas perspectivas futuras.

**Palavras chaves:** Doença Pulmonar obstrutiva crônica; enfisema; válvula endobrônquica; redução de volume pulmonar endoscópica

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a prevalent disease, the mainstay of treatment has always been smoking cessation, rehabilitation and medication. Based on initial responses to lung-volume-reduction surgery, endoscopic treatment, especially with the use of endobronchial valves, it is becoming an increasingly viable option and with promising results with fewer complications. Patients with advanced COPD, hyperinflation and air trapping should be initially screened, but other variables such as the presence of heterogeneity of emphysema and especially the absence of collateral ventilation has been shown to be of great importance, with the best results, either in gain pulmonary function and exercise tolerance. In this review, we will make a summary of the main published studies on reduction of endoscopic lung volume, seeking to associate them to our current reality and future prospects.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease; emphysema; endobronchial valve; endoscopic lung volume reduction

### Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma moléstia prevalente e tratável, caracterizada por uma limitação persistente ao fluxo aéreo e associada com uma inflamação crônica das vias aéreas e pulmonar, relacionada à inalação de partículas e gases, especialmente o cigarro.<sup>1</sup>

A prevalência da doença varia na literatura, devido a diferenças nos métodos de estudo e nos critérios diagnósticos. Estima-se que mais de seis milhões de pessoas morreram por DPOC em 2012, representando 6% de todas as causas de morte global naquele ano.<sup>2</sup>

Tratamento medicamentoso fornece melhora sintomatológica limitada, porém sem melhora significativa de sobrevida. A redução volumétrica cirúrgica, opção em enfisema avançado, apresentou melhora na tolerância aos exercícios<sup>3</sup>, assim como aumento da sobrevida em um grupo bem selecionado, porém, de uma forma geral, o procedimento é associado com uma alta morbidade e mortalidade, não obstante a maior parte dos pacientes tinha doença avançada e com outras comorbidades associadas. Dessa forma,

Felipe Nominando Diniz Oliveira  
Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - 5º andar  
(Pneumologia), CEP: 05403-900 - São Paulo - SP  
felipenominando@gmail.com

pneumologistas vêm buscando alternativas menos invasivas que a redução cirúrgica, destacando-se a redução de volume pulmonar endoscópica, que é feito através da broncoscopia em paciente com enfisema grave.<sup>4</sup>

É nesse contexto que iremos discutir os principais estudos publicados sobre o tratamento endoscópico do enfisema, em especial o uso de válvulas endobrônquicas, suas indicações, complicações e perspectivas, buscando correlacionar com a realidade do nosso dia-a-dia.

## Principais estudos clínicos e suas implicações

Diversos métodos broncoscópicos para o tratamento redutor do enfisema vêm sendo estudados, dentre eles: válvula unidirecional, selantes/hidrogel, molas, ablação com vapor térmico. As válvulas funcionam permitindo a saída de ar aprisionado na expiração e impedindo a entrada de ar na inspiração ao se fechar. Os selantes envolvem a administração de uma suspensão de fibrinogênio e solução de trombina nas vias aéreas separadamente, provocando reação inflamatória, levando à atelectasia e remodelamento em algumas semanas. A ablação térmica usa o vapor térmico para causar dano tecidual localizado, seguido de fibrose e atelectasia.<sup>5</sup>

De todos os procedimentos, as válvulas endobrônquicas (EBV) são as mais empregadas.<sup>6</sup> No enfisema heterogêneo, a redução do aprisionamento após aposição das válvulas permite que a região pulmonar menos acometida tenha melhora funcional por direcionamento do ar para áreas melhores perfundidas e recrutando alvéolos previamente colapsados. Os estudos pilotos iniciais mostraram redução da hiperinsuflação dinâmica, melhora na capacidade de exercício.<sup>7</sup>

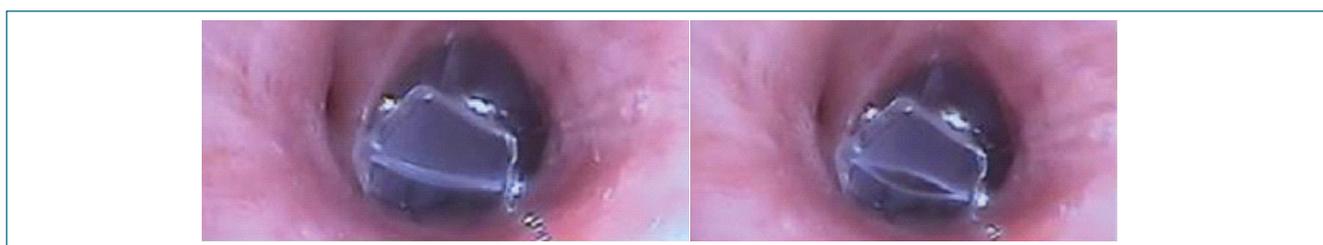
Além do colapso da via aérea, pelo bloqueio da entrada de ar na inspiração, a válvula se abre na expiração,

permitindo a saída do ar e de secreção. O procedimento é bem tolerado, sendo realizado sob sedação ou anestesia leve.<sup>6</sup> Há dois tipos de válvulas disponíveis: Zephyr (Pulmonx – figura 1) e Spiration (Olympus).

