

WORKSHOP REPORT

ESTRATÉGIA GLOBAL PARA O DIAGNÓSTICO, A CONDUTA E A PREVENÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NHLBI/WHO WORKSHOP REPORT

Projeto Implementação GOLD Brasil

Coordenação

Associação Latino-americana de Tórax

Comitê Científico

Dr. Alberto Cukier

Dr. Fernando Lundgren

Dr. José Roberto Jardim

Dr. Júlio Abreu de Oliveira

Coordenação Executiva

Ft. Fernanda Warken Rosa

Tradução realizada por

Profª Maria Clara Castellões Oliveira

Profª Juliana Soares Fagundes

Sociedades Participantes

Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ALAT - Associação Latino-americana de Tórax
Rua Botucatu, 740 • 3º andar • Pneumologia / Unifesp
São Paulo-SP • CEP 04023-062
e-mail: alatorax@yahoo.com.br
www.alatorax.com • Telefax: (11) 5575.6847

Editoração, Fitolitos e Impressão

Anexo Gráfica e Editora

Fone: (0xx11) 3044.0411

INICIATIVA GLOBAL PARA A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

ESTRATÉGIA GLOBAL PARA O DIAGNÓSTICO, A CONDUTA E A PREVENÇÃO DA DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
NHLBI/WHO WORKSHOP REPORT

RELATÓRIO DO PAINEL DE ESTUDOS DA NHLBI/OMS
(Baseado em um encontro de abril de 1998)



INSTITUTOS NACIONAIS DE SAÚDE
Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue
Abril de 2001

**Estratégia Global para o Diagnóstico, a Conduta e a Prevenção da
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Relatório do NHLBI/OMS Workshop**

Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue: Claude Lenfant, MD
Organização Mundial de Saúde: Nikolai Khaltaev, MD

Romain Pauwels, MD, PhD, *Coordenador*
Hospital Universitário de Ghent
Ghent, Bélgica

Nicholas Anthonisen, MD
Universidade de Manitoba
Winnipeg, Manitoba, Canada

William C. Bailey, MD
Universidade de Alabama em Birmingham
Birmingham, Alabama, EUA

Peter J. Barnes, MD
Instituto Nacional do Coração & Pulmão
Londres, Inglaterra

A. Sonia Buist, MD
Universidade de Ciência da Saúde de Oregon
Portland, Oregon, EUA

Peter Calverley, MD
Hospital Universitário de Aintree
Liverpool, Inglaterra

Tim Clark, MD
Imperial College
Londres, Inglaterra

Leonardo Fabbri, MD
Universidade de Modena & Reggio Emilia
Modena, Itália

Yoshinosuke Fukuchi, MD
Universidade de Juntendo
Tóquio, Japão

Lawrence Grouse, MD, PhD
Universidade de Washington
Seattle, Washington, EUA

James C. Hogg, MD
Hospital de St. Paul
Vancouver, British Columbia, Canadá

Christine Jenkins, MD
Hospital de Concórdia
Sydney, New South Wales, Austrália

Dirkje S. Postma, MD
Hospital Acadêmico de Groningen
Groningen, Holanda

Klaus F. Rabe, MD
Centro Médico Universitário de Leiden
Leiden, Holanda

Scott D. Ramsey, MD, PhD
Universidade de Washington
Seattle, Washington, EUA

Stephen I. Rennard, MD
Centro Médico da Universidade de Nebraska
Omaha, Nebraska, EUA

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Universidade de Barcelona
Barcelona, Espanha

Nikos Siafakas, MD
Escola Médica da Universidade de Creta
Heraklion, Grécia

Sean D. Sullivan, PhD
Universidade de Washington
Seattle, Washington, EUA

Wan-Cheng Tan, MD
Hospital Universitário Nacional
Singapura

Equipe GOLD

Sarah DeWeerd
Editor
Seattle, Washington, EUA

Suzanne S. Hurd, PhD
Diretor Científico
Bethesda, Maryland, EUA

REVISORES

Indivíduos

Sherwood Burge (Inglaterra)
Moir Chan-Yeung (Hong Kong)
James Donohue (EUA)
Nicholas J. Gross (EUA)
Helgo Magnussen (Alemanha)
Donald Mahler (EUA)
Jean-Francois Muir (França)
Mrigendra Pandey (Índia)
Peter Pare (Canadá)
Thomas Petty (EUA)
Michael Plit (África do Sul)
Sri Ram (EUA)
Harold Rea (Nova Zelândia)
Andrea Rossi (Itália)
Maureen Rutten-van Molken (Holanda)
Marina Saetta (Itália)
Raj Singh (Índia)
Frank Speizer (EUA)
Robert Stockley (Inglaterra)
Donald Tashkin (EUA)
Ian Town (Nova Zelândia)
Paul Vermeire (Bélgica)
Gregory Wagner (EUA)
Scott Weiss (EUA)
Miel Wouters (Holanda)
Jan Zielinski (Polónia)

Organizações

American College of Chest Physicians
(Associação Americana de Pneumologistas)
Suzanne Pingleton

American Thoracic Society
(Sociedade Torácica Americana)
Bart Celli
William Martin

Austrian Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Austríaca)
Friedrich Kummer

Arab Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Árabe)
Salem El Sayed

Thoracic Society of Australia and New Zealand
(Sociedade Torácica da Austrália e Nova Zelândia)
Alastair Stewart
David McKenzie
Peter Frith

Australian Lung Foundation
(Fundação Australiana do Pulmão)
Robert Edwards

Belgian Society of Pneumology
(Sociedade Belga de Pneumologia)
Marc Decramer
Jean-Claude Yernault

British Thoracic Society
(Sociedade Torácica Britânica)
Neil Pride

Canadian Thoracic Society
(Sociedade Torácica Canadense)
Louis-Philippe Boulet
Kenneth Chapman

Chinese Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Chinesa)
Nan-Shan Zhong
Yuanjue Zhu

Croatian Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Croata)
Neven Rakusic
Davor Plavec

Czech Thoracic Society
(Sociedade Respiratória Tcheca)
Stanislav Kos
Jaromir Musil
Vladimir Vondra

European Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Européia)
Marc Decramer (Bélgica)

French Speaking Pneumological Society
(Sociedade de Pneumologia dos Falantes de Francês)
Michel Fournier
Thomas Similowski

Hungarian Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Húngara)
Pal Magyar

Japanese Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Japonesa)
Yoshinosuke Fukuchi

**Latin American Thoracic Society
(Associação Latino-americana de Tórax)**

Juan Figueroa (Argentina)
Maria Christina Machado (Brasil)
Ilma Paschoal (Brasil)
José Jardim (Brasil)
Gisele Borzone (Chile)
Orlando Diaz (Chile)
Patricio Gonzales (Chile)
Carmen Lisboa (Chile)
Rogelio Perez-Padilla (México)
Jorge Rodriguez De Marco (Uruguai)
Maria Victorina Lopez (Uruguai)
Roberto Lopez (Uruguai)

**Malaysian Thoracic Society
(Sociedade Torácica Malaia)**

Zin Zainudin

**Norwegian Thoracic Society
(Sociedade Torácica Norueguesa)**

Amund Gulsvik
Ernst Omenaas

**Polish Phthiopneumonological Society
(Sociedade de Fisiopneumologia Polonesa)**

Michal Pirozynski

**Romanian Society of Pulmonary Diseases
(Sociedade Romena de Doenças Pulmonares)**

Traian Mihaescu
Sabina Antoniu

**Singapore Thoracic Society
(Sociedade Torácica de Singapura)**

Alan Ng
Wei Keong

**Slovakian Pneumological and Phthisiological Society
(Sociedade Eslovaca de Pneumologia e Fisiologia)**

Ladislav Chovan

**Slovenian Respiratory Society
(Sociedade Respiratória Eslovena)**

Stanislav Suskovic

**South African Thoracic Society
(Sociedade Torácica da África do Sul)**

James Joubert

**Spanish Society of Pneumology
(Sociedade Espanhola de Pneumologia)**

Teodoro Montemayor Rubio
Victor Sobradillo

**Swedish Society for Chest Physicians
(Sociedade Sueca de Pneumologistas)**

Kjell Larsson
Sven Larsson
Claes-Goran Lofdahl

**Swiss Pulmonary Society
(Sociedade Pulmonar Suíça)**

Philippe Leuenberger
Erich Russi

**Thoracic Society of Thailand
(Sociedade Torácica da Tailândia)**

Ploysongsang Youngyudh

**Vietnam Asthma-Allergology and Clinical Immunology Association
(Associação Vietnamita de Alergologia e Asma e de Imunologia Clínica)**

Nguyen Nang An

PREFÁCIO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema importante de saúde pública. Ela é a quarta causa principal de morbidade e mortalidade crônicas nos Estados Unidos¹ e há previsão de que ela assumirá a quinta posição em 2020 como uma doença de impacto global, de acordo com um estudo publicado pela Organização Mundial de Saúde/Banco Mundial². Contudo, a DPOC não recebe atenção adequada da comunidade de saúde e dos representantes do governo. Com tais preocupações em mente, um empenhado grupo de cientistas incentivaram o Instituto Nacional Norte-Americano do Coração, Pulmão e Sangue e a Organização Mundial da Saúde a formarem a Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD). Entre os importantes objetivos da Iniciativa GOLD estão o aumento do conhecimento sobre a DPOC e a ajuda à milhares de pessoas que sofrem dessa doença e morrem prematuramente por causa da DPOC e suas complicações.

O primeiro passo do programa da Iniciativa GOLD foi preparar em consenso um Relatório do Painel de Estudos, *Estratégia Global para Diagnóstico, Conduta e Prevenção da DPOC*. O Painel de Especialistas da Iniciativa GOLD, um grupo eminente de profissionais da saúde das áreas de medicina respiratória, epidemiologia, socioeconomia, saúde pública e educação da saúde, revisou as diretrizes existentes da DPOC, bem como as informações novas sobre os mecanismos patogênicos da DPOC enquanto desenvolviam um documento consensual. Muitas recomendações exigirão estudo e avaliação suplementares à medida que o programa da Iniciativa GOLD for implementado.

Um problema importante é a informação incompleta sobre as causas e a prevalência da DPOC, especialmente em países em desenvolvimento. Embora a fumaça de cigarro seja um fator de risco conhecido e importante, muito ainda precisa ser compreendido sobre outras causas dessa doença. A Iniciativa GOLD chamará a atenção dos governantes, dos representantes de saúde pública, dos profissionais de saúde e do público em geral para a DPOC, mas um esforço conjunto por parte de todos os envolvidos no tratamento de saúde será necessário a fim de controlar esse importante problema de saúde pública.

Gostaria de agradecer aos dedicados indivíduos que prepararam o Relatório do Painel de Estudos e a eficiente liderança do Coordenador do Painel de Estudos, Professor Romain Pauwels. É um privilégio para o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue servir como um dos patrocinadores. Esperamos ansiosamente trabalhar com a Organização Mundial de Saúde e todas as outras organizações e indivíduos interessados a fim de alcançarmos as metas da Iniciativa GOLD.

O desenvolvimento do Relatório do Painel de Estudos foi patrocinado por ajudas financeiras educacionais feitas para o Departamento de Doenças Respiratórias do Hospital Universitário de Ghent, na Bélgica (Centro de Colaboração da OMS para o Tratamento da Asma e da DPOC) provenientes da ASTA Médica, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Byk Gulden, Chiesi, Glaxo Smith-Kline, Merck, Sharp &, Dohme, Mitsubishi-Tokyo, Nikken Chemicals, Novartis, Schering-Plough, Yamanouchi, and Zambon.

Claude Lenfant, MD
Diretor
Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.

REFERÊNCIAS

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Disponível em: URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/chat-book/htm
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.

SUMÁRIO

Introdução	1
1. Definição	4
Pontos fundamentais	5
Definição	5
História natural	6
Classificação da gravidade	6
Curso variável da DPOC	7
Objetivo do relatório	8
Asma e DPOC	8
Tuberculose pulmonar e DPOC	8
Referências	8
2. Impacto da DPOC	9
Pontos fundamentais	10
Introdução	10
Epidemiologia	10
Prevalência	10
Morbidade	12
Mortalidade	13
Impacto econômico e social da DPOC	13
Impacto econômico	13
Impacto social	14
Referências	15
3. Fatores de risco	17
Pontos fundamentais	18
Introdução	18
Fatores referentes ao hospedeiro	19
Genes	19
Hiperresponsividade das vias aéreas	19
Crescimento pulmonar	19
Exposições	19
Fumaça de tabaco	19
Poeiras e produtos químicos e ocupacionais	20
Poluição do ar intra e extradomiciliar	20
Infecções	21
Status socioeconômico	21
Referências	21
4. Patogênese, patologia e fisiopatologia	23
Pontos fundamentais	24
Introdução	24
Patogênese	24
Células inflamatórias	25
Mediadores inflamatórios	26
Diferenças entre a inflamação na DPOC e na asma	27
Inflamação e fatores de risco da DPOC	28
Desequilíbrio proteinase-antiproteinase	28
Estresse oxidativo	29
Patologia	29
Vias aéreas centrais	29
Vias aéreas periféricas	30
Parênquima pulmonar	31
Vasculatura pulmonar	32
Fisiopatologia	32

Hipersecreção mucosa e disfunção ciliar	32
Limitação do fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar	32
Anomalias das trocas gasosas	33
Hipertensão pulmonar e cor pulmonale	34
Efeitos sistêmicos	34
Fisiopatologia e os sintomas da DPOC	35
Patologia e fisiopatologia das exacerbações	35
Patologia	35
Fisiopatologia	35
Referências	35
5. Conduta na DPOC	40
Introdução	41
Componente 1: Avaliação e monitorização da doença	42
Pontos fundamentais	42
Diagnóstico inicial	42
Avaliação dos sintomas	42
História médica	44
Exame físico	45
Medida da limitação do fluxo aéreo	46
Avaliação da gravidade	46
Investigações adicionais	47
Diagnóstico diferencial	48
Monitorização de avaliação contínuas	48
Monitorize a progressão da doença e o desenvolvimento de complicações	49
Monitorize o tratamento farmacológico e outros tratamentos médicos	50
Monitorize a história de exacerbação	50
Monitorize as comorbidades	50
Referências	51
Componente 2: Redução dos fatores de risco	53
Pontos fundamentais	53
Introdução	53
Fumaça de tabaco	53
Prevenção do tabagismo	53
Cessaçãõ do tabagismo	53
Exposições ocupacionais	57
Poluição do ar intra /extradomiciliar	57
Controle da qualidade do ar	57
Controle orientado para o paciente	57
Referências	58
Componente 3: Conduta na DPOC estável	59
Pontos fundamentais	59
Introdução	59
Educação	59
Metas e estratégias educacionais	60
Componentes de um programa de educação	60
Custo-efetividade dos programas educacionais para pacientes portadores de DPOC farmacológico	61
Revisão das medicações	61
Broncodilatadores	61
Corticóides	65
Outros tratamentos farmacológicos	67
Tratamento não-farmacológico	68
Reabilitação	68
Oxigenoterapia	70
Suporte ventilatório	71

Tratamentos cirúrgicos	72
Referências	73
Componente 4: Conduta nas exacerbações	80
Pontos fundamentais	80
Introdução	80
Diagnóstico e avaliação da gravidade	80
História médica	80
Avaliação da gravidade	80
Conduta domiciliar	81
Terapia broncodilatadora	82
Corticóides	82
Antibióticos	82
Conduta hospitalar	82
Setor de emergência ou hospital	83
Alta hospitalar e acompanhamento	85
Referências	86
6. Pesquisa Futura	89

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma importante causa de morbidade crônica e mortalidade em todo mundo. Muitas pessoas sofrem dessa doença durante anos e morrem prematuramente por causa dela ou de suas complicações. A DPOC é atualmente a quarta causa principal de morte no mundo³ e aumentos na prevalência e mortalidade da doença podem ser previstos nas próximas décadas. Precisa-se de um esforço internacional unificado para reverter tais tendências.

A Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) é conduzida em colaboração com o Instituto Nacional Norte-Americano do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) e a Organização Mundial de Saúde (OMS). Suas metas são intensificar o conhecimento sobre a DPOC e diminuir a morbidade e a mortalidade causadas por essa doença. A Iniciativa GOLD pretende melhorar a prevenção e o tratamento da DPOC através de um esforço mundial em conjunto com pessoas envolvidas em todas as facetas e na política do tratamento de saúde, além de incentivar um interesse renovado pela pesquisa sobre essa doença extremamente prevalente.

Devido ao sucesso relativamente limitado da prevenção primária e secundária (i.e., esforço para se evitar os fatores que causam a DPOC ou sua progressão), à noção predominante de que a DPOC é amplamente uma doença auto-induzida e à desilusão com as opções de tratamento disponíveis, surgiu uma atitude nihilista com relação à DPOC entre alguns responsáveis pelo tratamento de saúde. O projeto GOLD trabalhará no sentido de combater essa atitude nihilista por meio da divulgação das informações sobre os tratamentos disponíveis, tanto farmacológicos quanto não-farmacológicos.

O consumo de tabaco é uma importante causa da DPOC, bem como de várias outras doenças. Uma redução no consumo de tabaco resultaria em benefícios significativos para a saúde e em uma diminuição na prevalência da DPOC e de outras doenças relacionadas ao tabagismo. Existe uma necessidade urgente de estratégias melhor elaboradas para a redução do consumo do tabaco. Contudo, o tabagismo não é a única causa da DPOC e pode não ser a causa principal em algumas partes do mundo. Além disso, nem todos os fumantes desenvolvem uma DPOC clinicamente significativa, o que sugere que os fatores adicionais estão envolvidos na determinação da susceptibilidade de cada indivíduo. Portanto, a investigação dos fatores de risco da DPOC e das formas de se reduzir a exposição a esses fatores também é uma área importante para pesquisa futura. Novos instrumentos de pesquisa revelaram recentemente que a inflamação tem um papel proeminente na patogênese da DPOC, mas essa inflamação é diferente daquela envolvida na asma. O estudo adicional dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na patogênese da DPOC deveria levar a tratamentos eficazes que desacelerem ou interrompam o curso da doença.

RELATÓRIO DO SEMINÁRIO GOLD: *ESTRATÉGIA GLOBAL PARA O DIAGNÓSTICO, A CONDUTA E A PREVENÇÃO DA DPOC*

Uma estratégia para ajudar no alcance dos objetivos da Iniciativa GOLD é fornecer aos profissionais da saúde, as autoridades de saúde e ao público em geral informações essenciais sobre a DPOC e recomendações específicas acerca das estratégias de prevenção e conduta mais apropriadas. O Relatório do Seminário GOLD, *Estratégia Global para o Diagnóstico, a Conduta e a Prevenção da DPOC*, está fundamentado nos conceitos atuais melhor validados da patogênese da DPOC e na evidência disponível acerca das estratégias de conduta e prevenção mais apropriadas. O Relatório foi desenvolvido por indivíduos com experiência em pesquisa sobre a DPOC e em tratamento de pacientes portadores da mesma e foi extensivamente revisado por muitos especialistas e sociedades científicas. Tal Relatório fornece informações essenciais sobre a DPOC para pneumologistas e outros médicos interessados. O documento também servirá como uma fonte para a produção de várias comunicações durante a implementação do programa GOLD, incluindo um guia prático para os clínicos gerais e um documento para uso em países em desenvolvimento.

O Relatório GOLD não pretende ser um livro-texto abrangente sobre DPOC, mas sim resumir o estado atual da área. Cada capítulo começa com os *Pontos Fundamentais* que cristalizam o

conhecimento atual. Os capítulos sobre o *Impacto da DPOC* e sobre os *Fatores de Risco* demonstram a importância global da DPOC e os vários fatores envolvidos na causa da mesma. O capítulo sobre a *Patogênese, Patologia e Fisiopatologia* documenta a compreensão atual dos mecanismos que levam à DPOC, bem como das anomalias estruturais e funcionais dos pulmões características da doença, tratando também de questões que ainda geram dúvidas sobre esses assuntos.

Uma parte importante do Relatório do Seminário GOLD é dedicada à *Conduta Clínica da DPOC* e apresenta um plano de conduta com quatro componentes: (1) *Avaliação e monitorização da doença*; (2) *Redução dos fatores de risco*; (3) *Conduta na DPOC estável*; (4) *Conduta nas exacerbações*.

As recomendações de conduta são amplamente dirigidas pelos sintomas e apresentadas conforme a gravidade da doença, usando uma classificação simples da gravidade para facilitar a implementação prática das opções de conduta disponíveis. Quando apropriado, informações sobre educação de saúde para pacientes são incluídas.

O capítulo final identifica lacunas cruciais no conhecimento, exigindo *Pesquisa Futura* e fornece um resumo das direções propostas para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

MÉTODOS UTILIZADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DESTES RELATÓRIOS

Em janeiro de 1997, especialistas em DPOC de vários países se reuniram em Bruxelas, na Bélgica, a fim de explorarem o desenvolvimento de uma Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. O Dr. Romain Pauwels atuou como Coordenador; representantes da NHLBI e da OMS se fizeram presentes. Os participantes concordaram que o projeto era conveniente e importante e recomendaram o estabelecimento de um painel com experiência em uma grande variedade de tópicos relacionados à DPOC com o propósito de preparar um documento baseado em evidências sobre o diagnóstico, a conduta e a prevenção da DPOC. A equipe da NHLBI e da OMS, juntamente com o Dr. Pauwels, identificou indivíduos de várias regiões do mundo para participarem do Painel dos Especialistas, que incluiu profissionais de saúde das áreas de medicina respiratória, epidemiologia, patologia, socioeconomia, saúde pública e educação de saúde.

O primeiro passo para o desenvolvimento do Relatório do Seminário foi revisar as várias diretrizes da DPOC já publicadas. O NHLBI coletou essas diretrizes e preparou um quadro resumido das semelhanças e diferenças entre os documentos. Onde houve acordo, o Painel dos Especialistas investigou esses documentos existentes para uso no Relatório do Seminário. Onde houve diferenças importantes, o Painel dos Especialistas concordou em examinar cuidadosamente a evidência científica a fim de se chegar a uma conclusão independente.

Em setembro de 1997, vários membros do Painel dos Especialistas se reuniram com um consultor para desenvolverem um amplo conjunto de termos com o propósito de construir um banco de dados da literatura sobre a DPOC. O banco de dados e um programa de computador para pesquisar a literatura mundial sobre a DPOC foram desenvolvidos e estarão disponíveis na internet, tendo referência cruzada com o Relatório do Seminário com o intuito de ajudarem a manter o Relatório atualizado à medida que uma nova literatura for publicada.

Em abril de 1998, o NHLBI e a OMS co-patrocinaram um seminário para iniciarem o desenvolvimento do Relatório. Os participantes do Seminário foram divididos em três grupos: definição e história natural coordenado pela Dra. Sonia Buist; fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico e classificação da gravidade, coordenado pelo Dr. Leonardo Fabbri; e conduta, coordenado pelo Dr. Romain Pauwels. Um sumário foi desenvolvido e atribuições de redação foram feitas. O painel concordou que as recomendações clínicas precisariam de evidência científica, ou seria claramente definido como uma "opinião de especialistas". Cada capítulo teria um conjunto das referências mais atuais e representativas.

Em setembro de 1998, o Painel se reuniu para avaliar seu progresso. Os membros revisaram vários quadros de evidência e optaram pela atribuição de níveis de evidência às afirmações, usando o sistema elaborado pelo NHLBI (Figura A). Os níveis de evidência foram atribuídos às recomendações

de conduta quando apropriado no *Capítulo 5, Conduta na DPOC* e encontram-se indicados em negrito e entre parênteses após a afirmação relevante - ex.: (Evidência A). As questões metodológicas com relação ao uso da evidência proveniente de meta-análises foram cuidadosamente levadas em consideração (ex.: uma meta-análise de vários estudos menores foi considerada como nível de evidência B)². O Painel se reuniu em maio e setembro de 1999 e em maio de 2000 em conjunto com congressos da Sociedade Torácica Americana (ATS) e da Sociedade Respiratória Européia (ERS). Foram realizados simpósios nesses congressos a fim de apresentar o programa em desenvolvimento e solicitar opiniões e comentários. O encontro em maio de 2000 foi o seminário consensual final.

Depois desse seminário, o documento foi submetido a revisão por indivíduos e sociedades médicas interessados na conduta da DPOC. Os comentários dos revisores foram incorporados, quando apropriado, ao documento final pelo Coordenador em cooperação com os membros do Painel dos Especialistas. Antes de sua liberação para publicação, o Relatório foi revisado pelo NHLBI e pela OMS. Um seminário foi realizado em setembro de 2000 para dar início a implementação do programa GOLD.

Figura A. Descrição dos Níveis de Evidência		
Nível de Evidência	Recursos de Evidência	Definição
A	Ensaio aleatorizado e controlado (RCT). Rica base de dados.	A evidência é proveniente de resultados de RCTs bem elaborados que fornecem um modelo consistente de descobertas na população para a qual a recomendação é feita. A categoria A requer números substanciais de estudos envolvendo números substanciais de participantes.
B	Ensaio aleatorizado e controlado (RCT). Limitada base de dados	A evidência é proveniente de resultados de estudos de intervenção que incluem somente um número limitado de pacientes, análises <i>posthoc</i> ou de subgrupos de RCTs, ou meta-análise de RCTs. Em geral, a categoria B é pertinente quando existem poucos ensaios aleatorizados, quando eles são pequenos em extensão, quando são realizados em uma população que difere da população-alvo recomendada ou quando os resultados são, de alguma forma, inconsistentes.
C	Ensaio não-aleatorizado. Estudos de observação.	A evidência é proveniente dos resultados de ensaios não-controlados e não-aleatorizados ou de estudos de observação.
D	Consenso entre participantes do painel.	Esta categoria é utilizada somente em casos onde o fornecimento de algum tipo de ajuda foi considerado valioso, mas a literatura clínica sobre o assunto foi considerada insuficiente para justificar a colocação em uma das outras categorias. O Painel Consensual é baseado em experiência ou conhecimento clínico que não se enquadram nos critérios acima listados.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *World health report*. Geneva: World Health Organization; 2000. Disponível em: URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.

CAPÍTULO 1: DEFINIÇÃO

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- A DPOC é um estado da doença caracterizado pela limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo aéreo é geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões às partículas ou gases nocivos.
- A classificação da gravidade da DPOC em quatro estádios utilizada em todo esse relatório fornece um instrumento educacional e uma indicação geral da abordagem ao tratamento. Essa estrutura conceitual também enfatiza que a DPOC é geralmente progressiva quando a exposição aos agentes nocivos for continuada.
- Os sintomas característicos da DPOC são tosse, produção de expectoração e dispnéia ao esforço.
- A tosse crônica e a produção de expectoração freqüentemente precedem o desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo por muitos anos e esses sintomas identificam indivíduos com risco de desenvolverem a DPOC.
- O enfoque desse Relatório do Seminário é principalmente a DPOC causada por partículas e gases inalados, sendo o mais comum em todo o mundo a fumaça do tabaco.
- A DPOC pode coexistir com a asma, a outra importante doença crônica de obstrução das vias aéreas caracterizada por uma inflamação das vias aéreas subjacente. Contudo, a inflamação característica da DPOC é diferente daquela proveniente da asma.
- A tuberculose pulmonar pode afetar a função pulmonar e os sintomas e, em áreas onde a tuberculose for prevalente, pode gerar uma confusão no diagnóstico da DPOC.

DEFINIÇÃO

Durante anos, clínicos, fisiologistas, patologistas e epidemiologistas lutaram com as definições de disfunções associadas à limitação crônica do fluxo aéreo, incluindo bronquite crônica, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma. As definições desses termos variavelmente enfatizam a estrutura e a função e são, com freqüência, baseadas no fato de o termo ser ou não utilizado para propósitos clínicos ou de pesquisa. Por exemplo, os epidemiologistas criaram terminologia e critérios, baseados no estado funcional, que podem ser monitorizados em estudos com base na população ou em estudos de diagnósticos dos médicos^{1,2}.

Com base no conhecimento atual, uma definição operacional da DPOC é que ela é *um estado da doença caracterizado pela limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo aéreo é geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória dos pulmões às partículas ou gases nocivos.* Os sintomas, as anomalias funcionais e as complicações da DPOC podem ser todos explicados com base nessa inflamação subjacente e na patologia resultante (**Figura 1-1**).



A limitação crônica do fluxo aéreo característica da DPOC é causada por uma mistura da doença das pequenas vias aéreas (bronqueolite obstrutiva) e da destruição parenquimatosa (enfisema), cujas contribuições relativas variam de pessoa para pessoa. A inflamação crônica causa remodelamento e estreitamento das pequenas vias aéreas. A destruição do parênquima pulmonar, também por processos inflamatórios, leva à perda das conexões alveolares às pequenas vias aéreas e reduz o recolhimento elástico pulmonar; como consequência, tais alterações diminuem a habilidade das vias aéreas se manterem abertas durante a expiração. A limitação do fluxo aéreo é medida pela espirometria, sendo esse o teste de função pulmonar mais amplamente disponível e reproduzível.

Muitas definições anteriores da DPOC enfatizaram os termos “enfisema” e “bronquite crônica”, que não são mais incluídos na definição da DPOC utilizada nesse relatório. O enfisema, ou destruição das superfícies responsáveis pelas trocas gasosas nos pulmões (alvéolos), é um termo patológico que é, com frequência, (porém incorretamente) utilizado clinicamente e descreve apenas uma das várias anomalias estruturais presentes em pacientes portadores de DPOC. A bronquite crônica, ou a presença de tosse e produção de expectoração por, pelo menos, 3 meses a cada dois anos consecutivos, continua sendo um termo útil clínica e epidemiologicamente. Contudo, isso não reflete o impacto principal da limitação do fluxo aéreo sobre a morbidade e a mortalidade em pacientes com DPOC. Também é importante reconhecer que a tosse e a produção de expectoração podem preceder o desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo; inversamente, alguns pacientes desenvolvem significativa limitação do fluxo aéreo sem tosse crônica e produção de expectoração.

HISTÓRIA NATURAL

A DPOC possui uma história natural variável e nem todos os indivíduos seguem o mesmo curso. Contudo, a DPOC é geralmente uma doença progressiva, em especial se a exposição de um paciente aos agentes nocivos continuar. Se a exposição for interrompida, a doença pode ainda continuar progredindo devido ao declínio da função pulmonar que normalmente ocorre com o envelhecimento. Apesar disso, a interrupção da exposição aos agentes nocivos, mesmo depois que uma limitação significativa do fluxo aéreo estiver presente, pode resultar em alguma melhora da função e certamente irá retardar ou até impedir a progressão da doença.

Classificação da gravidade: estádios da DPOC

Por razões educacionais, uma classificação simples da gravidade da doença em quatro estádios é recomendada (**Figura 1-2**). O estadiamento é baseado na limitação do fluxo aéreo conforme medido pela espirometria, que é essencial para o diagnóstico e fornece uma descrição útil da gravidade das alterações patológicas na DPOC. Pontos de corte específicos do VEF1 (ex.: < 80% do previsto) são utilizados para propósitos de simplicidade: tais pontos de corte não foram clinicamente validados.

O impacto da DPOC sobre o paciente não depende somente do grau de limitação do fluxo aéreo, mas também da gravidade dos sintomas (especialmente falta de ar e capacidade de exercício diminuída) e das complicações da doença. Uma ampla faixa de valores de VEF1 está incluída no *Estádio II: DPOC Moderada*, refletindo a importante contribuição desses fatores adicionais para a incapacidade causada pela DPOC. Para os propósitos de conduta, essa categoria é subdividida em dois segmentos (IIA e IIB), conforme discutido no *Capítulo 5.3, Conduta na DPOC Estável* e na **Figura 5-3-8**. A conduta na DPOC é amplamente dirigida pelos sintomas e existe apenas uma relação imperfeita entre o grau de limitação do fluxo aéreo e a presença de sintomas. O estadiamento, portanto, é uma abordagem pragmática cujo objetivo é a implementação prática e deve apenas ser considerado como um instrumento educacional e uma indicação muito genérica da abordagem para a conduta. Todos os valores do VEF1 referem-se ao VEF1 após o uso de broncodilatador.

Figura 1-2. Classificação da DPOC pela gravidade	
Estádio	Características
0: Em Risco	<ul style="list-style-type: none"> • espirometria normal • sintomas crônicos (tosse, produção de expectoração)
I: DPOC Leve	<ul style="list-style-type: none"> • $VEF_1/CVF < 70\%$ • $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto • com ou sem sintomas crônicos (tosse, produção de expectoração)
II: DPOC Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • $VEF_1/CVF < 70\%$ • $30\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto (IIA: $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto) (IIB: $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto) • com ou sem sintomas crônicos (tosse, produção de expectoração)
III: DPOC Grave	<ul style="list-style-type: none"> • $VEF_1/CVF < 70\%$ • $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto mais insuficiência respiratória ou sinais clínicos de falência ventricular direita

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF capacidade vital forçada; insuficiência respiratória: pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂) menor que 8,0 kPa (60 mm Hg) com ou sem pressão arterial parcial de CO₂ (PaCO₂) maior que 6,7 kPa (50 mm Hg) durante a inspiração ao nível do mar.

Embora a DPOC seja definida tendo como base a limitação do fluxo aéreo, na prática a decisão de procura por auxílio médico (e de permitir que o diagnóstico seja feito) é normalmente determinada pelo impacto de um sintoma particular sobre o estilo de vida de um paciente. Portanto, a DPOC pode ser diagnosticada em qualquer estágio da doença.

Os sintomas característicos da DPOC são tosse, produção de expectoração e dispnéia ao esforço. A tosse crônica e a produção de expectoração geralmente antecedem o desenvolvimento de limitação do fluxo aéreo por muitos anos, embora nem todos os indivíduos com tosse e produção de expectoração cheguem a desenvolver a DPOC. Esse padrão oferece uma oportunidade única para a identificação daqueles sob o risco da DPOC e intervém quando a doença ainda não é um problema de saúde. Um objetivo fundamental da iniciativa GOLD é aumentar o conhecimento entre os responsáveis pelo tratamento de saúde e o público em geral com relação à importância desses sintomas.

Estádio 0: Em risco – Caracterizado por tosse crônica e produção de expectoração; função pulmonar, conforme medida pela espirometria, ainda é normal.

Estádio I: DPOC leve – Caracterizado pela leve limitação do fluxo aéreo ($VEF_1/CVF < 70\%$, mas $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto) e, geralmente, mas nem sempre, pela produção de expectoração e tosse crônica. Nesse estágio, o indivíduo pode não estar ciente de que sua função pulmonar está anormal. Isso ressalta a importância de os responsáveis pelo tratamento de saúde realizarem a espirometria em todos os fumantes de modo que a função pulmonar dos mesmos possa ser observada e registrada com o passar do tempo.

Estádio II: DPOC Moderada – Caracterizado pelo agravamento da limitação do fluxo aéreo ($30\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto) e, geralmente, pela progressão dos sintomas, com falta de ar tipicamente desenvolvida ao esforço. Este é o estágio no qual os pacientes tipicamente precisam de atenção médica por causa da dispnéia ou de uma exacerbação de suas doenças. A divisão em estádios IIA e IIB é baseada no fato de que as exacerbações são, de maneira especial, vistas em pacientes com um

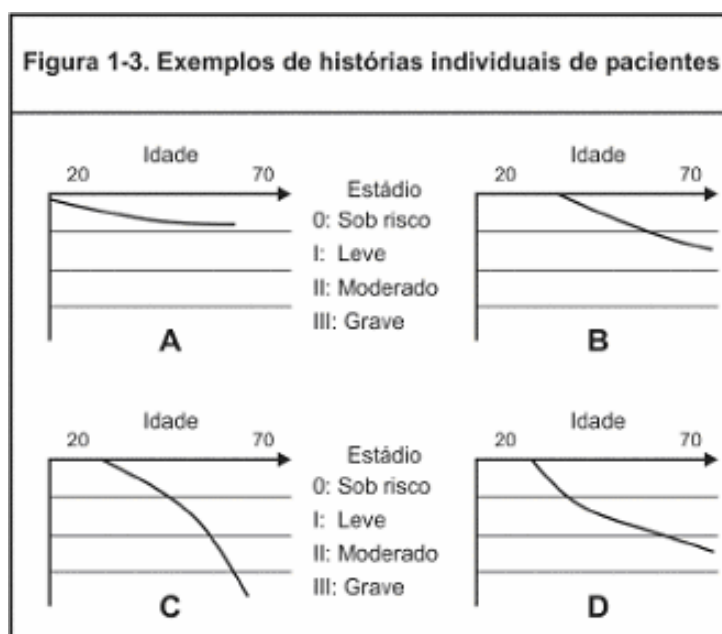
VEF1 abaixo de 50% do previsto. A presença de repetidas exacerbações têm um impacto sobre a qualidade de vida do paciente e requer uma conduta apropriada.

Estádio III: DPOC Grave – caracterizado pela grave limitação do fluxo aéreo ($VEF1 < 30\%$ do previsto) ou a presença de insuficiência respiratória ou sinais clínicos de falência ventricular direita. A insuficiência respiratória é definida como uma pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2) menor que 8,0 kPa (60 mm Hg) com ou sem pressão arterial parcial de CO_2 ($PaCO_2$) maior que 6,7 kPa (50 mm Hg) ao se inspirar no nível do mar. A insuficiência respiratória também pode causar efeitos no coração tais como cor pulmonale (falência ventricular direita). Os sinais clínicos de cor pulmonale incluem elevação da pressão venosa jugular e edema depressivo do tornozelo. Os pacientes podem ter DPOC grave (Estádio III) mesmo se o VEF1 for $> 30\%$ do previsto, sempre que essas complicações estiverem presentes. Nesse estágio, a qualidade de vida está bastante debilitada e as exacerbações podem apresentar risco de vida.

Curso variável da DPOC

A afirmação comum de que somente 15-20% dos fumantes desenvolvem clinicamente a DPOC significativa é enganosa. Uma proporção muito maior desenvolve uma função pulmonar anormal em algum momento caso continuem fumando. Nem todos os indivíduos com DPOC seguem o curso linear clássico conforme esboçado no diagrama de Fletcher e Peto, que é, de fato, a média de muitos cursos individuais³.