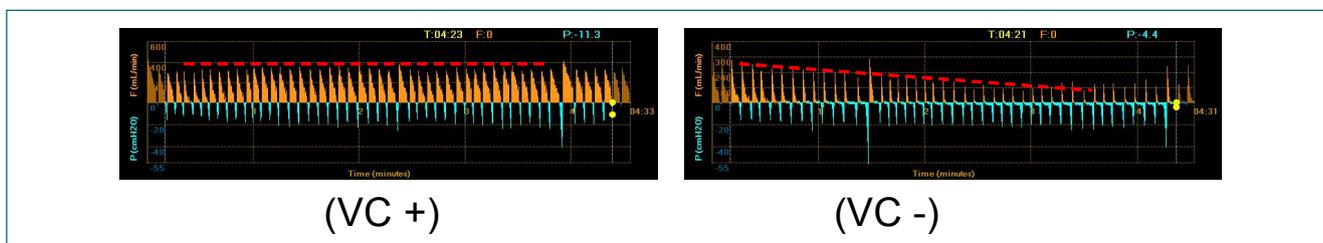
O VENT, um dos primeiros estudos clínicos<sup>8</sup> com EBV, teve resultados um pouco desapontadores. Houve diferença estatística significativa, porém sem repercussão clínica relevante – melhora do VEF1 em 6,8% e no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) de 5,8% no grupo tratado em relação ao controle. Além disso, houve aumento do número de exacerbações, pneumonias e hemoptise. Porém, em análise de subgrupo, os resultados foram mais favoráveis quando havia heterogeneidade do enfisema e com fissura lobar completa. Em uma análise de coorte europeia com os pacientes do VENT, o preditor de maior sucesso foi a presença de cissura completa e oclusão lobar alcançada.<sup>9</sup> A definição destes achados era feito inicialmente pela tomografia. Atualmente, temos alguns programas para melhor avaliar a extensão do enfisema e a integridade da cissura, como a presença de ventilação colateral.

Um estudo importante, STELVIO<sup>10</sup>, controlado e randomizado, confirmava a ausência de ventilação colateral através de um cateter balão que era insuflado no lobo alvo (sensor de fluxo e pressão – na ausência de ventilação colateral, há declínio do fluxo e aumento da pressão negativa- figura 2), para, então fazer a randomização para o tratamento endoscópico com válvula. Houve uma melhora significativa no VEF1 (140 ml), CVF (374 ml) e no TC6M (74m). Por outro lado, houve uma morte e 18% de pneumotóracex.

Em relação à seleção dos pacientes, estes devem estar com terapia medicamentosa otimizada, ter completado programa de reabilitação pulmonar, além de evidentemente terem cessado o tabagismo. Além da avaliação clínica, faz-se mister a realização da função pulmonar, tomografia de tórax e TC6M. De forma geral, os



**Fig.1.** Válvulas endobrônquicas- Zephyr®. Na inspiração, ela se fecha, impedindo a entrada de ar naquele lobo. Na expiração, há abertura da mesma, permitindo a saída de secreção, além do esvaziamento e atelectasia do lobo alvo.



**Fig. 2.** Curvas de fluxo e pressão medidas pelo Chartis®. Na ausência de ventilação colateral (VC), há um declínio progressivo do fluxo e aumento da pressão negativa.

potenciais candidatos ao tratamento têm DPOC avançado (GOLD 3-4/ VEF1 20-45%), hiperinsuflação/aprisionamento aéreo (VR > 175%) e redução no TC6M (100-500m). Por outro lado, pacientes com hipertensão pulmonar grave (PSAP > 50) ou com múltiplas comorbidades não corrigíveis deverão ser excluídos.<sup>11</sup> Embora a maioria dos estudos tenha excluído os pacientes com deficiência de alfa-1-antitripsina, uma série de casos mostrou resultados promissores e seguros em um grupo seletivo de enfisemas graves com a deficiência dessa proteína.<sup>12</sup> Na tabela 1, resumimos os principais critérios de seleção dos diversos estudos e as principais contra-indicações.

**Tabela 1.** Critérios de seleção para tratamento com válvula endoscópica

VEF1 < 45%
mMRC ≥ 2
VR > 150-170%
PSAP < 50mm Hg
Cessaçã o do tabagismo
Programa de reabilitaçã o pulmonar
Ausê ncia de comorbidades graves
Nã o-exacerbador

Além da avaliação adequada dos critérios potenciais de elegibilidade, assim como das contra-indicações, devemos estar atentos com as complicações esperadas após o tratamento, como citado aqui previamente em alguns dos estudos. No estudo de revisão<sup>6</sup>, uma das intercorrências mais prevalentes à exacerbação do DPOC, que, dentro outros fatores, poderia estar relacionada com a inserção de um corpo estranho – em muitos casos, inicia-se pouco antes do procedimento um curso de corticoide e antibiótico profilático. Outra complicaçã o é a pneumonia distal à válvula, que, em princípio, deverá ser tratada da forma convencional/habitual. Porém, uma das complicações mais temidas é o pneumotórax, que estaria relacionado à expansã o do lobo adjacente ao tratado que sofreu atelectasia. Em um estudo retrospectivo<sup>13</sup>, por outro lado, a presença de pneumotórax estava relacionada a uma boa resposta à inserção da válvula, com desinsuflaçã o do lobo alvo.

Outros estudos têm buscado avaliar outras respostas/ mudanças fisiológicas com a reduçã o de volume pulmonar. Um estudo publicado no Chest usou a pletismografia optoeletrônica antes e após o tratamento de reduçã o volumétrica, seja por válvula endoscópica ou por cirurgia, mostrando uma reduçã o significativa da assincronia torácica.<sup>14</sup> Atualmente, há um estudo no InCor-SP com USG diafragmático, tomografia de impedância elétrica e pletismografia optoeletrônica no pré e pós-tratamento endoscópico de enfisema.

Mais recentemente, um estudo multicêntrico<sup>15</sup> com 93 pacientes buscou avaliar o impacto do tratamento com válvulas endoscópicas no enfisema homogêneo. Assim

como os últimos estudos, os pacientes também não poderiam ter ventilação colateral. Houve melhora funcional (ganho de VEF1 – media de 17%), melhora em questionário de qualidade de vida e no teste da caminhada. Por outro lado, o índice de complicações foi de 25% de pneumotórax, pouco mais de 11% dos pacientes tiveram que remover ou relocalizar uma ou mias válvulas. Esses resultados mostraram um campo promissor para esses pacientes com enfisema homogêneo que eram antes excluídos do tratamento, embora o ganho tenha sido mais modesto e ainda há novos estudos para poder avaliar de forma mais adequada esse grupo de pacientes.

O uso desses dispositivos – válvulas endobrônquicas – já é realidade na Europa e no Brasil. Porém, ainda não é liberada pelo FDA dos Estados Unidos. No momento, existe um grande estudo multicêntrico (LIBERATE), realizado em vários serviços norte-americanos, europeus e em dois serviços no Brasil (INCOR-SP e HC-Porto Alegre), que trará uma nova perspectiva para o uso desses dispositivos.

Concluindo, o tratamento endoscópico do enfisema, especialmente com as válvulas endobrônquicas, já é uma realidade, porém deve ser reservada para um grupo seletivo de pacientes, que ainda precisa ser vista em centros que tenham expertise com este procedimento, além de uma equipe multiprofissional qualificada, especialmente com pneumologistas, cirurgiões torácicos, radiologistas e endoscopistas respiratórios. Além disso, devemos saber que o tratamento endoscópico com válvulas endobrônquicas é ainda bastante caro, assim como a resposta a ele ainda ser variável, devendo o paciente estar ciente disso até para evitar possíveis frustrações.

## Referências Bibliográficas

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Disponível em: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Março 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
3. National Emphysema Treatment Trial Research Group Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1075–83
4. Maxfield RA. New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. *Chest.* 2004; 125:777–83.
5. Imran H Iftikhar, Franklin RMcGuire, Ali I Musani. Efficacy of Bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *International Journal of COPD* 2014;9 481–491.
6. Nabil Jarad. Clinical review: Endobronchial valve treatment for emphysema. *Chronic Respiratory Distress.* 2016;1-15
7. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 1346-51
8. Sciruba F, Ernst A, Herth F, Strange C, Criner G, Marquette C, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233–1244.
9. Herth F, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon J, Ficker J, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European Cohort. *Eur Resp J* 2012; 39: 1334-1342