A **Figura 1-3** mostra quatro exemplos dos vários cursos que cada paciente portador de DPOC pode seguir. O painel A ilustra um indivíduo que apresenta tosse e produção de expectoração, porém nunca desenvolve uma função pulmonar anormal (como definida nesse Relatório). O painel B ilustra um indivíduo que desenvolve uma função pulmonar anormal, mas que pode jamais vir a ser diagnosticado. O painel C ilustra uma pessoa que desenvolve uma função pulmonar anormal, por volta dos 50 anos, depois piora progressivamente durante cerca de 15 anos e morre por insuficiência respiratória aos 65 anos. O painel D ilustra um indivíduo que desenvolve uma função pulmonar anormal na metade da idade adulta e continua a piorar gradualmente, mas jamais desenvolve insuficiência respiratória e não morre por causa da DPOC.

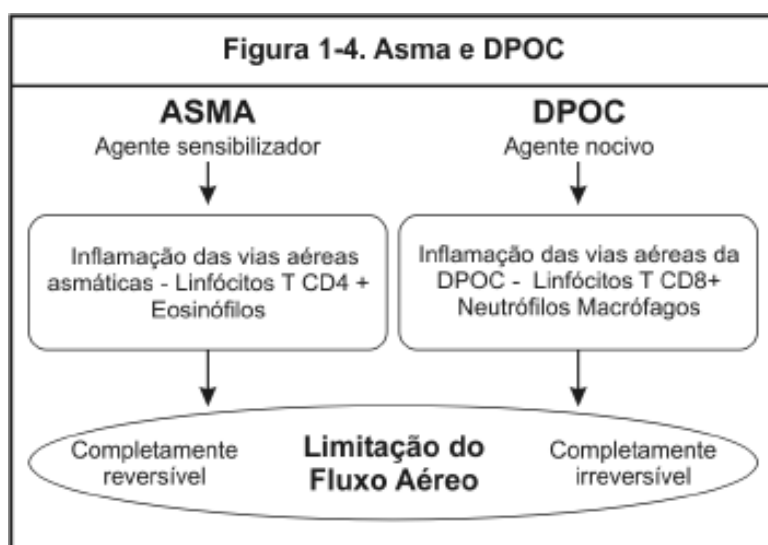


OBJETIVO DO RELATÓRIO

Este Relatório tem como enfoque principal a DPOC causada por partículas e gases inalados, sendo o mais comum em todo o mundo a fumaça do tabaco. A limitação do fluxo aéreo pouco reversível associada à bronquiectasia, à fibrose cística, à tuberculose ou à asma não está incluída a menos que tais condições se sobreponham à DPOC.

Asma e DPOC

A DPOC pode coexistir com a asma, a outra principal doença obstrutiva crônica das vias aéreas caracterizada por uma inflamação subjacente das vias aéreas. A asma e a DPOC têm seus principais sintomas em comum, porém eles são, geralmente, mais variáveis na asma que na DPOC. A inflamação subjacente crônica das vias aéreas também é muito diferente (**Figura 1-4**): na asma é principalmente eosinofílica e dirigida por linfócitos T CD4⁺, enquanto que na DPOC ela é neutrofilica e caracterizada pela presença de quantidades maiores de macrófagos e linfócitos T CD8⁺. Além disso, a limitação do fluxo aéreo na asma é, com freqüência, completamente reversível, seja espontaneamente ou por meio de tratamento, enquanto na DPOC ela nunca é totalmente reversível e, geralmente, é progressiva caso a exposição aos agentes nocivos continue. Finalmente, as respostas ao tratamento da asma e da DPOC são dramaticamente diferentes, no que se refere tanto à magnitude total da resposta alcançável quanto aos efeitos qualitativos de tratamentos específicos tais como anticolinérgicos e corticóides. Contudo, existe, sem dúvida, uma sobreposição entre a asma e a DPOC. Indivíduos com asma que se encontram expostos aos agentes nocivos que causam a DPOC podem desenvolver uma mistura de inflamação “parecida com asma” com inflamação “parecida com DPOC”. Há também evidência de que a asma de longa duração por si só pode levar ao remodelamento das vias aéreas e à limitação do fluxo aéreo parcialmente irreversível. A asma pode ser geralmente distinguida da DPOC, mas até que os mecanismos causadores e os marcadores patognomônicos dessas doenças sejam melhor esclarecidos continuará sendo difícil diferenciar as duas doenças em alguns pacientes específicos. Dado ao estado atual do conhecimento médico e científico, uma tentativa para determinar uma definição absolutamente rígida da DPOC ou da asma está fadada a terminar em semântica.



Tuberculose pulmonar e DPOC

Em muitos países em desenvolvimento tanto a tuberculose pulmonar quanto a DPOC são comuns. Em países onde a tuberculose é muito comum, as anomalias respiratórias podem ser facilmente atribuídas a essa doença. Inversamente, onde a taxa de tuberculose é enormemente diminuída, o possível diagnóstico dessa doença certas vezes passa despercebido.

A bronquite crônica/bronqueolite e o enfisema ocorrem freqüentemente como complicações da tuberculose pulmonar e são contribuidores importantes para alterações variadas da função pulmonar características da tuberculose⁴. O grau das alterações obstrutivas das vias aéreas⁵ em pacientes tratados com tuberculose pulmonar aumenta com a idade, com a quantidade de cigarros fumados e com a extensão da doença tuberculosa inicial⁶. Em pacientes portadores de ambas as doenças, a DPOC soma-se à incapacidade da tuberculose pulmonar e vice-versa.

Portanto, em todos os indivíduos com sintomas de DPOC, um possível diagnóstico de tuberculose deve ser considerado, especialmente em áreas onde se sabe que essa doença é prevalente. As investigações para exclusão da tuberculose devem ser uma parte rotineira no diagnóstico da DPOC, sendo que a intensidade dos procedimentos de diagnóstico depende do grau da suspeita. O radiograma torácico e a cultura da expectoração são úteis para se fazer o diagnóstico diferencial.

REFERÊNCIAS

1. Samet JM. Definitions and methodology in COPD research. In: Hensley M, Saunders N, eds. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 1-22.
2. Vermeire PA, Pride NB. A "splitting" look at chronic non-specific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991; 4:490-6.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-8.
4. Leitch AG. Pulmonary tuberculosis: clinical features. In: Crofton J, Douglas A, eds. *Respiratory diseases*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 507-27.
5. Birath G, Caro J, Malmberg R, Simonsson BG. Airway obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scand J Resp Dis* 1966; 47:27-36.
6. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:625-40.

CAPÍTULO 2: IMPACTO DA DPOC

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Os dados de prevalência e morbidade da DPOC que se encontram disponíveis provavelmente subestimam muito o impacto total da doença, pois ela geralmente não é reconhecida e diagnosticada até que esteja clinicamente aparente e moderadamente avançada.
- A prevalência, a morbidade e a mortalidade variam bastante entre países, mas em todos aqueles onde os dados encontram-se disponíveis a DPOC é um significativo problema de saúde tanto em homens quanto em mulheres.
- O aumento substancial no impacto global da DPOC projetado para os próximos vinte anos reflete, em grande parte, o uso crescente de tabaco em todo o mundo e a mudança da estrutura etária das populações em países em desenvolvimento.
- As despesas médicas com o tratamento da DPOC e os custos indiretos de morbidade podem representar um impacto econômico e social substancial para sociedades e contribuintes públicos e privados em todo o mundo. Contudo, muito poucas informações econômicas referentes à DPOC se encontram disponíveis.

INTRODUÇÃO

A DPOC é a causa principal de morbidade e mortalidade em todo o mundo e resulta em um impacto econômico e social que é substancial e crescente. A prevalência, a morbidade e a mortalidade da DPOC variam bastante entre países e entre grupos diferentes dentro desses países, mas, em geral, estão diretamente relacionadas à prevalência do tabagismo. A maioria dos estudos epidemiológicos descobriu que a prevalência, a morbidade e a mortalidade da DPOC aumentaram com o passar do tempo e são maiores em homens do que em mulheres. Um número muito limitado de estudos quantificou o impacto econômico e social da DPOC. Em países desenvolvidos, os custos médicos diretos da DPOC são substanciais, pois a doença é crônica e altamente prevalente. Em países em desenvolvimento o custo indireto da DPOC por perda de emprego e de produtividade pode ser mais importante do que os custos diretos de tratamento médico.

EPIDEMIOLOGIA

A maior parte das informações disponíveis sobre a prevalência, a morbidade e a mortalidade da DPOC é proveniente de países desenvolvidos. Mesmo nesses países, dados epidemiológicos precisos sobre a DPOC são difíceis e caros de se coletar. Os dados sobre prevalência e morbidade subestimam enormemente o impacto total da DPOC, pois, geralmente, a doença não é diagnosticada até que ela esteja clinicamente aparente e moderadamente avançada. As definições imprecisas e variáveis da DPOC dificultaram a quantificação da morbidade e da mortalidade dessa doença em países desenvolvidos e em desenvolvimento¹. Os dados sobre mortalidade também subestimam a DPOC como uma causa de morte, pois a doença é mais provável de ser citada como uma causa que contribui para a morte do que como fundamental a ela, ou pode não ser citada de modo algum².

Prevalência

Estimativas disponíveis sobre a prevalência da DPOC têm sido desenvolvidas por meio da determinação tanto da proporção da população que relata ter problemas respiratórios e/ou limitação do fluxo aéreo, quanto da proporção que relata ter sido diagnosticada por um médico como portadora de DPOC, de bronquite crônica ou de enfisema. Cada uma dessas abordagens vai revelar uma estimativa diferente e pode ser útil para diferentes propósitos. Por exemplo, estudos que questionam sobre o conjunto total de sintomas da DPOC, desde sua fase inicial até a doença avançada, são úteis para se avaliar o impacto social *total* da doença. Dados sobre os diagnósticos da DPOC realizados por médicos são úteis para se avaliar a prevalência da doença *cl clinicamente significativa* que é de gravidade suficiente para requerer serviços de saúde e, dessa forma, provavelmente acarretará custos significativos.

Os levantamentos da população, necessários para o desenvolvimento de estimativas precisas da prevalência da DPOC, são dispendiosos para serem realizados e, portanto, não têm sido conduzidos em muitos países. A obtenção de dados confiáveis sobre a prevalência da DPOC em cada país deve ser uma prioridade a fim de alertar aqueles responsáveis pelo planejamento dos serviços de prevenção e pela oferta de tratamento de saúde para a prevalência e o custo elevados da doença. A prevalência da DPOC pode variar consideravelmente dependendo da prevalência da exposição aos fatores de risco, da distribuição etária e da prevalência da susceptibilidade de genes em diferentes países.

Até recentemente, virtualmente todos os estudos baseados na população em países desenvolvidos mostraram uma prevalência e uma mortalidade da DPOC marcadamente maiores entre homens quando comparados com mulheres³⁻⁶. Diferenças relacionadas ao sexo na exposição aos fatores de risco, principalmente à fumaça do cigarro, provavelmente explicam esse padrão. Em países em desenvolvimento, alguns estudos relatam uma prevalência ligeiramente maior da DPOC em mulheres do que em homens. Isso provavelmente reflete a exposição à poluição do ar intradomiciliar proveniente da queima de combustíveis utilizados para cozinhar e para aquecer (maior entre as mulheres) bem como a exposição à fumaça do tabaco (maior entre os homens)⁷⁻¹⁵. Recentes estudos de porte baseados na população nos Estados Unidos mostram a emergência de um padrão diferente, com a prevalência da DPOC quase igual em homens e mulheres^{16,17}. Isso provavelmente reflete a mudança de padrão da exposição ao mais importante fator de risco: a fumaça do tabaco.

Estimativas baseadas no relato pessoal de sintomas respiratórios.

Os dados sobre a prevalência da DPOC baseados no relato pessoal de sintomas respiratórios (tosse crônica, produção de expectoração, sibilância e falta de ar) incluem pessoas que se encontram sob o risco de DPOC (*Estádio 0*) bem como aquelas com limitação do fluxo aéreo e, dessa forma, geram estimativas de prevalência máxima. Tais estudos revelam variações consideráveis na prevalência dos sintomas respiratórios dependendo do estado do tabagismo, da idade, das exposições ocupacionais e ambientais, do país ou região e, em menor grau, do sexo e da raça. Os dados também revelam variações consideráveis ao longo do tempo, refletindo alterações temporais importantes no que se refere à exposição das populações aos fatores de risco, tais como o tabagismo, a poluição do ar extradomiciliar e as exposições ocupacionais.

O terceiro Levantamento do Exame de Nutrição e Saúde Nacional (do inglês National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES 3)¹⁶, um extenso levantamento nacional conduzido nos Estados Unidos entre 1988 e 1994, envolveu questões de relato pessoal sobre sintomas respiratórios. A prevalência de sintomas respiratórios variou marcadamente com o estado do tabagismo (atual>ex>nunca). Entre homens brancos, a tosse crônica foi relatada por 24% dos fumantes, 4,7% dos ex-fumantes e 4,0% dos não-fumantes. A prevalência da tosse crônica entre mulheres brancas foi de 20,6% em fumantes, 6,5% em ex-fumantes e 5,0% em não-fumantes. Houve um menor gradiente na prevalência de tosse crônica no que se refere à raça (branca>negra). A prevalência da produção da expectoração foi similar à da tosse crônica nesses grupos.

Estimativas baseadas na presença de limitação do fluxo aéreo.

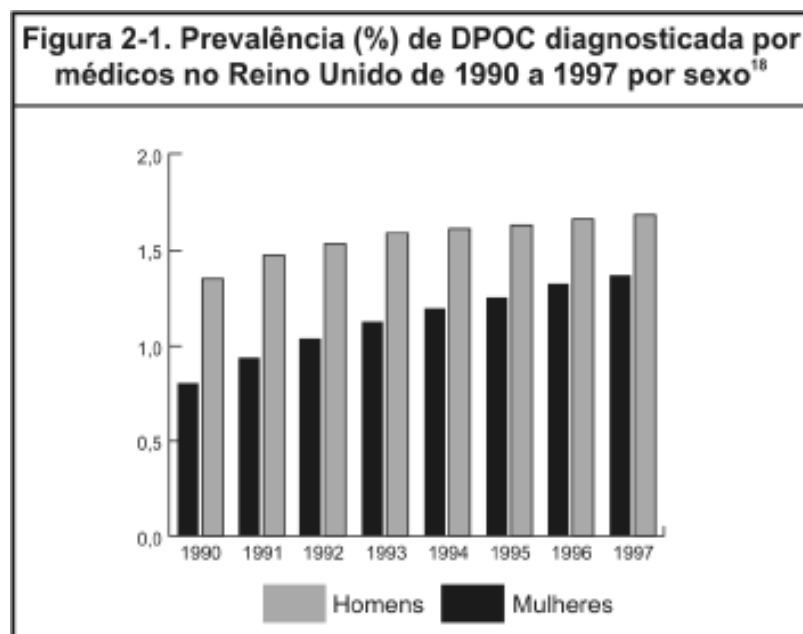
As pessoas podem apresentar sintomas respiratórios tais como tosse e produção de expectoração por muitos anos antes de desenvolverem a limitação do fluxo aéreo. Dessa forma, os dados sobre a prevalência da DPOC baseados na presença de limitação do fluxo aéreo fornecem uma estimativa mais precisa do impacto da DPOC que é, ou provavelmente logo será, clinicamente significativo. Contudo, a utilização de diferentes pontos de corte para definir a limitação do fluxo aéreo dificulta a comparação dos resultados de diferentes estudos.

No estudo NHANES 3¹⁶, a limitação do fluxo aéreo foi definida como um $VEF_1/CVF < 70\%$. A prevalência da limitação do fluxo aéreo foi mais baixa que a prevalência de sintomas respiratórios encontrados no mesmo estudo, porém ambos os conjuntos de dados reforçam a visão de que o tabagismo é o determinante mais importante na prevalência da DPOC em países desenvolvidos. Entre os homens brancos, a limitação do fluxo aéreo estava presente em 14,2% dos fumantes atuais, 6,9% dos ex-fumantes e 3,3% dos não-fumantes. Entre as mulheres brancas, a prevalência da limitação do fluxo aéreo foi de 13,6% em fumantes, 6,8% em ex-fumantes e 3,1% em não-fumantes. A limitação do fluxo aéreo foi mais comum entre fumantes brancos do que em fumantes negros.

Estimativas baseadas no diagnóstico da DPOC realizado pelo médico.

Os dados de prevalência da DPOC baseados no diagnóstico realizado pelo médico fornecem informações sobre a prevalência da DPOC clinicamente significativa que é de gravidade suficiente para induzir uma visita a um médico. Poucos levantamentos sobre prevalência baseados na população foram publicados com o intuito de fornecerem essa

informação e dados disponíveis são freqüentemente confusos, porque os diagnósticos da asma e da DPOC não estão separados, porque todos os grupos etários são considerados em conjunto, ou porque a bronquite crônica e o enfisema são considerados separadamente.



Reprinted with permission from Soriano JR, Maier WC, Egger R, Visik G, Thakrar B, Sykes J, et al. *Thorax* 2000; 55:789-94. Copyright 2000 BMJ Publishing Group.

No Reino Unido, a Base de Dados de Pesquisa em Clínica Geral¹⁸, que é baseada em 525 unidades de atendimento servindo 3,4 milhões de pacientes (6,4% da população total da Inglaterra e do País de Gales), fornece dados baseados na população sobre a DPOC diagnosticada pelo médico (**Figura 2-1**). Em 1997, a prevalência da DPOC foi de 1,7% entre homens e 1,4% entre mulheres. Entre 1990 e 1997, a prevalência aumentou em 25% em homens e 69% em mulheres. A prevalência da DPOC entre homens estabilizou-se em meados dos anos 90, mas continuou a crescer entre mulheres, chegando em 1997 ao nível observado em homens em 1990. A Base de Dados de Pesquisa em Clínica Geral inclui todas as faixas etárias e, dessa forma, subestima o impacto real da DPOC sobre adultos de idade mais avançada.

O estudo do impacto global da doença. A OMS/Estudo do Impacto Global da Doença do Banco Mundial^{19,20} utilizaram dados provenientes tanto de estudos publicados quanto de não publicados a fim de avaliarem a prevalência de várias doenças em diferentes países e regiões em todo o mundo (**Figura 2-2**). Onde poucos dados por região se encontravam disponíveis, os especialistas fizeram avaliações baseadas em informantes. Onde não havia informação disponível, as estimativas preliminares foram derivadas de dados provenientes de outras regiões que teriam padrões epidemiológicos similares. Utilizando tal abordagem, a prevalência mundial da DPOC em 1990 foi estimada em 9,34/1.000 em homens e 7,33/1.000 em mulheres. Contudo, tais estimativas incluem todas as faixas etárias e subestimam a verdadeira prevalência da DPOC em adultos de idade mais avançada.