10. Klooster K, Hacken N, Hartman J, Kertsjens H, Rikxoort E, Slebos D. Endobronchial valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373: 2325-35
11. Herth F, Slebos D, Rabe K, Shah P. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration* 2016
12. Hillerdal G, Mindus S. One-to Four –Year Follow-Up of Endobronchial Lung Volume Reduction in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Patients: A Case Series. *Respiration* 2014; 88:320-328
13. Gompelmann D, Herth FJF, Slebos DJ, et al. Pneumothorax following endo-bronchial valve therapy and impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014; 87: 485–491.
14. Zoumot Z, LoMauro A, Aliverti A, Nelson C, Ward S, Jordan S, et al. Lung Volume Reduction in Emphysema Improves Chest Wall Asynchrony. *Chest* 2015; 148: 185-195
15. Valipour S, Slebos D, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker J. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema: Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016

## Curva ROC

**Maria Cecília Nieves Teixeira Maiorano**

Médica Pneumologista do Instituto Clemente Ferreira

O objetivo desse artigo é realizar uma introdução à análise não matemática da curva ROC.

A curva ROC (*receiver operating characteristic*) é uma ferramenta que se destina a descrever quantitativamente o desempenho de um teste diagnóstico. O objetivo do seu uso na medicina é basicamente auxiliar a classificação de indivíduos em doentes e não doentes.<sup>1</sup>

Na construção da curva ROC são levados em consideração os valores de sensibilidade e a proporção de falsos-positivos (1-Especificidade). A sensibilidade é definida como a probabilidade de um teste ser positivo quando o indivíduo é doente, e a especificidade é a probabilidade do teste fornecer um resultado negativo quando o indivíduo não é doente. Sensibilidade e especificidade são medidas independentes entre si e não sofrem efeito da prevalência da doença.<sup>2</sup>

O verdadeiro estado de cada indivíduo, doente ou não doente, é determinado por um teste de referência conhecido como padrão-ouro. É fundamental ao pesquisador procurar um padrão-ouro que descreva o estado do indivíduo com a maior veracidade possível. Muitos testes diagnósticos produzem uma resposta sob a forma de uma variável categórica ordinal ou contínua. Nesse caso, emprega-se uma regra de decisão baseada em buscar um ponto de corte que trará uma resposta dicotômica (um indivíduo com mensuração acima ou abaixo de determinado ponto de corte é classificado como não doente ou doente).<sup>2,3,4</sup>

Quando o resultado de um teste diagnóstico é definido em duas categorias (presença ou ausência da doença), existe um par de valores de sensibilidade e especificidade. Porém, em diversas situações clínicas não é possível tomar essa

decisão de maneira tão precisa e um único par de valores de sensibilidade e especificidade não é capaz de descrever a ampla variação de desempenho de um teste diagnóstico.

Para diferentes pontos de corte, dentro da amplitude que o teste sob investigação produz, pode-se estimar sensibilidade e especificidade. Um gráfico dos resultantes pares de S (sensibilidade) e 1-Especificidade (proporção de falso positivo) constitui uma curva ROC (Figura 1). Essa curva é uma função contínua da S versus 1-Especificidade (1-E) para diversos valores obtidos ligados por linhas retas. Os diferentes valores de sensibilidade estão no eixo das coordenadas (eixo y) e as diferentes proporções de falsos positivos no eixo das abscissas (eixo x). A curva também pode ser apresentada com valores de especificidade (E) no eixo das abscissas, sem que haja mudança na estimativa da área sob a curva (ASC).<sup>2</sup> Não é necessário compreender as equações matemáticas complexas utilizadas para análise da curva, porém entender conceitos básicos é importante para o uso correto e interpretação dos resultados que essa ferramenta nos fornece.<sup>3</sup>

Cada ponto de corte como dissemos anteriormente, se associa a um par de valores de S e E. A escolha de um ponto onde S e E são simultaneamente maiores nem sempre é adequada. Em algumas situações não se pode correr o risco de não diagnosticar, nesses casos é melhor privilegiar a sensibilidade. Em outras situações é necessário privilegiar a especificidade. (Figura 1)

Cada ponto do gráfico (ponto de operação) é gerado utilizando diferentes pontos de corte de S e 1-E. Uma forma de construir uma curva ROC é conectar todos os pontos obtidos para todos os possíveis pontos de corte. A curva

**Tabela 1:** Representação geral de um teste diagnóstico perante o padrão ouro. Cálculo de Sensibilidade e especificidade