Região ou país	Prevalência em 1990 por 1.000 Homes/ Mulheres
Países desenvolvidos	6,98/3,79
Economias europeias anteriormente socialistas	7,35/3,45
Índia	4,38/3,44
China*	26,20/23,70
Outros países da Ásia e Ilhas	2,89/1,79

África sub-saariana	4,41/2,49
América Latina e Caribe	3,36/2,72
Países em desenvolvimento do norte da África e do Oriente Médio	2,69/2,83
Mundial	9,34/7,33

* A prevalência da DPOC na China mencionada nesse estudo foi questionada em vista das recentes publicações provenientes desse país²¹ – vide texto.

Devido à notável escassez de dados baseados na população sobre a prevalência da DPOC em muitos países do mundo, os valores listados na Figura 2-2 não deveriam ser considerados muito precisos. Contudo, emergem alguns padrões gerais. A prevalência da DPOC é maior em países onde o tabagismo foi, ou ainda é, muito comum, ao passo que a prevalência é menor em países onde o tabagismo é menos comum ou o consumo de tabaco per capita ainda é baixo. A menor prevalência da DPOC entre homens (2,69/1.000) foi vista em um grupo composto por 36 países do norte da África e do Oriente Médio (Middle Eastern Crescent) e a menor prevalência entre mulheres (1,79/1.000) foi vista na região referida como “Outros da Ásia e Ilhas” (um grupo composto por 49 países e ilhas, sendo a Indonésia o maior deles e incluindo Papua Nova Guiné, Nepal, Vietnã, Coréia, Hong Kong e muitos pequenos países insulares). Com exceção dos 36 países pertencentes ao primeiro grupo, a prevalência da DPOC é maior entre homens do que entre mulheres.

O estudo do Impacto Global da Doença relatou uma prevalência significativamente maior da DPOC na China do que na maioria das outras regiões (26,20/1.000 entre homens e 23,70/1.000 entre mulheres). Um levantamento mais recente conduzido em três regiões da China (Norte: Beijing; Nordeste: Liao-Ning; e Meio-sul: HuBei) em pessoas com idade acima de 15 anos avaliou a prevalência da DPOC em 4,21/1.000 entre homens e 1,84/1.000 entre mulheres²¹.

Morbidade

A morbidade inclui visitas médicas, visitas ao setor de emergência e hospitalizações. Bases de dados da DPOC para esses parâmetros evolutivos encontram-se menos facilmente disponíveis e geralmente são menos confiáveis do que as bases de dados de mortalidade. Os limitados dados disponíveis indicam que a morbidade causada pela DPOC aumenta com a idade e é maior em homens do que em mulheres^{17,22,23}.

No Reino Unido, as consultas aos clínicos gerais motivadas pela DPOC durante um ano variaram de 4,17/1.000 em pacientes entre 45 e 64 anos para 8,86/1.000 em pacientes entre 65 e 74 anos e para 10,32/1.000 em pacientes entre 75 e 84 anos. Essas taxas são de 2 a 4 vezes maiores do que as taxas equivalentes para dor torácica causada pela doença cardíaca isquêmica²⁴.

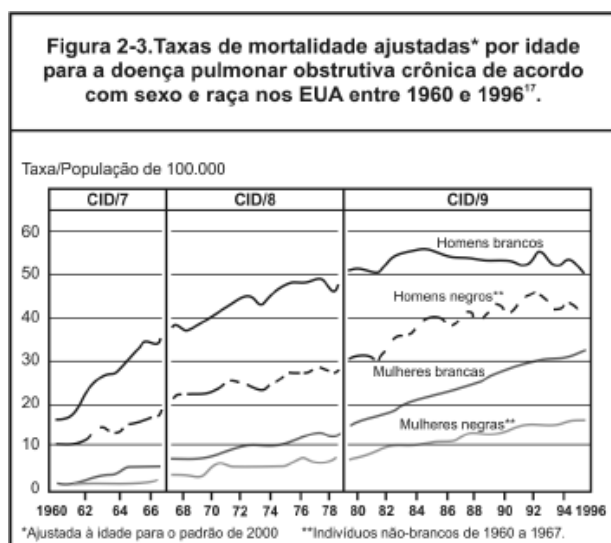
Em 1994, segundo estatísticas provenientes do Escritório Britânico de Estatísticas Nacionais²⁵, houve 203.193 admissões hospitalares na Irlanda do Norte, na Escócia, no País de Gales e na Inglaterra devido a DPOC; a média do tempo de permanência hospitalar entre aqueles admitidos para um diagnóstico da DPOC foi de 9,9 dias.

Dados norte-americanos indicam que em 1997 houve 16.365 milhões (60,6/1.000) de visitas ambulatoriais por DPOC e 448.000 (1,66/1.000) hospitalizações para as quais a DPOC foi o primeiro diagnóstico de alta.²³ As taxas de hospitalização por DPOC aumentaram com a idade e foram mais elevadas entre homens do que entre mulheres. Contudo, esses dados deveriam ser interpretados cuidadosamente, pois os códigos CID-9 para a DPOC que estavam em uso em 1997, 490-492 e 494-496, incluem “bronquite não especificada como aguda ou crônica”. Dessa forma, os dados para visitas ambulatoriais foram provavelmente aumentados pela inclusão de visitas por bronquite aguda¹⁶.

Mortalidade

Entre todos os dados epidemiológicos descritivos para DPOC, os dados de mortalidade são os mais facilmente disponíveis e, provavelmente, os mais confiáveis. (A Organização Mundial de Saúde publica, anualmente, estatísticas de mortalidade por causas selecionadas de morte para todas as regiões da OMS²⁶; informações adicionais se encontram disponíveis no Departamento da OMS para Evidências de Políticas de Saúde²⁷.) Contudo, o uso inconsistente de terminologia para DPOC causa problemas que não se fazem presentes em muitas outras doenças. Por exemplo, antes de 1968 e da Oitava Revisão do CID os termos “bronquite crônica” e “enfisema” foram utilizados extensivamente. Durante os anos 70, o termo “DPOC” substituiu progressivamente tais termos nos EUA e em alguns outros países, dificultando a realização de comparações entre a mortalidade por DPOC em diferentes países. No entanto, a situação melhorou com a Nona e a Décima Revisões do CID, nas quais as mortes por DPOC ou obstrução crônica das vias aéreas estão incluídas na ampla categoria de “DPOC e doenças associadas” (códigos CID-9 490-496 e códigos CID-10 J42-46).

Os índices de mortalidade por DPOC ajustados pela idade, separados por raça e sexo nos EUA de 1960 a 1996 segundo o código CID, são mostrados na **Figura 2-3**¹⁷. Os índices de mortalidade por DPOC são muito baixos entre pessoas com idade inferior a 45 anos nos EUA, mas esse índice aumenta com a idade e a DPOC se torna a quarta ou quinta causa principal de morte entre aqueles com mais de 45 anos¹⁷, um padrão que reflete o efeito cumulativo do tabagismo²⁸. Embora tenham sido relatadas notáveis variações na mortalidade para ambos os sexos em países desenvolvidos²⁹, tais diferenças deveriam ser interpretadas cuidadosamente. Diferenças entre países no que se refere à certificação da morte, às práticas diagnósticas, à estrutura dos sistemas de tratamento de saúde e à expectativa de vida têm um impacto notável sobre os índices de mortalidade relatados.



IMPACTO ECONÔMICO E SOCIAL DA DPOC

Devido ao fato de a DPOC ser altamente prevalente e poder conduzir à grave incapacidade, os dispêndios médicos diretos e os custos indiretos de morbidade e mortalidade prematura por DPOC podem representar um substancial impacto econômico e social para as sociedades e para os contribuintes de seguro público e privado em todo o mundo. No entanto, muito pouca informação quantitativa com relação ao impacto econômico e social da DPOC se encontra disponível na literatura atualmente.

Impacto econômico

O custo de estudos sobre doenças permite compreender o impacto econômico das mesmas. Alguns países tentam separar o impacto econômico em custos diretos e indiretos atribuíveis à doença. O custo direto é o valor dos recursos do tratamento de saúde dedicado ao diagnóstico e a conduta médica da doença. Os custos indiretos refletem as conseqüências financeiras da incapacidade, a ausência no trabalho ou na escola, a mortalidade prematura e os custos da família ou do responsável

pelo tratamento médico domiciliar advindos da doença. Dados sobre esses tópicos provenientes de países em desenvolvimento não se encontram disponíveis, porém dados provenientes dos EUA e de alguns países europeus proporcionam um entendimento do impacto econômico da DPOC em países desenvolvidos.

Estados Unidos. A Figura 2-4 compara os custos estimados, em dólares, de várias doenças pulmonares nos EUA em 1993. Nesse ano, o impacto econômico anual da DPOC nos EUA foi estimado em \$23,9 bilhões¹⁷, incluindo \$14,7 bilhões em gastos diretos por serviços de tratamento médico, \$4,7 bilhões em custos indiretos de morbidade e \$4,5 bilhões em custos indiretos relacionados à mortalidade prematura. Com um número estimado de 15,7 milhões de casos de DPOC nos EUA³⁰, o custo direto estimado da DPOC é de \$1.522 por ano para cada paciente de DPOC.

Doença	Custo total	Custo Médico direto	Custo indireto relacionado à mortalidade	Custo indireto relacionada à morbidade	Custo indireto total
DPOC	23,9	14,7	4,5	4,72	9,2
Asma	12,6	9,8	0,9	0,9	2,8
Gripe	14,6	1,4	0,1	13,1	13,2
Pneumonia	7,8	1,7	4,6	1,5	6,1
Tuberculose	1,1	0,7	-	-	0,4
Câncer de Pulmão	25,1	5,1	17,1	2,9	20,0

Em um estudo nos EUA³¹ sobre custos de doenças relacionadas à DPOC, baseado no Levantamento Nacional de Gastos Médicos de 1987, os gastos per capita, em dólares, para pacientes portadores de DPOC hospitalizados (\$5.409 por hospitalização) foram 2,7 vezes maiores que os gastos para pacientes não-portadores de DPOC (\$2.001 por hospitalização). Em 1992, segundo a *Medicare*, o programa de seguro de saúde do governo americano para indivíduos com mais de 65 anos, os gastos anuais por indivíduo para portadores de DPOC (\$8.482) foram aproximadamente 2,5 vezes mais elevados do que os gastos anuais por indivíduos que não-portadores da mesma (\$3.511)³².

Reino Unido. Em 1996, o custo direto da DPOC no Reino Unido, em libras, foi de aproximadamente £846 milhões (cerca de \$1.393 bilhões de dólares) ou £1.154 (cerca de \$1.900 dólares) por pessoa por ano, de acordo com os dados da Secretaria do Serviço Nacional de Saúde (NHS)³³. Os gastos farmacêuticos para DPOC e doenças associadas foram responsáveis por 11% dos gastos totais com medicamentos prescritos. Somente 2% dos gastos totais com clínicos gerais foram por visitas relacionadas à DPOC.

Em 1996, a perda de produtividade no trabalho, a incapacidade e a mortalidade prematura devido à DPOC no Reino Unido foram responsáveis por um número estimado em 24 milhões de dias de ausência no trabalho. O custo indireto da doença foi estimado em £600 milhões (cerca de \$960 milhões de dólares) devido a auxílio-doença e pensão por incapacidade e £1,5 bilhões (cerca de \$2,4 bilhões de dólares) para empregados por ausência no trabalho e produtividade reduzida²⁴.

Holanda. Estimou-se que, em 1993, o custo direto da DPOC na Holanda excederia a \$256 milhões de dólares ou \$813 dólares por paciente por ano. Considerando os custos constantes e os padrões de tratamento, espera-se que o custo direto chegue a \$410 milhões de dólares por ano em 2010. Em 1993 as hospitalizações foram responsáveis por 578 % do total dos custos diretos da DPOC sendo que as medicações responsáveis por outros 23 %. O custo indireto da DPOC na Holanda não estava disponível³⁴.

Suécia. O custo direto do tratamento médico relacionado à DPOC, na Suécia, foi estimado em 1.085 bilhões de coroas (cerca de \$179,4 milhões de dólares) em 1991. O custo indireto estimado da DPOC foram outras 1.699 bilhões de coroas (cerca de \$280,8 milhões de dólares)³⁵.

Comparação de diferentes países. A **Figura 2-5** fornece dados sobre o impacto econômico da DPOC em quatro países com estilos ocidentais de prática médica e de estruturas de seguro privado e público. Os dados são padronizados para o ano equivalente em uma base per capita. Após um ajuste para um ano e uma população base comum, os custos da DPOC foram relativamente semelhantes. A variabilidade remanescente em estimativas do impacto econômico em diferentes regiões dos países pode ser parcialmente explicada por vários fatores, incluindo: a prevalência da doença e a demografia, em particular padrões de tabagismo; o tipo e os padrões de uso do tratamento de saúde e de serviços não relacionados a tratamento de saúde entre pacientes portadores de DPOC; os preços relativos de serviços de tratamento de saúde; os índices de emprego e remuneração; e a disponibilidade de estratégias de prevenção e de tratamentos médicos para DPOC. Os dados similares provenientes de países em desenvolvimento não se encontram disponíveis.

País (ref)	Ano	Custo Direto (US\$ Milhões)	Custo Indireto (US\$ Milhões)	Total (US\$ Milhões)	Per Capita* (US\$)
Inglaterra ³³	1996	778	3,312	4,090	65
Holanda ³⁴	1993	256	N/A	N/A	N/A#
Suécia ³⁵	1991	179	281	460	60
EUA ¹	1993	14700	9,200	23900	87

* Avaliação per capita baseada em estimativas de população de 1993 do Conselho de População das Nações Unidas (United Nations Population Council) e expressa em dólares americanos de 1993. # Os autores não forneceram estimativas de custos indiretos.

Tratamento domiciliar. Os indivíduos com DPOC freqüentemente recebem tratamento médico profissional em suas casas. Em alguns países, os planos nacionais de seguro de saúde fornecem cobertura para oxigenoterapia, serviços de enfermagem, reabilitação e, até mesmo, ventilação mecânica em casa, embora a cobertura para serviços específicos varie de país para país ³⁶.

Qualquer estimativa de gastos médicos diretos por tratamento domiciliar deixa de representar totalmente o verdadeiro custo do tratamento domiciliar para a sociedade, pois ignora o valor econômico do tratamento fornecido para portadores de DPOC pelos membros da família. Em países em desenvolvimento, especialmente, os custos médicos diretos podem ser menos importantes do que o impacto da DPOC na produtividade no ambiente de trabalho e em casa. Devido ao fato de que o setor de tratamento de saúde pode não fornecer serviços de tratamento de apoio a longo prazo para indivíduos gravemente inválidos, a DPOC pode forçar dois indivíduos a abandonarem o ambiente de trabalho – o indivíduo afetado e um membro da família que, nesse momento, precisa permanecer em casa para tratar do parente inválido. Uma vez que o capital humano é, com freqüência, o componente nacional mais importante para os países em desenvolvimento, a DPOC pode representar uma séria ameaça às suas economias.

Impacto social

Uma vez que a mortalidade oferece uma perspectiva limitada sobre o impacto humano de uma doença, deseja-se encontrar outras medidas de impacto da doença que sejam consistentes e mensuráveis em todas as regiões das diferentes nações. O Estudo do Impacto Global da Doença do Banco Mundial e da OMS¹⁹ desenvolveu um método para se estimar a fração da mortalidade e da incapacidade atribuível às principais doenças e lesões, usando uma medida composta do impacto de cada problema de saúde, os Anos de Vida Ajustados à Incapacidade (do inglês Disability-Adjusted Life Year – DALY). Os DALYs para um doença específica são o conjunto dos anos perdidos devido à mortalidade prematura e aos anos de vida vividos com incapacidade, ajustados à gravidade da doença.

Figura 2-6. Causas principais de Anos de Vida Ajustados à Incapacidade (DALYs) perdidos mundialmente: de 1990 e 2020 (projeção)^{2,32}				
Doença ou ferimento	Classificação 1990	Porcentagem de DALYs totais	Classificação 2020	Porcentagem de DALYs totais
Infecções respiratórias mais baixas	1	8,2	6	3,1
Doenças diarreicas	2	7,2	9	2,7
Condições do período perinatal	3	6,7	11	2,5
Depressão unipolar grave	4	3,7	2	5,7
Doença cardíaca isquêmica	5	3,4	1	5,9
Doença cerebrovascular	6	2,8	4	4,4
Tuberculose	7	2,8	7	3,1
Sarampo	8	2,6	25	1,1
Acidentes de trânsito	9	2,5	3	5,1
Anomalias congênitas	10	2,4	13	2,2
Malária	11	2,3	19	1,5
DPOC	12	2,1	5	4,1
Câncer de pulmão, brônquio e traquéia	33	0,6	15	1,8

Extraído com permissão de Murray CJL, Lopez AD. *Science* 1999; 274:740-3. Copyright 1999 Associação Americana para o Avanço da Ciência (American Association for the Advancement of Science).

As causas principais de DALYs perdidos em todo o mundo em 1990 e 2020 (projetado) são mostradas na **Figura 2-6**. Em 1990, a DPOC foi a décima segunda causa principal de DALYs perdidos no mundo, responsável por 2,1% do total. Segundo as projeções, a DPOC será a quinta causa principal de DALYs perdidos em todo o mundo em 2020, depois da doença cardíaca isquêmica, da depressão crônica, dos acidentes de trânsito e da doença cerebrovascular. Esse aumento substancial no impacto global da DPOC projetado para os próximos vinte anos reflete, em grande parte, o uso crescente de tabaco no mundo e a estrutura etária oscilante das populações em países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Pride NB, Vermeire P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11 North American and Western European countries. *Eur Respir J* 1989; 2:702-9.
2. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-8.
3. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1994. p. 1259-87.
4. Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S27-34.
5. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61.
6. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9-18.
7. Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5:93-9.
8. Dossing M, Khan J, al-Rabiah F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respiratory Med* 1994; 88:519-22.
9. Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115-9.
10. Perez-Padilla R, Regalado U, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:701-6.
11. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100:385-8.

12. Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11:659-63.
13. Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:331-6.
14. Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:337-9.
15. Samet JM, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1486-508.
16. National Center for Health Statistics. *Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995*. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statistics; 1995. Publication No. 96-1527.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Disponível em: URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm
18. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55:789-94.
19. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.
20. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
21. Xian Sheng Chen. Analysis of basic data of the study on prevention and treatment of COPD. *Chin J Tuber Respiratory Dis* 1998; 21:749-52 (with English abstract).
22. Higgins MW, Thom T. Incidence, prevalence, and mortality: intra- and inter-country differences. In: Hensley M, Saunders N, eds. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker.; 1989. p. 23-43.
23. National Center for Health Statistics. *National hospital interview survey*. Vital and health statistics, series 10 (issues from 1974 to 1995).
24. Calverley PMA. *Chronic obstructive pulmonary disease: the key facts*. London: British Lung Foundation; 1998.
25. Office of National Statistics. *Mortality statistics (revised) 1994, England and Wales*. London: Her Majesty's Stationery Office; 1996.
26. World Health Organization. *World health statistics annual 1995*. Geneva: World Health Organization; 1995.
27. World Health Organization, Geneva. Disponível em: URL: www.who.int
28. Renzetti AD, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration Cooperative Study of Pulmonary Function. III: Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1966; 41:115-29.
29. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:2794-800.
30. Singh GK, Matthews TJ, Clarke SC. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States, 1994. *Monthly Vital Statistics Report 14* (13). National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.
31. Sullivan SD, Strassels S, Smith DH. Characterization of the incidence and cost of COPD in the US. *Eur Respir J* 1996; 9:S421.
32. Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:133-8.
33. National Health Service Executive. *Burdens of disease: a discussion document*. London: Department of Health; 1996.
34. Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, Van Genugten ML, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779-87.
35. Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl C-G, Skoogh B-E, Lindgren B. The economic impact of asthma and COPD in Sweden 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247-55.
36. Fauroux B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur Respir J* 1994; 7:1721-6.