		PADRÃO OURO		
		Positivo	Negativo	Total
TESTE	Positivo	A Verdadeiro Positivo	B Falso Positivo	A+B
	Negativo	C Falso Negativo	D Verdadeiro Negativo	C+D
	Total	A+C	B+D	A+B+C+D

$$\text{Sensibilidade} = a/(a+c)$$

$$\text{Especificidade} = d/((b+d))$$

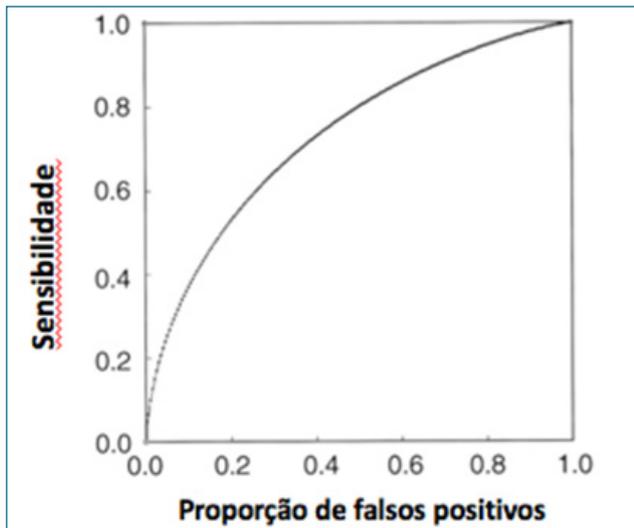


Fig. 1: Curva ROC

resultante é chamada curva ROC empírica. Essa curva ilustra a relação entre sensibilidade e proporção de falsos positivos. Como a curva mostra todos os valores de sensibilidade e proporção de falsos positivos em todos os possíveis pontos de corte, ela pode ser utilizada para avaliar o desempenho de um teste independente do limite de decisão e a medida de desempenho geral do teste é obtida através do cálculo da área sob a curva ROC.

Uma forma de calcular a área sob a curva ROC empírica é somar as áreas dos trapézios formados conectando os pontos da curva (Figura 2).

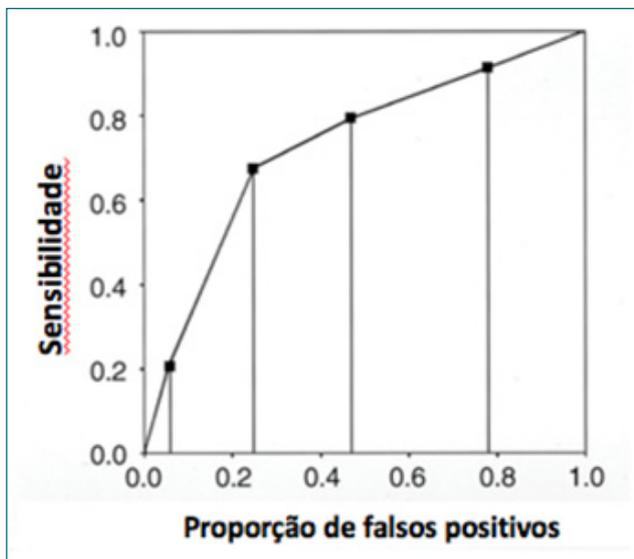


Fig. 2: Cálculo da área sob a curva através da soma das áreas de trapézios formados ligando os pontos da curva.

Considerando indivíduos doentes e não doentes, a ASC é interpretada como a probabilidade de um indivíduo portador de determinada doença ter um resultado ao teste diagnóstico de maior magnitude que aquele não doente. Um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes e não doentes teria uma ASC de 0,5, ou seja, se a curva resultante cair ao longo da linha diagonal (linha D

– Figura 3), a capacidade do teste distinguir indivíduos doentes e não doentes se deve puramente ao acaso e o teste não tem uma boa acurácia diagnóstica. Testes diagnósticos com ASC maior que 0,5 têm alguma habilidade de discriminar sujeitos doentes dos não doentes. Quanto maior a capacidade do teste de discriminar indivíduos doentes dos não doentes, maior é a ASC (mais próximo de 1 é o resultado da ASC) e mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo do gráfico.<sup>2,4</sup>