CAPÍTULO 3: FATORES DE RISCO

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Os fatores de risco da DPOC incluem tanto os fatores do hospedeiro quanto as exposições ambientais e a doença geralmente surge da interação entre esses dois tipos de fatores.
- O fator do hospedeiro melhor documentado é uma rara deficiência hereditária de alfa-1 antitripsina. Outros genes envolvidos na patogênese da DPOC ainda não foram identificados.
- Os principais fatores ambientais são a fumaça do tabaco, a exposição excessiva às poeiras e a produtos químicos ocupacionais (poeiras, irritantes, fumaça) e a poluição do ar intra/extradomiciliar.

INTRODUÇÃO

A identificação de fatores de risco é um passo importante para o desenvolvimento de estratégias para a prevenção e o tratamento de qualquer doença. A identificação do tabagismo como um importante fator de risco para a DPOC levou à incorporação de programas de cessação do tabagismo como um elemento fundamental na prevenção da DPOC, bem como uma importante intervenção para pacientes que já são portadores da doença. Contudo, embora o tabagismo seja o fator de risco da DPOC melhor estudado, ele não é o único. Estudos complementares sobre outros fatores de risco poderiam levar a intervenções similares poderosas.

A maior parte da evidência relacionada aos fatores de risco para DPOC é proveniente de estudos epidemiológicos transversais que identificam associações ao invés de relações de causa e efeito. Embora vários estudos longitudinais (que são capazes de revelar relações de causa) sobre a DPOC tenham acompanhado grupos e populações por até 20 anos, nenhum deles monitorou a progressão da doença através de todo o seu curso. Dessa forma, o entendimento atual que se tem sobre os fatores de risco da DPOC é, em muitos aspectos, incompleto.

A **Figura 3-1** fornece um resumo dos fatores de risco para a DPOC. A divisão entre “Fatores Hospedeiros” e “Exposições” reflete o entendimento atual que se tem sobre a DPOC como sendo resultante de uma interação entre dois tipos de fatores. Assim, entre duas pessoas com a mesma história de tabagismo, somente uma desenvolverá a DPOC devido a diferenças nas predisposições genéticas para a doença ou em sua longevidade. Os fatores de risco para a DPOC também podem estar relacionados de maneiras mais complexas. Por exemplo, o sexo pode influenciar no fato de uma pessoa começar a fumar ou estar exposta a certas exposições ambientais ou ocupacionais; o *status* socioeconômico pode estar relacionado ao peso de uma criança ao nascer; a expectativa de vida mais prolongada permitirá um período maior de exposição aos fatores de risco; etc.. O entendimento das relações e das interações entre os fatores de risco é uma área crucial de investigação em andamento.

Fatores do hospedeiro	<ul style="list-style-type: none">• Genes (p. ex., deficiência de alfa-1 antitripsina)• Hiperresponsividade das vias aéreas• Crescimento pulmonar
Exposições	<ul style="list-style-type: none">• Fumaça do tabaco• Poeiras e produtos químicos ocupacionais• Poluição do ar intra e extra-domiciliar• Infecções• Condição socioeconômica

O fator hospedeiro melhor documentado é uma grave deficiência hereditária de alfa1-antitripsina. Os principais fatores ambientais são a fumaça do tabaco, poeiras e produtos químicos ocupacionais (vapores, irritantes, fumaça) e a poluição do ar intra e extradomiciliar. Contudo, é muito difícil demonstrar que um determinado fator de risco é suficiente para causar a doença.

Não há dados disponíveis que determinem se a crescente prevalência de sintomas respiratórios e a taxa acelerada de declínio da função pulmonar que ocorrem com o passar dos anos refletem a exposição acumulativa de partículas respiratórias, irritantes, fumaça, vapores, etc., ou outros fenômenos relacionados ao hospedeiro, tais como a perda de recolhimento elástico do tecido pulmonar e o enrijecimento das paredes torácicas. O envelhecimento pulmonar normal tem sido minimamente explorado e mais trabalho é requerido.

O papel do sexo como um fator de risco na DPOC permanece obscuro. No passado, a maior parte dos estudos mostrou que a prevalência e a mortalidade da DPOC eram maiores entre homens do que entre mulheres¹⁻⁴. Estudos mais recentes^{5,6} provenientes de países desenvolvidos mostram que a prevalência da doença é quase igual em homens e mulheres, o que provavelmente reflete padrões em mutação no consumo de tabaco. Alguns estudos sugeriram, na verdade, que as mulheres são mais susceptíveis aos efeitos da fumaça do tabaco do que os homens^{4,7}. Essa é uma questão importante diante da crescente taxa de tabagismo entre mulheres em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

O papel do estado nutricional como um fator de risco independente para o desenvolvimento da DPOC é obscuro. A má nutrição e a perda de peso podem reduzir a resistência e a força do músculo respiratório, reduzindo, aparentemente, tanto a massa muscular quanto a força das fibras musculares restantes⁸. A associação da desnutrição e do estado anabólico/catabólico com o desenvolvimento de enfisema tem sido apresentada em estudos experimentais em animais⁹.

FATORES HOSPEDEIROS

Genes

Acredita-se que muitos fatores genéticos aumentem (ou diminuam) o risco de uma pessoa desenvolver a DPOC. Estudos têm demonstrado um risco aumentado de DPOC em famílias com probantes de DPOC. Parte desse risco pode ser devido aos fatores ambientais compartilhados, porém, vários estudos em populações diversas também sugerem um risco genético compartilhado^{10,11}.

O fator de risco genético melhor documentado é uma deficiência hereditária rara de alfa-1 antitripsina¹²⁻¹⁴, um importante inibidor circulatório de proteases séricas. Essa rara deficiência hereditária é uma característica recessiva mais comumente observada em indivíduos originários do norte da Europa. O desenvolvimento prematuro e acelerado de enfisema panacinar e o declínio na função pulmonar ocorrem em fumantes e não fumantes com deficiência grave, embora o fumo aumente o risco sensivelmente. Existe uma variação considerável entre os indivíduos no que se refere à duração e à gravidade do enfisema e o índice de declínio da função pulmonar. Embora a deficiência de alfa-1 antitripsina seja relevante somente para uma pequena parte da população mundial, ela ilustra a interação entre os fatores hospedeiros e as exposições ambientais que levam à DPOC. Dessa forma, ela fornece um modelo de como outros fatores de risco genéticos supostamente contribuem para a DPOC.

Estudos exploratórios têm revelado um número de genes candidatos que podem influenciar o risco de DPOC para uma pessoa, incluindo o estado secretório ABO^{15,16}, a hidrolase epóxida microssômica¹⁷, a glutatona S-transferase¹⁸, a alfa-1 antiqumotripsina¹⁹, o componente do complemento GcG²⁰, a citocina TNF- α ²¹ e a instabilidade microsátelite²². Contudo, quando vários estudos sobre uma determinada característica encontram-se disponíveis, os resultados são, com frequência, inconsistentes. Acredita-se que vários desses genes estejam envolvidos em inflamação e, portanto, estão relacionados com os mecanismos patogênicos potenciais da DPOC.

Hiperresponsividade das vias aéreas

A asma e a hiperresponsividade das vias aéreas, identificadas como fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da DPOC, são distúrbios complexos relacionados a uma quantidade de fatores genéticos e ambientais. A relação entre a asma/hiperresponsividade das vias aéreas e o risco aumentado de desenvolvimento da DPOC foi originalmente descrita por Orie e colaboradores²³ e foi denominada “hipótese holandesa”. Os asmáticos, como um grupo, passam por uma perda ligeiramente acelerada da função pulmonar^{24,25} quando comparados com os não-asmáticos, da mesma forma que os fumantes com hiperresponsividade das vias aéreas comparados com fumantes normais²⁶. Não se sabe, contudo, como essas tendências estão relacionadas ao desenvolvimento da DPOC. A hiperresponsividade das vias aéreas também pode se desenvolver após a exposição à fumaça de tabaco ou a outros insultos ambientais e, portanto, pode ser uma consequência da doença das vias aéreas relacionada ao tabagismo.

Crescimento pulmonar

O crescimento pulmonar está relacionado aos processos que ocorrem durante a gestação, ao peso do nascimento e às exposições durante a infância²⁷⁻³¹. A função pulmonar máxima obtida, quando reduzida (conforme medida pela espirometria), pode identificar indivíduos que estão com maior risco de desenvolvimento da DPOC³².

EXPOSIÇÕES

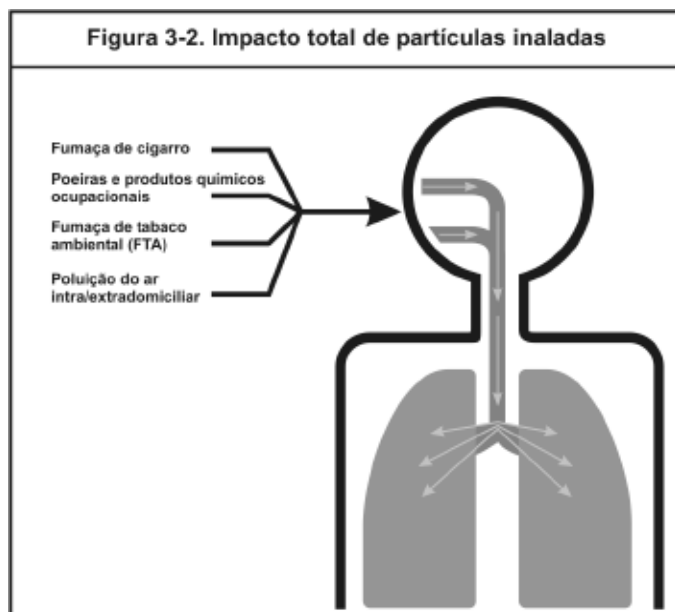
Pode ser conceitualmente útil pensar sobre as exposições de um indivíduo em termos do impacto total de partículas por ele ou ela inaladas (**Figura 3-2**). Cada tipo de partícula, dependendo do seu tamanho e da sua composição, pode contribuir com um peso diferente para o risco e o risco total dependerá das exposições inaladas como um todo. Das muitas exposições inaladas que as pessoas podem encontrar durante toda vida, somente a fumaça de tabaco^{2,33-39} e as poeiras e produtos químicos ocupacionais (vapores, irritantes e fumaça)^{40,41} são causas individuais reconhecidas da DPOC. A fumaça de tabaco e as exposições ocupacionais também parecem agir em conjunto para aumentarem o risco de uma pessoa desenvolver a DPOC.

Fumaça de tabaco

O tabagismo é, indubitavelmente, o fator de risco mais importante para a DPOC e a forma mais importante de contribuição do tabaco para o risco da DPOC. Os fumantes de cigarro possuem uma maior prevalência de anomalias relacionadas à função pulmonar e de sintomas respiratórios; uma maior taxa anual de declínio em VEF₁ e uma taxa mais elevada de morte por DPOC do que os não-fumantes. Essas diferenças entre os fumantes de cigarro e os não-fumantes aumentam em proporção direta à quantidade de cigarros fumados. Os fumantes de cachimbo e de charuto possuem taxas mais elevadas de morbidade e mortalidade por DPOC do que os não fumantes, embora suas taxas sejam mais baixas quando comparadas àquelas de fumantes de cigarro³³. Outros tipos de tabagismo, populares em vários países, também são fatores de risco para a DPOC, embora seus riscos relativos ao tabagismo não tenham sido relatados.

A idade em que se começa a fumar, os anos/maços fumados e o estado atual do tabagismo prevêm a mortalidade por DPOC. Nem todos os fumantes desenvolvem uma DPOC clinicamente significativa, o que sugere que fatores genéticos devem modificar o risco de cada indivíduo. Embora não esteja claro qual a porcentagem de fumantes desenvolvem a doença, o número comumente citado de 15-20% é provavelmente uma estimativa baixa, pois a DPOC é subdiagnosticada e subestimada.

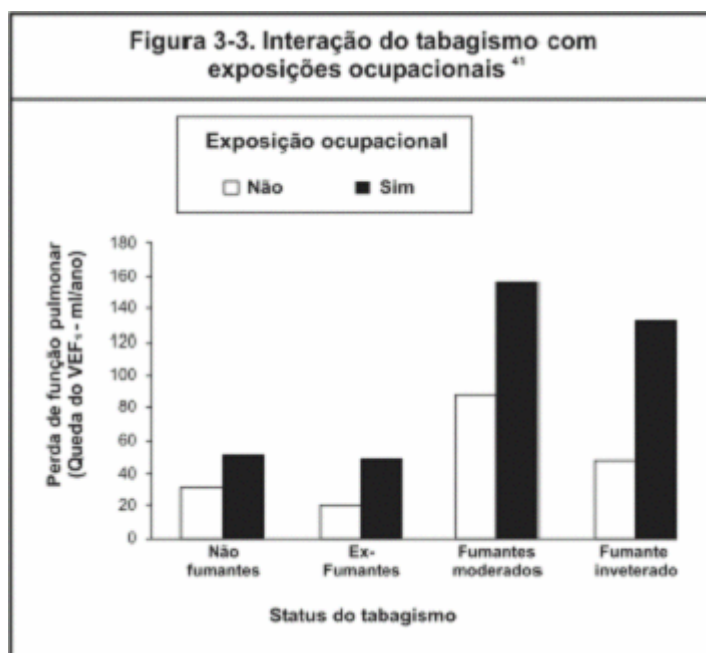
A exposição passiva à fumaça de cigarro (também conhecida como fumaça ambiental de tabaco ou FAT) também pode contribuir para sintomas respiratórios e para a DPOC pelo aumento do impacto total de partículas e gases inalados pelos pulmões^{2,42,43}. O tabagismo durante a gravidez também pode apresentar risco ao feto, afetando o crescimento pulmonar e o desenvolvimento *in utero* e possivelmente o amadurecimento do sistema imunológico^{32,44}.



Poeiras e produtos químicos ocupacionais

As poeiras e os produtos químicos ocupacionais (vapores, irritantes e fumaça) também podem causar a DPOC quando as exposições são suficientemente intensas ou prolongadas, como aquelas experimentadas por mineradores em muitos países. Tais exposições podem causar a DPOC independentemente do tabagismo e aumentar o risco na presença simultânea do mesmo (**Figura 3-3**)⁴¹. A exposição à poeira proveniente do carvão por si só em doses suficientes pode produzir limitação do fluxo aéreo^{45,46}.

A exposição a matérias minúsculas, irritantes, poeiras orgânicas e agentes sensibilizadores pode causar um aumento na hiperresponsividade das vias aéreas⁴⁷, especialmente naquelas já acometidas por outras exposições ocupacionais, fumaça de cigarro ou asma. Existe alguma evidência proveniente de estudos em comunidades de que a combinação da exposição à poeira e da exposição ao gás ou à fumaça pode ter um efeito adicional sobre o risco de DPOC⁴⁸⁻⁵⁰.



Poluição do ar intra e extradomiciliar

Níveis elevados de poluição urbana do ar são prejudiciais a pessoas com doença pulmonar ou cardíaca preexistente. O papel da poluição do ar extradomiciliar no aparecimento da DPOC é obscuro, mas parece ser pequeno quando comparado com o tabagismo. O efeito relativo de curto prazo, as exposições de pico elevadas e aquelas de longo prazo e de nível baixo é, contudo, uma questão a ser resolvida.

Durante as últimas duas décadas, a poluição do ar na maioria das cidades em países desenvolvidos diminuiu sensivelmente. Por outro lado, a poluição do ar aumentou notavelmente em muitas cidades em países em desenvolvimento. Embora não esteja claro quais elementos específicos da poluição do ar ambiental são nocivos, existe alguma evidência de que as partículas encontradas no ar poluído contribuirão para o impacto total inalado por uma pessoa. A poluição do ar intradomiciliar proveniente do combustível de biomassa tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DPOC. Tal exposição é maior em regiões onde o combustível de biomassa é usado para cozinhar e aquecer residências pouco ventiladas, levando a níveis elevados de partículas minúsculas no ar intradomiciliar⁵¹⁻⁶¹.

Infecções

Uma história de infecção respiratória grave na infância tem sido associada à função pulmonar reduzida e a sintomas respiratórios aumentados na fase adulta³². Existem várias explicações possíveis para tal associação (que não são mutuamente exclusivas). Pode haver um diagnóstico aumentado de infecções graves em crianças que possuam uma hiperresponsividade subjacente das vias aéreas, sendo considerado um fator de risco para a DPOC. Infecções virais podem estar relacionadas a um outro fator, tal como o baixo peso ao nascimento que, por sua vez, está relacionado à DPOC.

Tem sido demonstrado que a infecção do HIV acelera o surgimento de enfisema induzido pelo tabagismo; a inflamação pulmonar induzida pelo HIV pode ter uma participação nesse processo⁶²⁻⁶⁶.

Status socioeconômico

Há evidência de que o risco de desenvolvimento da DPOC está inversamente relacionado ao status socioeconômico⁶⁵. Não está claro, contudo, se esse padrão reflete exposições a poluentes do ar intra e extradomiciliares, a aglomerações, à má nutrição ou a outros fatores que estão relacionados ao baixo status socioeconômico^{60,66}.

REFERÊNCIAS

1. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9-18.
2. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994. p. 1259-87.
3. Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S27-34.
4. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61.
5. National Center for Health Statistics. *Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995*. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statistics; 1995. Publication No. 96-1527.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Disponível em: URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm
7. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
8. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-8.

9. Sahebajami H, Vassallo CL. Influence of starvation on enzyme-induced emphysema. *J Appl Physiol* 1980; 48:284-8.
10. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:501-22.
11. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine.10: Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999; 54:818-24.
12. Laurell GB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132-40.
13. Hubbard RC, Crystal RG. Antiproteases. In: Crystal RB, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991. p. 1775-87.
14. McElvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2537-53.
15. Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA, Bryant S, Cohen BH. Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 1986; 15:65-72.
16. Cohen BH, Bias WB, Chase GA, Diamond EL, Graves CG, Levy DA, et al. Is ABH nonsecretor status a risk factor for obstructive lung disease? *Am J Epidemiol* 1980; 111:285-91.
17. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350:630-3.
18. Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F, Lamb D, Smith CA. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16:356-60.
19. Faber JP, Poller W, Olek K, Baumann U, Carlson J, Lindmark B, et al. The molecular basis of alpha 1-antichymotrypsin deficiency in a heterozygote with liver and lung disease. *J Hepatol* 1993; 18:313-21.
20. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:957-61.
21. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1436-9.
22. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999; 116:47-51.
23. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K, Tammerling K, Wikop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum; 1961. p. 43-59.
24. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:171-9.
25. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-200.
26. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1802-11.
27. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect [editorial; comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689-90.
28. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life - is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16:117-20.
29. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12:1366-70.
30. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152:55-8.
31. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52:895-9.
32. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:837-49.
33. US Surgeon General. *The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease*. Washington, D.C: US Department of Health and Human Services; 1984. Publication No. 84-50205.
34. Higgins MW, Thom T. Incidence, prevalence, and mortality: intra- and inter-country differences. In: Hensley M, Saunders N, eds. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 23-43.
35. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:375-87.
36. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 1972; 286:853-7.
37. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:195-205.
38. Lebowitz MD, Burrows B. Quantitative relationships between cigarette smoking and chronic productive cough. *Int J Epidemiol* 1977; 6:107-13.

39. Higgins MW, Keller JB, Becker M, Howatt W, Landis JR, Rotman H, et al. An index of risk for obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:144-51.
40. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S85-91.
41. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8:201-12.
42. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1222-8.
43. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65:161-71.
44. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241-9.
45. US Centers for Disease Control and Prevention. *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust*. Morgantown, WV: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995. Publication No. 95-106.
46. Heppleston AG. Prevalence and pathogenesis of pneumoconiosis in coal workers. *Environ Health Perspect* 1988; 78:159-70.
47. Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinky JB, eds. *Textbook of pulmonary diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 823-42.
48. Bakke S, Baste V, Hanoa R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 1991; 46:863-70.
49. Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, Nilssen S, Kvale G, Sulheim O, et al. Decline in FEV₁ and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993; 6:1095-103.
50. Humerfelt S, Eide GE, Gulsvik A. Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years. *Thorax* 1998; 53:649-55.
51. Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5:93-9.
52. Perez-Padilla R, Regalado U, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:701-6.
53. Dossing M, Khan J, al-Rabiah F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respiratory Med* 1994; 88:519-22.
54. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100:385-8.
55. Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11:659-63.
56. Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115-9.
57. Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:331-6.
58. Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:337-9.
59. Samet JM, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1486-508.
60. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127:57-67.
61. Smith KR. National burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:13286-93.
62. Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:124-8.
63. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132:369-72.
64. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:272-7.
65. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13:1109-14.
66. Strachan DP. Epidemiology: a British perspective. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995. p. 47-67.

CAPÍTULO 4: PATOGÊNESE, PATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- A exposição a partículas e gases nocivos inalados causa a inflamação dos pulmões que pode levar à DPOC caso os mecanismos normais de proteção e/ou reparo estejam sobrecarregados ou comprometidos.
- As exacerbações da DPOC estão associadas a um aumento na inflamação das vias aéreas.
- Embora a inflamação seja importante em ambas as doenças, a resposta inflamatória na DPOC é notavelmente diferente daquela na asma.
- Além da inflamação, outros dois processos que se acredita serem importantes na patogênese da DPOC são um desequilíbrio de proteinases e antiproteinases no pulmão e um estresse oxidativo.
- Observam-se alterações patológicas características da DPOC nas vias aéreas centrais e periféricas e no parênquima e na vasculatura pulmonar.
- As vias aéreas periféricas se tornam o local principal de obstrução das vias aéreas na DPOC. As alterações estruturais na parede das vias aéreas são a causa mais importante do aumento da resistência das vias aéreas periféricas na DPOC. As alterações inflamatórias, tais como o edema das vias aéreas e a hipersecreção mucosa também contribuem para o estreitamento das vias aéreas.
- Mais comum em pacientes portadores de DPOC é a forma centroacinar do enfisema, que envolve dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios.
- As alterações fisiológicas características da doença incluem hipersecreção mucosa, disfunção ciliar, limitação do fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar, anomalias nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar e cor pulmonale e, geralmente, se desenvolvem nessa ordem ao longo do curso da doença.
- O componente irreversível da limitação do fluxo aéreo é, principalmente, ocasionado pelo remodelamento das pequenas vias aéreas. A destruição parenquimatosa (enfisema) também contribui, porém desempenha um papel menor.
- Na DPOC avançada, a obstrução das vias aéreas periféricas, a destruição parenquimatosa e as anomalias vasculares pulmonares reduzem a capacidade do pulmão de realizar as trocas gasosas, produzindo hipoxemia e, mais tarde, hipercapnia. A desigualdade na relação ventilação/perfusão (V_A/Q) é o mecanismo principal depois da hipoxemia na DPOC.
- A hipertensão pulmonar se desenvolve ao final do curso da DPOC. Ela é a principal complicação cardiovascular da DPOC e está associada a um prognóstico ruim.
- A DPOC está associada à inflamação sistêmica e à disfunção do músculo esquelético que podem contribuir para limitação da capacidade de realização de exercícios e para o declínio da condição de saúde.

INTRODUÇÃO

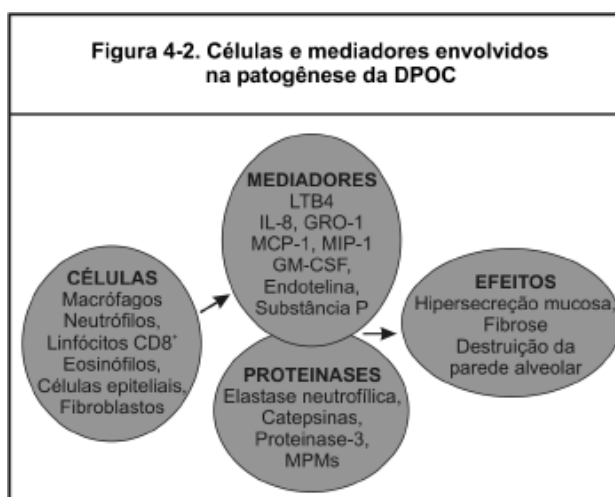
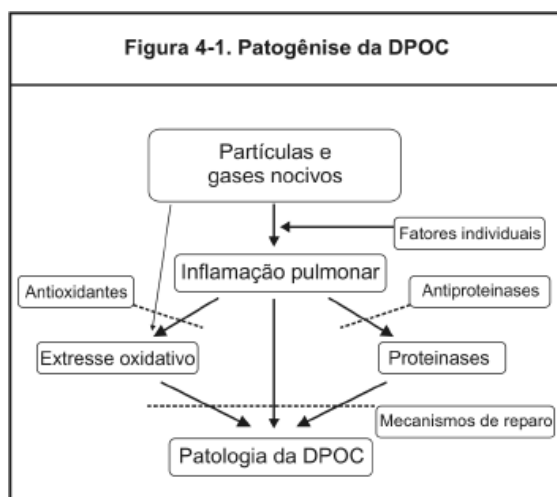
As partículas e os gases nocivos inalados que levam à DPOC causam a inflamação pulmonar, induzem à destruição tissular, debilitam os mecanismos de defesa que servem para conter a destruição e interrompem a ação dos mecanismos de reparo que podem ser capazes de restaurarem a estrutura tissular face a algumas doenças. As conseqüências da lesão tecidual pulmonar são: hipersecreção mucosa, estreitamento e fibrose das vias aéreas, destruição do parênquima (enfisema) e alterações vasculares. Por sua vez, essas alterações patológicas levam à limitação do fluxo aéreo e a outras anomalias fisiológicas características da DPOC.

Muitas das informações referentes à patogênese da DPOC são provenientes de estudos em sistemas experimentais com animais ou *in vitro*. Esses sistemas experimentais são limitados, pois se diferem da doença humana em vários aspectos. Os estudos com sujeitos humanos sobre a patogênese, a patologia e a fisiopatologia da DPOC encontram-se, com frequência, limitados pela seleção dos pacientes, por pequenos números de sujeitos e pelo acesso limitado ao tecido relevante. Portanto, uma perspectiva sobre tais tópicos baseada em evidência é, em muitos aspectos, incompleta.

PATOGÊNESE

A DPOC é caracterizada por uma inflamação crônica ao longo das vias aéreas, do parênquima e da vasculatura pulmonar. A intensidade e as características celulares e moleculares da inflamação variam conforme a progressão da doença. Com o passar do tempo, a inflamação debilita os pulmões e leva a alterações patológicas características da DPOC.

Além da inflamação, outros dois processos que parecem ser importantes na patogênese da DPOC são um desequilíbrio de proteinases e antiproteinases no pulmão e um estresse oxidativo. Tais processos podem ser, por si só, conseqüências de inflamação ou podem surgir de fatores ambientais (ex.: compostos oxidantes na fumaça do cigarro) ou genéticos (ex.: deficiência de alfa-1 antitripsina). A **Figura 4-1** detalha as interações entre esses mecanismos. A multiplicidade de células e mediadores que parecem estar envolvidos na patogênese da DPOC é esquematicamente apresentada na **Figura 4-2**.



Impresso com permissão do Dr. Peter J. Barnes

Células inflamatórias

A DPOC é caracterizada por um aumento dos neutrófilos, macrófagos e linfócitos T (especialmente os CD8⁺) em várias partes do pulmão (**Figura 4-3**). Também pode haver um aumento dos eosinófilos em alguns pacientes, particularmente durante as exacerbações. Esses aumentos são ocasionados por aumentos do recrutamento, da sobrevivência e/ou da ativação de células inflamatórias. Muitos estudos revelam uma correlação entre o número de células inflamatórias de vários tipos no pulmão e a gravidade da DPOC¹⁻¹⁰.

Figura 4.3: Locais de aumento das células inflamatórias na DPOC	
Grandes vias aéreas	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfócitos T (especialmente CD8⁺) • Neutrófilos (somente na DPOC grave) • Eosinófilos (em alguns pacientes)
Pequenas vias aéreas	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfócitos T (especialmente CD8⁺) • Eosinófilos (em alguns pacientes)
Parênquima	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfócitos T (especialmente CD8⁺) • Neutrófilos
Artérias pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Linfócitos T (especialmente CD8⁺) • Neutrófilos

Neutrófilos. Números elevados de neutrófilos ativados são observados na expectoração e no fluido do lavado broncoalveolar - LBA de pacientes com DPOC^{4,5,8,9}, embora a função dos neutrófilos na DPOC ainda não esteja clara. Os neutrófilos também estão aumentados em fumantes sem DPOC¹¹. Contudo, os neutrófilos estão pouco aumentados nas seções tissulares do parênquima e das vias aéreas, o que pode refletir sua passagem rápida através dessas partes do pulmão. Estudos sobre expectoração induzida também apontam para um aumento na mieloperoxidase - MPO e na lipocalina neutrofílica humana, indicando ativação do neutrófilo¹². As exacerbações da DPOC são caracterizadas por um notável aumento na quantidade de neutrófilos no fluido LBA¹³. Os neutrófilos secretam várias proteinases, incluindo elastase neutrofílica (EN), catépsina neutrofílica G e proteinase neutrofílica -3, que podem contribuir para a destruição do parênquima e para a hipersecreção mucosa crônica.

Macrófagos. Quantidades elevadas de macrófagos encontram-se presentes nas pequenas e grandes vias aéreas e no parênquima pulmonar dos pacientes portadores de DPOC, conforme refletido na histopatologia, no LBA, na biópsia brônquica e nos estudos de expectoração induzida^{2,4-9}. Em pacientes com enfisema, os macrófagos encontram-se localizados em locais de destruição da parede alveolar¹. Os macrófagos desempenham, provavelmente, um papel preponderante na inflamação da DPOC por meio da liberação de mediadores, tais como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 8 (IL-8) e leucotrieno B4 (LTB4), que promovem a inflamação neutrofílica.

Linfócitos T. A histopatologia e os estudos da biópsia brônquica mostram um aumento nos linfócitos T, especialmente as células CD8⁺ (citotóxico), por todo o pulmão dos pacientes com DPOC^{1,2,10,14}. Sua função na inflamação da DPOC ainda não foi totalmente compreendida, mas uma maneira pela qual as células CD8⁺ podem contribuir para a DPOC é liberando perforina, granzima-B e TNF- α , que podem causar citólise e apoptose das células epiteliais alveolares¹⁵ que são provavelmente responsáveis pela persistência da inflamação. Um número aumentado de células NK (*natural killers*) semelhantes aos linfócitos também foi relatado em pacientes com DPOC grave³.

Eosinófilos. A presença e a função dos eosinófilos na DPOC são incertas. Alguns estudos da biópsia brônquica mostram que os eosinófilos aumentaram nas vias aéreas de alguns pacientes com DPOC estável^{6,16}. Contudo, alguns desses pacientes podem ter tido asma concomitantemente, pois outros estudos não relatam aumento dos eosinófilos em pacientes com DPOC². Os níveis de proteína catiônica eosinofílica - PCE e de peroxidase eosinofílica - POE na expectoração induzida são elevados na DPOC, sugerindo que os eosinófilos podem estar presentes, porém degranulados e, portanto, não mais reconhecíveis pela microscopia óptica¹². Os altos níveis de elastase neutrofílica (EN) frequentemente encontrados na DPOC podem ser responsáveis por essa degranulação¹⁷. A maioria dos estudos concordam que os eosinófilos das vias aéreas estão aumentados durante as exacerbações da DPOC^{18,19}.

Células epiteliais. As células epiteliais alveolares e das vias aéreas são, provavelmente, fontes importantes de mediadores inflamatórios na DPOC, embora sua função na inflamação nessa doença ainda não tenha sido exaustivamente estudada. A exposição de células epiteliais brônquicas ou nasais de voluntários saudáveis ao dióxido de nitrogênio (NO₂), ao ozônio (O₃) e a partículas provenientes da exaustão do diesel resulta em síntese e liberação significativas de mediadores pró-inflamatórios, incluindo os eicosanóides, as citocinas e as moléculas de adesão²⁰. A molécula de adesão E-selectina, envolvida no recrutamento e na adesão dos neutrófilos, é supra-regulada nas células epiteliais das vias aéreas em pacientes portadores de DPOC²¹. As células epiteliais brônquicas humanas cultivadas de pacientes portadores de DPOC liberam níveis mais baixos de mediadores inflamatórios tais como TNF- α e IL-8 do que preparações similares provenientes de fumantes ou não fumantes não-portadores de DPOC, sugerindo que alguma forma de diminuição da liberação de mediador inflamatório pode ocorrer em células epiteliais de indivíduos com DPOC²⁰.

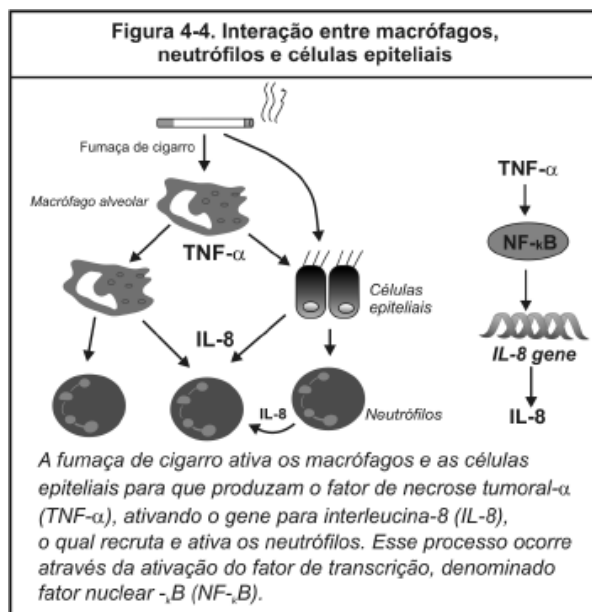
Mediadores inflamatórios

As células inflamatórias ativadas na DPOC liberam uma variedade de mediadores, incluindo uma gama de proteinases^{22,23}, oxidantes²⁴ e peptídeos tóxicos²⁵ potentes. Muitos dos mediadores que parecem ser importantes na doença — notavelmente LTB₄²⁶, IL-8^{4,7,27} e TNF- α ^{4,16} — são capazes de danificarem as estruturas pulmonares e/ou sustentarem a inflamação neutrofílica. O dano induzido por essas substâncias pode, ainda, potencializar a inflamação por meio da liberação de peptídeos quimiotáticos provenientes da matriz extracelular²⁸. Ainda se sabe pouco sobre a função específica desses mediadores inflamatórios na DPOC. Estudos sobre o uso terapêutico de antagonistas mediadores seletivos devem identificar as moléculas relevantes na DPOC.

Leucotrieno B₄ (LTB₄). O LTB₄, um potente quimiotático dos neutrófilos, é encontrado em níveis elevados na expectoração de pacientes com DPOC²⁶. Ele é provavelmente derivado dos macrófagos alveolares, que secretam mais LTB₄ em pacientes com DPOC. Vários antagonistas potentes dos receptores de LTB₄ têm sido desenvolvidos por estudos clínicos e devem fornecer maiores elucidações sobre a função desse mediador na DPOC. Até então, não há evidência de que os leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) estejam envolvidos na DPOC. Os antagonistas seletivos do receptor do leucotrieno cisteínico 1 (CysLT₁) provaram ser úteis em pacientes com asma e os estudos dessas drogas em pacientes com DPOC estão, nesse momento, em desenvolvimento. A função do receptor do leucotrieno cisteínico 2 (CysLT₂) na doença respiratória ainda não é conhecida²⁹.

Interleucina 8 (IL-8). A IL-8, um quimiotático seletivo dos neutrófilos que pode ser secretada por macrófagos, neutrófilos e células epiteliais das vias aéreas, encontra-se presente em altas concentrações na expectoração induzida e no fluido LBA de pacientes com DPOC^{4,7,27}. A IL-8 pode desempenhar um papel fundamental na ativação tanto dos neutrófilos quanto dos eosinófilos nas vias aéreas de pacientes com DPOC e podem servir como um marcador na avaliação da gravidade da inflamação das vias aéreas²⁷.

Fator de necrose tumoral- α (TNF- α). O TNF- α ativa o fator nuclear do fator de transcrição κ B (NF- κ B), que, por sua vez, ativa o gene IL-8 nas células epiteliais e nos macrófagos (**Figura 4-4**). O TNF- α está presente em altas concentrações na expectoração⁴ e é detectável nas biópsias brônquicas¹⁶ em pacientes com DPOC. Os níveis séricos do TNF- α e a produção por monócitos periféricos do sangue são aumentados em pacientes portadores de DPOC com perda de peso, sugerindo que esse mediador pode atuar na caquexia da DPOC grave³⁰.