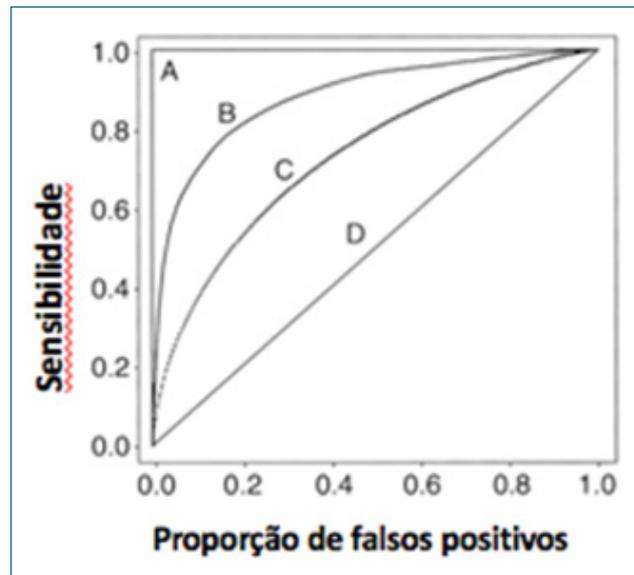


Fig. 3: Curva ROC. A área sob a curva A é 1, ou seja, melhor a acurácia do teste. A área sob a curva B é 0,5, sendo o teste incapaz de diferenciar indivíduos doentes dos não doentes. O teste C tem capacidade de discernir indivíduos doentes dos saudáveis e a acurácia diagnóstica do teste B é melhor do que a do teste C.

Conforme mencionado anteriormente, a ASC é uma medida resumo do desempenho de um teste, mas decisões clínicas podem ser tomadas levando em consideração determinadas partes da curva ROC, fazendo o cálculo da área parcial sob a curva ROC, estimada sobre alguma região de interesse. Visualizar as estimativas de S e E para

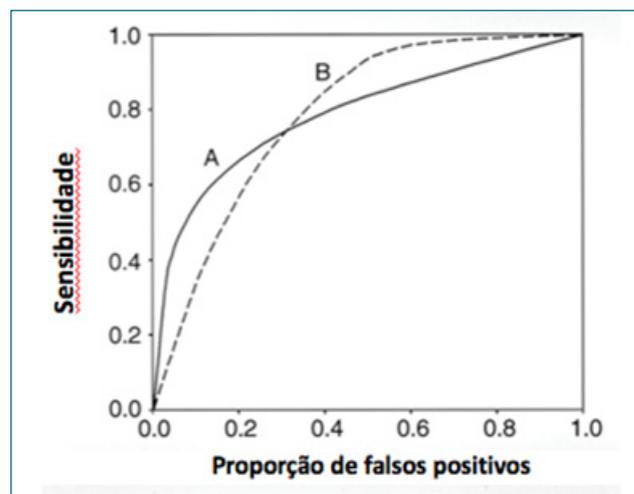


Fig. 4: Comparação do desempenho de 2 testes diagnósticos

diferentes pontos de corte mostra a capacidade do teste em separar indivíduos doentes e não doentes em diversas situações, cabendo ao investigador decidir qual a melhor forma de utilizar o teste para fazer um diagnóstico.

Além da medida de acurácia de um teste, desempenhos de diferentes testes diagnósticos podem ser comparados através da comparação das ASC.

Testes com a mesma ASC tem o mesmo desempenho geral, mas isso não significa que as 2 curvas são idênticas. É possível entender esse conceito analisando a figura 4. A ASC dos testes diagnósticos A e B são iguais, portanto o desempenho geral dos testes é semelhante. Porém, no intervalo de altas proporções de falsos positivos (ou elevada sensibilidade), o teste B é melhor que o teste A, enquanto que no intervalo de baixa proporção de falsos positivos (ou baixa sensibilidade), o teste A é melhor que o teste B. É por esse motivo que a curva ROC deve ser interpretada de acordo com o contexto clínico no qual o teste diagnóstico está sendo utilizado.

Uma forma de considerar somente uma parte da curva ROC é utilizar a curva para estimar a sensibilidade em um determinado ponto da proporção de falsos positivos e comparar a sensibilidade de diferentes curvas ROC naquele ponto.

A área sob a curva é frequentemente apresentada com intervalo de confiança de 95%. A área sob a curva de um teste obtido de um grupo de pacientes não é um valor fixo e real, é o valor de uma amostra que está sujeita ao erro estatístico. O intervalo de confiança de 95% fornece o limite dentro do qual o verdadeiro valor pode estar e se associa com o grau de confiança.<sup>2,3</sup>

Programas de computador são capazes de gerar curvas ROC e estimar a área sob a curva com erro padrão ou intervalo de confiança.<sup>2</sup>

Em resumo, a curva ROC é uma ferramenta muito útil para avaliar a acurácia de um teste diagnóstico e comparar seu desempenho com outros testes, porém deve ser interpretada considerando-se as diferentes situações clínicas.

## Referências Bibliográficas

1. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Preventive Veterinary Medicine* 2000, 45; 23-41.
2. Martinez EZ, Louzada-Neto, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cadernos de Saúde Coletiva* 2003, 11 (1); 7-31.
3. Park SH, Goo JM, Jo C. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. *Korean J Radiol* 2004; 5: 11-18.
4. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: REceiver operating characteristic curves. *Critical Care* 2004, 8.

**SYMBICORT® TURBUHALER®** (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) pó inalante **Indicações:** *Asma:* Symbicort® Turbuhaler® nas concentrações **6/100 mcg, 6/200 mcg e 12/400 mcg** é indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado. *DPOC:* Symbicort® Turbuhaler® nas concentrações **6/200 mcg e 12/400 mcg** é indicado no tratamento regular de pacientes com DPOC de moderada a grave, com sintomas frequentes e história de exacerbações. **Contraindicações:** **Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou à lactose inalatória. Cuidados e Advertências:** A deterioração súbita e progressiva no controle da asma pode potencialmente representar risco de vida e o paciente deve passar por uma avaliação médica com urgência. Os pacientes devem ser aconselhados a ter sempre à disposição o seu broncodilatador de ação rápida. O tratamento não deve ser iniciado para tratar uma exacerbação grave. Deve-se tomar cuidado especial em pacientes que são transferidos de esteroides orais para inalatórios, uma vez que podem permanecer riscos de função adrenal prejudicada durante um tempo considerável. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial também podem estar em risco. Estes pacientes podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteroide sistêmico adicional deveria ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva. **SYMBICORT® TURBUHALER®** deve ser administrado com cautela em pacientes com graves transtornos cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), diabetes mellitus, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicose. A administração de doses elevadas de um beta-2 agonista pode diminuir o potássio sérico, por induzir a redistribuição de potássio do meio extracelular para o meio intracelular, via estimulação da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase nas células musculares. Estudos clínicos e meta-análises indicaram que o tratamento da DPOC com corticosteroides pode levar a um risco aumentado de pneumonia. No entanto, o risco absoluto para a budesonida é pequeno. Não foi estabelecida uma relação causal com os produtos contendo budesonida. *Gravidez:* Categoria C de risco de gravidez. **SYMBICORT® TURBUHALER®** só deve ser utilizado durante a gravidez após ponderação cuidadosa da situação, em especial durante os primeiros três meses da gestação e pouco tempo antes do parto. Deve ser usada a menor dose eficaz de budesonida de modo a permitir o controle adequado da asma. Só deverá considerar-se a hipótese de utilizar **SYMBICORT® TURBUHALER®** em mulheres lactantes se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança. **Interações medicamentosas:** Inibidores da enzima CYP3A4, como o cetoconazol, podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. **Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol.** Não foi observado que a budesonida e o formoterol interajam com outros fármacos usados no tratamento da asma. **Reações adversas:** As mais frequentes relacionadas com a droga consistem em efeitos colaterais farmacologicamente previsíveis da terapêutica beta-2 agonista, tais como tremor e palpitações. Estes tendem a ser leves e a desaparecer após alguns dias de tratamento. As reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são candidíase na orofaringe, cefaleia e tremor e leve irritação na garganta, tosse e rouquidão (para outras reações adversas, vide bula completa do produto). **Posologia:** A dose de **SYMBICORT® TURBUHALER®** deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle dos sintomas, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. **SYMBICORT® TURBUHALER® 6/100 mcg: Asma - Terapia com um Único Inalador:** Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos): A dose de manutenção diária recomendada é de 2 inalações, uma administrada de dia e uma à noite ou com as duas inalações em um dos períodos. Os pacientes devem administrar uma inalação adicional, conforme sua necessidade, em resposta aos sintomas. Caso os sintomas persistam após alguns minutos, outra inalação deve ser administrada. Não devem ser administradas mais que 6 inalações, em uma mesma ocasião, para controle dos sintomas. **Crianças (a partir de 4 anos):** A dose diária recomendada é de 1 inalação. Os pacientes podem administrar uma inalação adicional, conforme sua necessidade de resposta aos sintomas. Caso os sintomas persistam após alguns minutos, outra inalação deve ser administrada. Não devem ser utilizadas mais que 4 inalações, em uma mesma ocasião, para controle dos sintomas. **Asma - Terapia de Manutenção Regular:** Adultos (a partir de 18 anos): 1-2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, pode ser necessário um máximo de 4 inalações, duas vezes ao dia, como dose de manutenção ou temporariamente durante uma piora da asma. Adolescentes (12-17 anos de idade): 1-2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante uma piora da asma, a dose pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 4 inalações, duas vezes ao dia. **Crianças (a partir de 4 anos):** 1-2 inalações duas vezes ao dia. **Dose máxima diária:** 4 inalações. **SYMBICORT® TURBUHALER® 6/200 mcg: Asma - Terapia com um Único Inalador:** Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos): A dose de manutenção diária recomendada é de 2 inalações, uma administrada de dia e uma à noite ou com as duas inalações em um dos períodos. Os pacientes devem administrar uma inalação adicional, conforme sua necessidade, em resposta aos sintomas. Caso os sintomas persistam após alguns minutos, outra inalação deve ser administrada. Não devem ser administradas mais que 6 inalações, em uma mesma ocasião, para controle dos sintomas. Os pacientes devem ser aconselhados a ter **SYMBICORT® TURBUHALER®** sempre à disposição. Não é necessário ter um inalador separado para o alívio dos sintomas. **Limite Máximo Diário:** Doses diárias totais maiores que 8 inalações não são normalmente necessárias. Entretanto, doses diárias totais de até 12 inalações podem ser utilizadas temporariamente. Se o paciente apresentar piora após as administrações da terapia de manutenção adequada e de doses adicionais para alívio dos sintomas, a terapia da asma deve ser reavaliada. **Asma - Terapia de Manutenção Regular: Doses recomendadas:** Adultos (a partir de 18 anos de idade): 1-2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, pode ser necessário um máximo de 4 inalações, duas vezes ao dia, como dose de manutenção ou temporariamente durante uma piora da asma. Adolescentes (12-17 anos): 1-2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante uma piora da asma, a dose pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 4 inalações, duas vezes ao dia. **Crianças (a partir de 4 anos):** 1 inalação duas vezes ao dia. **Dose máxima diária:** 2 inalações. **DPOC: Adultos (a partir de 18 anos):** 2 inalações duas vezes ao dia. **Dose máxima diária:** 4 inalações. **SYMBICORT® TURBUHALER® 12/400 mcg:** Os pacientes devem ser instruídos a usar o medicamento mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia. **Asma - Terapia de Manutenção Regular:** Adultos (a partir de 18 anos): 1 inalação uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, pode ser necessário um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, como dose de manutenção ou temporariamente durante uma piora da asma. Adolescentes (12-17 anos): 1 inalação uma ou duas vezes ao dia. Durante uma piora da asma, a dose de manutenção pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia. **DPOC: Adultos (a partir de 18 anos):** 1 inalação duas vezes ao dia. **Dose máxima diária:** 2 inalações. **Instruções de Uso:** vide bula completa do produto. **Apresentações:** embalagem com 1 tubo contendo 60 doses. **USO ADULTO, VIA INALATÓRIA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. Tel. SAC: 0800-0145578. [www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br) **Symbicort® Turbuhaler® MS - 1.1618.0106.** (SYM\_TBH005\_min).