Outros. Outros mediadores inflamatórios que podem estar envolvidos na DPOC são os seguintes:

- Proteína-1 quimiotática de macrófago (MCP-1), um potente quimiotático de monócitos, encontra-se aumentado no fluido LBA de pacientes com DPOC e de fumantes sem DPOC, porém não em ex-fumantes ou não-fumantes³¹. Portanto, a PQM pode estar envolvida no recrutamento de macrófagos nos pulmões dos fumantes.
- A proteína inflamatória do macrófago-1 β (MIP-1 β) encontra-se aumentada no fluido LBA de pacientes portadores de DPOC quando comparados a fumantes, ex-fumantes e não-fumantes³¹. A proteína-1 α inflamatória do macrófago (MIP-1 α) apresenta uma expressão aumentada nas células epiteliais das vias aéreas de pacientes com DPOC³ quando comparada aos fumantes do grupo de controle.
- O fator estimulador de colônia de macrófagos-granulócitos (GM-CSF) é encontrado em maiores concentrações no fluido LBA de pacientes com DPOC estável e em níveis notavelmente elevados durante as exacerbações¹³. O número de macrófagos imunoreativos GM-CSF encontra-se também aumentado na expectoração de pacientes com DPOC³². O GM-CSF é importante para sobrevivência do neutrófilo e pode atuar na intensificação da inflamação neutrofílica.
- O fator de crescimento mutável- β (TGF- β) e o fator de crescimento epidérmico (EGF) apresentam uma evidência maior nas células epiteliais e nas células submucosas (eosinófilos e fibroblastos) em pacientes com DPOC³³. Esses mediadores podem atuar no remodelamento das vias aéreas (fibrose e estreitamento) na DPOC³⁴.
- A endotelina-1 (ET-1), um potente peptídeo vasoconstritor derivado do endotélio, é encontrado em maiores concentrações na expectoração induzida de pacientes com DPOC³⁵. Os pacientes com DPOC grave também apresentam níveis plasmáticos elevados de ET-1, o que está provavelmente relacionado às suas hipoxemias crônicas³⁶.
- Os neuropeptídeos, tais como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), têm efeitos potentes sobre a função vascular e a secreção mucosa. Uma concentração maior da substância P é encontrada na expectoração de pacientes com bronquite crônica³⁷. Um estudo da biópsia brônquica mostrou um aumento nos nervos imunoreativos – VIP na adjacência das glândulas submucosas em pacientes com bronquite crônica, sugerindo que essa substância pode atuar na hipersecreção mucosa³⁸. Contudo, um outro estudo não apresentou

diferenças significativas na quantidade de nervos imunoreativos para a substância P, para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina ou para o PIV entre os pacientes de DPOC e os sujeitos saudáveis ³⁹.

- **Complemento.** A ativação do trato nervoso do complemento por meio da propagação da potente quimiotaxina C5a pode atuar de maneira significativa no acúmulo de neutrófilo observado nos pulmões de pacientes com DPOC ⁴⁰.

Diferenças entre a inflamação na DPOC e na asma

Embora a inflamação seja importante em ambas as doenças, a resposta inflamatória na DPOC é notavelmente diferente quando comparada àquela da asma, conforme resumido na **Figura 4-5**. Contudo, alguns pacientes com DPOC também têm asma e a inflamação em seus pulmões pode apresentar características de ambas as doenças.

Uma vez que a inflamação é uma característica da DPOC, as terapias anti-inflamatórias podem apresentar benefícios clínicos no controle dos sintomas, na prevenção de exacerbações e no retardamento da progressão da doença. Contudo, a resposta inflamatória na DPOC parece ser pouco responsiva aos corticóides que são medicamentos anti-inflamatórios efetivos na asma.

Figura 4.5: Características da inflamação na DPOC e na asma		
	DPOC	Asma
Células	Neutrófilos Grande aumento nos macrófagos Aumento nos linfócitos T CD8 ⁺	Eosinófilos Pequeno aumento nos macrófagos Aumento nos linfócitos TH2 CD4 ⁺ Ativação dos mastócitos
Mediadores	LTB4 IL-8 TNF- α	LTD4 IL-4, IL-5 (mais muitos outros)
Conseqüências	Metaplasia escamosa do epitélio Destruição parenquimatosa Metaplasia de muco Hipertrofia glandular	Epitélio frágil Espessamento da membrana basal Metaplasia de muco Hipertrofia glandular
Resposta ao tratamento	Os corticóides apresentam pouco ou nenhum efeito	Os corticóides inibem a inflamação

Inflamação e fatores de risco da DPOC

A conexão entre a fumaça do cigarro e a inflamação tem sido exaustivamente pesquisada⁴¹⁻⁵². A fumaça do cigarro ativa os macrófagos e as células epiteliais, fazendo com que produzam TNF- α e também possam fazer com que os macrófagos liberem outros mediadores inflamatórios, incluindo IL-8 e LTB4^{53,54}.

A inflamação encontra-se presente nos pulmões de fumantes sem um diagnóstico de DPOC. Essa inflamação é similar, porém menos intensa, à inflamação nos pulmões de pacientes portadores de DPOC. Os estudos sobre expectoração induzida, por exemplo, mostram que os fumantes sem DPOC possuem uma maior proporção de neutrófilos em seus pulmões do que os não-fumantes de mesma idade, mas uma proporção menor quando comparados aos pacientes com DPOC^{4,9}. Dessa forma, acredita-se que a inflamação característica da DPOC represente um exagero de uma resposta protetora normal às exposições inaladas.

Contudo, nem todos os fumantes desenvolvem a DPOC e a razão pela qual a resposta inflamatória protetora normal se torna uma resposta exagerada e prejudicial em alguns fumantes é pouco compreendida. Presumivelmente a inflamação causada pelo tabagismo interage com outros fatores hospedeiros e ambientais para provocar o declínio do excesso na função pulmonar que resulta na DPOC⁵⁵. As alterações inflamatórias também se encontram presentes em biópsias brônquicas em ex-fumantes, sugerindo que a resposta inflamatória na DPOC pode persistir mesmo na ausência de exposição contínua a fatores de risco⁵⁶.

Vários estudos demonstraram que uma gama de partículas (ex.: exaustão do diesel, poeira) podem iniciar a inflamação no trato respiratório⁵⁷⁻⁶¹. É possível que seja provado que a poluição do ar intradomiciliar derivada da queima de combustíveis da biomassa tenha efeitos similares.

Desequilíbrio proteinase-antiproteinase

Laurell e Eriksson observaram, em 1963, que os indivíduos com uma deficiência hereditária da proteína sérica alfa-1 antitripsina, que inibe várias proteinases séricas tais como a elastase neutrofílica, apresentam maior risco de desenvolverem enfisema⁶². A elastina, o alvo da elastase neutrofílica, é um componente importante das paredes alveolares e os fragmentos de elastina podem perpetuar a inflamação, agindo como potentes agentes quimiotáticos para os macrófagos e neutrófilos. Essas observações levaram à hipótese de que um desequilíbrio entre proteinases e antiproteinases endógenas resulta na destruição pulmonar.

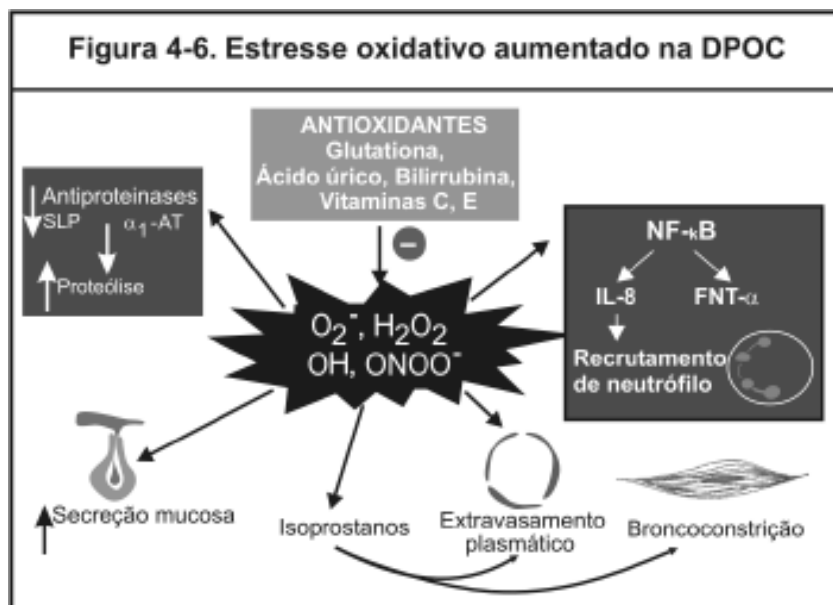
Com base em muitas observações, agora parece estar claro que um desequilíbrio entre proteinases e antiproteinases pode envolver tanto uma produção ou uma atividade de proteinases aumentadas quanto uma inativação ou produção reduzida de antiproteinases. Frequentemente, o desequilíbrio é uma consequência da inflamação induzida por exposições inaladas. Os macrófagos, os neutrófilos e as células epiteliais das vias aéreas, por exemplo, liberam uma combinação de proteinases. O desequilíbrio também pode ser causado por uma diminuição da atividade antiproteinase por meio do estresse oxidativo (uma consequência da inflamação), do tabagismo^{63,64} e, possivelmente, de outros fatores de risco da DPOC.

O conceito também foi expandido com o intuito de incluir proteinases e antiproteinases complementares. Enquanto a elastase neutrofílica é, provavelmente, a principal proteinase envolvida na destruição pulmonar na deficiência de alfa-1 antitripsina, ela pode não estar envolvida na DPOC causada por exposições inaladas. As proteinases complementares que foram envolvidas na DPOC incluem catepsina G neutrofílica, proteinase-3 neutrofílica, catepsinas liberadas pelos macrófagos (especificamente as catepsinas B, L e S) e várias metaloproteinases da matriz (MPMs)⁶⁵. Essas proteinases são capazes de degradarem a elastina e também o colágeno, um outro componente importante das paredes alveolares. Algumas proteinases, tais como a elastase neutrofílica⁶⁶ e a proteinase-3 neutrofílica⁶⁷, induzem a secreção mucosa e a elastase neutrofílica também produz a hiperplasia da glândula mucosa⁶⁸. Dessa forma, as proteinases podem estar envolvidas na hipersecreção mucosa, bem como na destruição parenquimatosa. Acredita-se que as antiproteinases que estão envolvidas na DPOC incluem, além da alfa-1 antitripsina, o inibidor secretório da leucoproteinase (ISLP) e os inibidores teciduais de MPMs (ITMPs).

Estresse oxidativo

Existe uma evidência crescente de que um desequilíbrio oxidante/antioxidante, em favor dos oxidantes, ocorre na DPOC (O processo está resumido na **Figura 4-6**). Os marcadores do estresse oxidativo foram encontrados no fluido de revestimento epitelial, na respiração e na urina de fumantes de cigarro e de pacientes com DPOC. O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o óxido nítrico (ON), por exemplo, são medidas diretas de oxidantes gerados pelo tabagismo ou liberados por leucócitos inflamatórios e células epiteliais. O H_2O_2 encontra-se aumentado na respiração de pacientes com DPOC estável e durante as exacerbações⁶⁹ e o ON encontra-se aumentado na respiração durante as exacerbações da DPOC⁷⁰. Um isômero de prostaglandina, isoprostano $F_2\alpha$ -III, que é formado pela peroxidação do radical livre do ácido aracdônico e acredita-se ser um biomarcador *in vivo* do estresse oxidativo pulmonar, encontra-se aumentado tanto no ar exalado condensado⁷¹ quanto na urina⁷² de

pacientes portadores de DPOC quando comparado ao grupo de controle de sujeitos saudáveis e encontra-se aumentado ainda mais durante as exacerbações.



Impresso com permissão do Dr. Peter J. Barnes

O estresse oxidativo contribui para a DPOC de várias formas. Os oxidantes podem reagir com (e danificar) uma variedade de moléculas biológicas, incluindo as proteínas, os lipídeos e os ácidos nucleicos e isso pode levar à disfunção celular ou à morte, bem como danificar a matriz pulmonar extracelular. Além de danificar diretamente o pulmão, o estresse oxidativo contribui para o desequilíbrio proteinase-antiproteinase tanto pela inativação de antiproteinases (tais como alfa-1 antitripsina e ISLP) quanto pela ativação de proteinases (tais como MPMs). Os oxidantes também provocam inflamação, ativando por exemplo o fator de transcrição NF- κ B, que controla a manifestação de múltiplos genes inflamatórios que parecem ser importantes na DPOC tais como IL-8 e TNF- α . Finalmente, o estresse oxidativo pode contribuir para o estreitamento reversível das vias aéreas. O H₂O₂ contrai o músculo liso *in vitro* das vias aéreas e o isoprostano F₂ α -III é um potente constritor das vias aéreas humanas⁷³.

PATOLOGIA

As alterações patológicas características da DPOC encontram-se nas vias aéreas centrais e periféricas e no parênquima e na vasculatura pulmonar⁷⁴. As várias lesões são uma consequência da inflamação crônica no pulmão, que, por sua vez, é gerada pela inalação de partículas e gases nocivos tais como aqueles presentes na fumaça de cigarro. O pulmão tem mecanismos de defesa natural e uma capacidade considerável de reparo próprio, mas a atuação desses mecanismos pode ser afetada por características genéticas (ex.: deficiência de alfa-1 antitripsina) ou pela exposição a outros fatores de risco ambientais (ex.: infecção, poluição atmosférica)⁷⁵, bem como pela natureza crônica da inflamação e pela natureza recorrente da doença.

Vias aéreas centrais

As vias aéreas centrais incluem a traquéia, os brônquios e os bronquíolos maiores que 2-4 mm de diâmetro interno. Em pacientes com bronquite crônica, um exsudato inflamatório de fluido e células infiltra o revestimento epitelial, as vias aéreas centrais e as glândulas e ductos associados^{2,42}. As células predominantes nesse exsudato inflamatório são os macrófagos e os linfócitos CD8⁺T^{2,76}. A inflamação crônica nas vias aéreas centrais também está associada a um aumento do número (metaplasia) de células epiteliais calciformes e escamosas; à disfunção, ao dano e/ou à perda de cílios; às glândulas secretoras mucosas e submucosas expandidas⁷⁷; a um aumento na quantidade

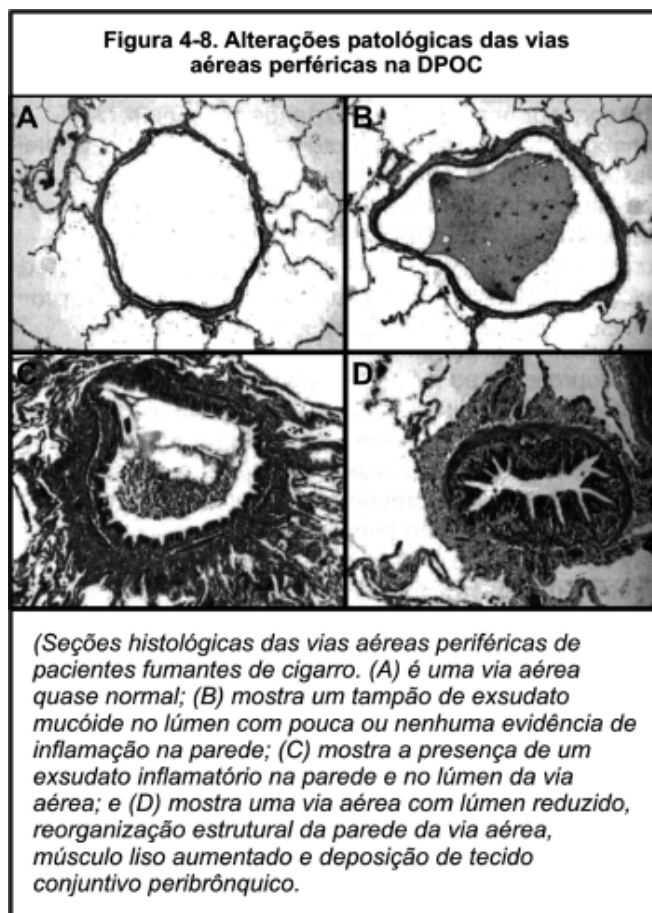
de músculo liso e de tecido conectivo na parede das vias aéreas⁷⁸; à degeneração da cartilagem das vias aéreas^{79,80}; e à hipersecreção mucosa. Os mecanismos de hipertrofia das glândulas mucosas e de metaplasia das células caliciformes ainda não foram identificadas, porém estudos com animais^{81,82} mostram que os irritantes, incluindo a fumaça de cigarro⁸³, podem provocar essas alterações. As várias alterações patológicas nas vias aéreas centrais (**Figura 4-7**) são responsáveis pelos sintomas de tosse crônica e pela produção de expectoração, que identificam pessoas sob o risco de DPOC e podem continuar a estar presentes durante todo o curso da doença. Dessa forma, essas alterações patológicas, descritas abaixo, podem estar presentes tanto por si só ou em combinação com as alterações nas vias aéreas periféricas e no parênquima pulmonar.



Impresso com permissão do Dr. James C. Hogg e Stuart Greene

Vias aéreas periféricas

As vias aéreas periféricas incluem os pequenos brônquios e bronquíolos com um diâmetro interno menor que 2 mm (**Figura 4-8**). O declínio precoce da função pulmonar na DPOC está correlacionado às alterações inflamatórias nas vias aéreas periféricas, similares àquelas que ocorrem nas vias aéreas centrais: exsudato de fluido e de células na parede das vias aéreas e no lúmen, metaplasia de células caliciformes e escamosas do epitélio⁴³, edema da mucosa das vias aéreas devido à inflamação e excesso de muco nas vias aéreas devido à metaplasia das células caliciformes.

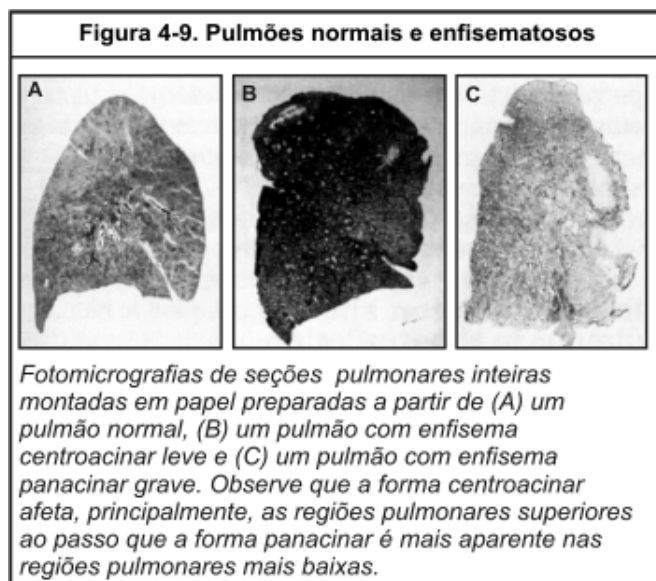


Impresso com permissão do Dr. James C. Hogg e Stuart Greene

Contudo, a alteração mais característica nas vias aéreas periféricas de pacientes portadores de DPOC é o estreitamento das vias aéreas. A inflamação causada pelo tabagismo⁴⁵ e por outros fatores de risco⁷⁵ leva a ciclos repetidos de lesão e reparo das paredes das vias aéreas periféricas. A lesão é causada tanto de maneira direta por inalação de partículas e gases tóxicos, tais como aqueles encontrados na fumaça de cigarro, quanto de maneira indireta pela ação dos mediadores inflamatórios; portanto essa lesão inicia processos de reparo. Embora o reparo das vias aéreas seja apenas parcialmente compreendido, parece provável que os processos desordenados de reparo podem levar ao remodelamento tecidual com estrutura e função alteradas. A fumaça do cigarro pode prejudicar os mecanismos de reparo do pulmão, contribuindo mais ainda para uma estrutura pulmonar alterada⁸⁴⁻⁸⁶. Mesmo os mecanismos normais de reparo pulmonar podem levar ao remodelamento das vias aéreas, pois o reparo tecidual nas vias aéreas, como em todo o corpo, pode envolver a formação de tecido cicatricial. De qualquer forma, o processo de lesão e reparo resulta em um remodelamento estrutural da parede das vias aéreas, com um aumento do conteúdo de colágeno e da formação de tecido cicatricial, que estreita o lúmen e provoca obstrução fixa das vias aéreas⁸⁷. As vias aéreas periféricas se tornam o local principal de obstrução das vias aéreas na DPOC e as medidas diretas de resistência das vias aéreas periféricas mostram que as alterações estruturais na parede das vias aéreas são a causa mais importante do aumento da resistência das vias aéreas periféricas na DPOC. Alterações inflamatórias, tais como o edema das vias aéreas e a hipersecreção mucosa, também contribuem para o estreitamento das vias aéreas na DPOC. O mesmo ocorre com a perda de recolhimento elástico, porém a fibrose das pequenas vias aéreas desempenha o papel principal.