1. Bula do produto Symbicort®. 2. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/> acessado em 01/12/2015. 3. Selroos O, Borgstrom L, Ingelf J. Performance of Turbuhaler(R) in Patients with Acute Airway Obstruction and COPD, and in Children with Asthma: Understanding the Clinical Importance of Adequate Peak Inspiratory Flow, High Lung Deposition, and Low In Vivo Dose Variability. *Treat Respir Med*, 2006; 5: 305-315. 4. (13) Borgstrom L, Asking L, Thornsson L. Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1488-95. 5. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29:587-595. 6. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI et al. Effect of budesonide /formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-73.

**CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE À BUDESONIDA, AO FORMOTEROL OU À LACTOSE INALATÓRIA. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: NÃO FOI OBSERVADO QUE A BUDESONIDA E O FORMOTEROL INTERAJAM COM OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA.**

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**MATERIAL DESTINADO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.**

# Symbicort®: ÚNICO inalador em pó para controle e resgate da asma.<sup>1</sup>

Symbicort® 6/200 mcg em controle e resgate:

- Age rápido nos sintomas<sup>5</sup>
- Trata a inflamação<sup>5</sup>
- Reduz em 39% as exacerbações vs. salmeterol / fluticasona 50/250 mcg<sup>6</sup>

**Symbicort®: O resgate que seu paciente necessita com o controle que ele deveria ter<sup>1</sup>**



## Tecnologia Turbuhaler®:

- Alta deposição pulmonar<sup>3</sup>
- Promove a desagregação das partículas<sup>4</sup>
- Não requer contato manual<sup>1</sup>
- Protegido da umidade<sup>1</sup>

UM CLIQUE  
E PRONTO  
PARA USO!

A partir de  
R\$ **39,99\***

PMC 18%

\*PMC ICMS 18%,  
apresentação de  
Symbicort® Turbuhaler®  
6/200 mcg para compra  
no Programa Faz Bem



Toda manhã<sup>1</sup>



Toda noite<sup>1</sup>



Se necessário<sup>1</sup>



**Controle e resgate  
em um único inalador<sup>1,2</sup>**

**Symbicort®**  
fumarato de  
formoterol diidratado/  
budesonida

**Turbuhaler®**