A fibrose nas vias aéreas periféricas, assim como em todo o corpo, é caracterizada pelo acúmulo de células mesenquimais (fibroblastos e miofibroblastos) e de matriz extracelular de tecido conectivo. Vários tipos de células, incluindo os fagócitos mononucleares e células epiteliais, podem produzir mediadores que direcionam esse processo. Os mediadores que direcionam o acúmulo dessas células

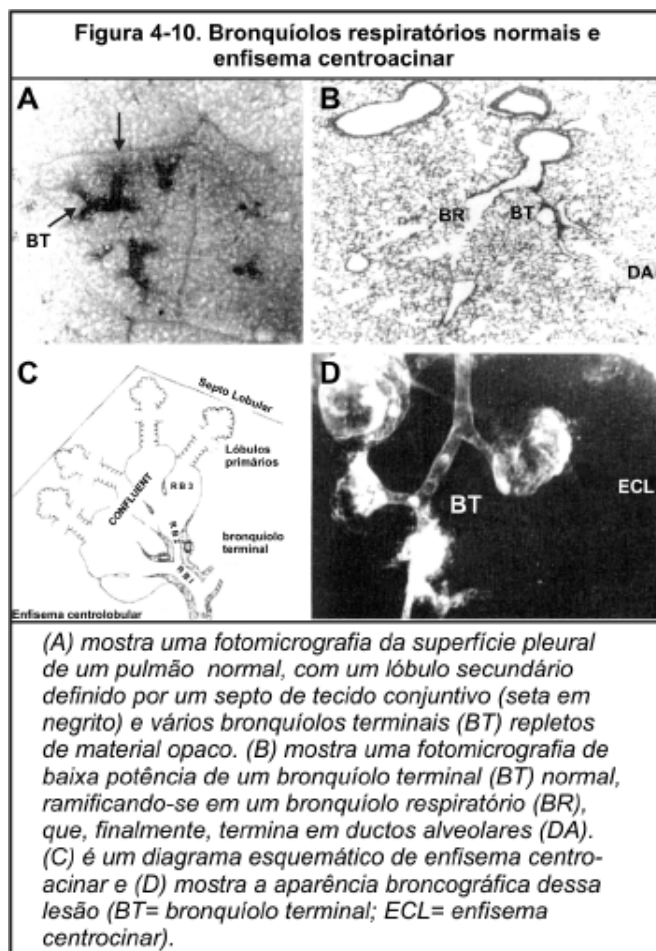
e da matriz são definidos de modo incompleto, porém é provável que muitos mediadores, incluindo TGF- β , ET-1, fator-1 de crescimento semelhante à insulina, fibronectina, fator de crescimento derivado da plaqueta (FCDP) e outros, estejam envolvidos.



Impresso com permissão do Dr. James C. Hogg e Stuart Greene

Parênquima pulmonar

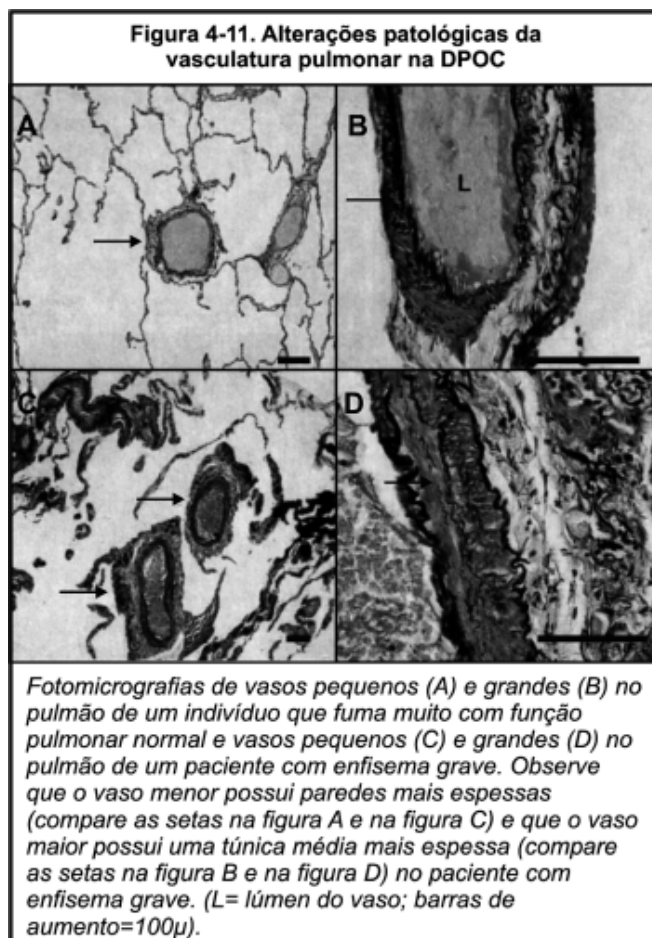
O parênquima pulmonar inclui a superfície de trocas gasosas do pulmão (bronquíolos e alvéolos respiratórios) e o sistema capilar pulmonar (**Figura 4-9**). O tipo mais comum de destruição parenquimatosa em pacientes portadores de DPOC é a forma centroacinar do enfisema (**Figura 4-10**), que envolve a dilatação e a destruição dos bronquíolos respiratórios⁹⁰. Essas lesões ocorrem, com maior frequência, nas regiões superiores do pulmão em casos mais leves, mas na doença avançada elas podem aparecer de modo difuso por todo o pulmão além de envolverem a destruição do leito capilar pulmonar. O enfisema panacinar, que se estende por todo o ácino, é a lesão característica observada na deficiência de alfa-1 antitripsina e envolve a dilatação e a destruição dos ductos e sacos alveolares, bem como dos bronquíolos respiratórios. Ele tende a afetar mais as regiões pulmonares inferiores do que as superiores. Devido ao fato de esse processo afetar, geralmente, todo o ácino no lóbulo secundário, ele também é denominado enfisema panlobular. Acredita-se que o principal mecanismo de destruição do parênquima pulmonar, tanto na DPOC relacionada ao tabagismo quanto na deficiência de alfa-1 antitripsina, seja um desequilíbrio de proteinases e antiproteinases endógenas no pulmão. O estresse oxidativo, uma outra consequência da inflamação, também pode contribuir⁹¹.



Impresso com permissão do Dr. James C. Hogg e Stuart Greene

Vasculatura pulmonar

As alterações vasculares pulmonares na DPOC (**Figura 4-11**) são caracterizadas por um espessamento da parede dos vasos, que se inicia precocemente na história natural da doença, quando a função pulmonar encontra-se razoavelmente bem controlada e as pressões vasculares pulmonares encontram-se normais ao repouso⁹². A disfunção endotelial das artérias pulmonares, que pode ser causada diretamente pelas substâncias contidas na fumaça de cigarro⁹³ ou indiretamente por mediadores inflamatórios¹⁴, ocorre precocemente na DPOC⁹⁴. Uma vez que o endotélio atua de maneira importante na regulação do tônus vascular e na proliferação celular, é provável que a disfunção endotelial possa desencadear a seqüência de eventos que resulta, por fim, em alterações estruturais. O espessamento da íntima é a primeira alteração estrutural⁹², seguida por um aumento do músculo liso e pela infiltração da parede dos vasos por células inflamatórias, incluindo os macrófagos e os linfócitos T CD8⁺¹⁴. Essas alterações estruturais estão correlacionadas com um aumento na pressão vascular pulmonar que se desenvolve primeiro no exercício e, posteriormente, no repouso. À medida que a DPOC se agrava, quantidades maiores de músculo liso, proteoglicanos e colágeno⁹⁵ espessam ainda mais a parede dos vasos. Na doença avançada, as alterações nas artérias musculares podem estar associadas à destruição enfisematosa do leito capilar pulmonar.



Impresso com permissão do Dr. James C. Hogg e Stuart Greene

FISIOPATOLOGIA

Alterações patológicas na DPOC levam a anomalias fisiológicas correspondentes que, geralmente, se tornam evidentes primeiro ao exercício e, posteriormente, também no repouso. As alterações fisiológicas características da doença incluem hipersecreção mucosa, disfunção ciliar, limitação do fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar, anomalias nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar e cor pulmonale e, geralmente, se desenvolvem nessa ordem durante o curso da doença. Por sua vez, várias anomalias fisiológicas contribuem para os sintomas característicos da DPOC – tosse crônica, produção de expectoração e dispnéia.

Hipersecreção mucosa e disfunção ciliar

A hipersecreção mucosa na DPOC é causada pela estimulação das glândulas secretoras mucosas aumentadas e pela quantidade aumentada de células caliciformes devido aos mediadores inflamatórios, tais como leucotrienos, proteinases e neuropeptídeos. As células epiteliais ciliadas sofrem metaplasia escamosa, levando à ineficácia dos mecanismos de depuração mucociliar. Essas alterações são, geralmente, as primeiras anomalias fisiológicas a se desenvolverem na DPOC e podem estar presentes durante muitos anos antes do desenvolvimento de quaisquer outras anomalias fisiológicas.

Limitação do fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar

A limitação do fluxo aéreo expiratório é a alteração fisiológica típica da DPOC. A limitação do fluxo aéreo característica da DPOC é fundamentalmente irreversível com um pequeno componente reversível. Várias características patológicas contribuem para a limitação do fluxo aéreo e para as

alterações nos mecanismos pulmonares, conforme resumido na **Figura 4-12**. O componente irreversível da limitação do fluxo aéreo se deve, principalmente, ao remodelamento das pequenas vias aéreas^{42,43,87,88,96,97} — fibrose e estreitamento — que provoca a obstrução fixa das vias aéreas e um conseqüente aumento da resistência das mesmas. Os locais de limitação do fluxo aéreo na DPOC são as menores vias aéreas de condução, incluindo brônquios e bronquíolos menores que 2 mm de diâmetro interno. No pulmão normal, a resistência dessas vias aéreas menores constitui uma pequena porcentagem da resistência total das vias aéreas⁸⁸. Porém, em pacientes com DPOC a resistência total das vias aéreas inferiores aproximadamente duplica e a maior parte do aumento é devido a um grande aumento na resistência das vias aéreas periféricas⁸⁸. Embora algumas pessoas afirmem que uma maior proporção da resistência total deva ser atribuída às vias aéreas periféricas no pulmão normal, existe um amplo consenso de que as vias aéreas periféricas se tornam o principal local de obstrução na DPOC.

Figura 4.12: Causas de limitação do fluxo aéreo na DPOC	
Irreversíveis	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose e estreitamento das vias aéreas • Perda do recolhimento elástico devido à destruição alveolar • Destruição do suporte alveolar que mantém a permeabilidade das pequenas vias aéreas
Reversíveis	<ul style="list-style-type: none"> • Acúmulo de células inflamatórias, muco e exsudato plasmático nos brônquios • Contração do músculo liso nas vias aéreas centrais e periféricas • Hiperinsuflação dinâmica durante o exercício

A destruição parenquimatosa (enfisema) é menos atuante nesse componente irreversível, mas contribui para a limitação do fluxo aéreo expiratório e para o aumento da resistência das vias aéreas de diversas maneiras. A destruição das conexões alveolares inibe a capacidade das pequenas vias aéreas se manterem desobstruídas⁸⁸. A destruição alveolar também está associada à perda do recolhimento elástico pulmonar^{99,100}, o qual reduz a pressão intra-alveolar conduzindo a expiração.

Embora tanto a destruição das conexões alveolares na parede externa das vias aéreas periféricas quanto a perda do recolhimento elástico pulmonar provocado pelo enfisema estejam envolvidas na patogênese da obstrução das vias aéreas periféricas^{98,100}, as medidas diretas da resistência das mesmas⁸⁸ mostram que as alterações estruturais na parede das vias aéreas são a causa mais importante do aumento da resistência das vias aéreas periféricas na DPOC.

A contração do músculo liso das vias aéreas, a inflamação contínua das vias aéreas, o acúmulo intraluminal de muco e o exsudato plasmático podem ser responsáveis por uma pequena parte da limitação do fluxo aéreo que é reversível com o tratamento. A inflamação, o acúmulo de muco e o exsudato podem ser particularmente importantes durante as exacerbações¹⁰¹.

A limitação do fluxo aéreo na DPOC é melhor medida pela espirometria, que é fundamental para o diagnóstico e a conduta da doença. As medidas espirométricas essenciais para o diagnóstico e a monitorização de pacientes portadores de DPOC são o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF). À medida que a DPOC progride, com espessamento aumentado da parede das vias aéreas, perda das conexões alveolares e perda do recolhimento elástico pulmonar, o VEF₁ e a CVF diminuem. Uma queda na relação VEF₁/CVF é, com freqüência, o primeiro sinal de desenvolvimento de limitação do fluxo aéreo. O VEF₁ diminui naturalmente com a idade, mas a relação de declínio em pacientes portadores de DPOC é, geralmente, maior que aquela em sujeitos normais.

Com a gravidade progressiva da limitação do fluxo aéreo, a expiração se torna fluxo-limitada durante o volume corrente. Isso ocorre, inicialmente, somente durante o exercício, mas, posteriormente, também pode ser observada ao repouso. Ao lado disso, a capacidade residual funcional (CRF) aumenta devido a combinação da redução nas propriedades elásticas dos pulmões, do fechamento

premature das vias aéreas e de um elemento dinâmico variável, refletindo o modelo de respiração adotado para lidar com a mecânica pulmonar comprometida. À medida que a limitação do fluxo aéreo se desenvolve, o índice de esvaziamento pulmonar é retardado e o intervalo entre os esforços inspiratórios não permite a expiração para o volume de relaxamento do sistema respiratório; isso leva à hiperinflação pulmonar dinâmica. O aumento na CRF pode prejudicar a função e a coordenação do músculo inspiratório, embora a contratilidade do diafragma, quando normalizada pelo volume pulmonar, pareça estar preservada. Essas alterações ocorrem à medida que a doença avança, mas, quase sempre, são observadas primeiro durante o exercício, quando um maior estímulo metabólico para a ventilação prejudica a capacidade da bomba ventilatória manter as trocas gasosas.

Anomalias das trocas gasosas

Na DPOC avançada, a obstrução das vias aéreas periféricas, a destruição parenquimatosa e as anomalias vasculares pulmonares reduzem a capacidade de trocas gasosas do pulmão, provocando hipoxemia e, mais tarde, hipercapnia. Há pouca correlação entre os testes rotineiros de função pulmonar e os gases sanguíneos arteriais, porém a hipoxemia ou a hipercapnia significativa é rara quando o VEF_1 é maior que 1,00 L¹⁰². Inicialmente, a hipoxemia se faz presente apenas durante o exercício, mas à medida que a doença progride, ela também se faz presente ao repouso.

A desigualdade na relação ventilação/perfusão (V_A/Q) é o principal mecanismo responsável pela hipoxemia na DPOC, a despeito do estágio da doença¹⁰³. Nas vias aéreas periféricas, a lesão da parede das vias aéreas está associada à relação V_A/Q desigual, conforme indicada por uma correlação significativa entre a inflamação bronquiolar e a distribuição de ventilação. No parênquima, a destruição da área de superfície do pulmão pelo enfisema reduz a capacidade de difusão e interfere nas trocas gasosas¹⁰⁴. Unidades da relação V_A/Q com alto valor representam, provavelmente, regiões enfisematosas com destruição alveolar e perda de vasculatura pulmonar. A gravidade do enfisema pulmonar parece estar relacionada à ineficácia total do pulmão, como responsável pelas trocas gasosas. Isso é refletido pela boa correlação entre a capacidade difusa do monóxido de carbono por litro de volume alveolar (D_{Lco}/V_A) e pela gravidade do enfisema macroscópico. A ventilação reduzida devido à perda de recolhimento elástico no pulmão enfisematoso, juntamente com a perda do leito capilar e a desigualdade generalizada da ventilação graças à natureza irregular dessas alterações, leva a áreas de relação V_A/Q desigual que resultam na hipoxemia arterial.

A relação entre as anomalias vasculares pulmonares e as relações V_A/Q foram investigadas em pacientes com DPOC leve. Quanto mais grave é o dano da parede do vaso, menor é a reversibilidade da vasoconstrição hipóxica por oxigênio¹⁰⁵. Isso sugere que a patologia na parede arterial pulmonar, em particular quando ela afeta a camada da íntima, pode atuar de maneira fundamental na determinação da perda da resposta vascular à hipóxia que contribui para a relação V_A/Q desigual. A hiperapnia crônica reflete, geralmente, a disfunção do músculo inspiratório e a hipoventilação alveolar.

Hipertensão pulmonar e cor pulmonale

A hipertensão pulmonar se desenvolve tardiamente no curso da DPOC (*Estádio III: DPOC Grave*), geralmente após o desenvolvimento da hipoxemia grave ($PaO_2 < 8,0$ kPa ou 60 mm Hg) e também, freqüentemente, após o desenvolvimento da hiperapnia grave. Essa é a principal complicação cardiovascular da DPOC e está associada ao desenvolvimento de cor pulmonale e a um prognóstico ruim¹⁰⁶. Contudo, mesmo em pacientes com doença grave, a pressão arterial pulmonar encontra-se elevada, geralmente apenas de maneira modesta, ao repouso, embora ela possa subir notavelmente ao exercício. Acredita-se que a hipertensão pulmonar na DPOC progrida muito vagorosamente mesmo se deixada sem tratamento. Estudos complementares são necessários para que se estabeleça firmemente a história natural da hipertensão pulmonar na DPOC.

Os fatores que são conhecidos por contribuírem para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar em pacientes com DPOC incluem a vasoconstrição; o remodelamento das artérias pulmonares que espessa as paredes dos vasos e reduz o lúmen; e a destruição do leito capilar pulmonar pelo enfisema, que ainda aumenta a pressão necessária para realizar a perfusão do leito vascular

pulmonar. A vasoconstrição pode por si só ter várias causas, incluindo a hipóxia, responsável pela contração do músculo liso vascular pulmonar; os mecanismos comprometidos de vasodilatação endotelina-dependente, tais como a síntese ou a liberação de NO reduzido; e secreção anormal de peptídeos vasoconstritores (tais como ET-1, que é produzida pelas células inflamatórias). Na DPOC avançada, a hipóxia desempenha o principal papel na produção de hipertensão pulmonar, causando vasoconstrição das artérias pulmonares e promovendo o remodelamento da parede dos vasos (induzindo a liberação dos fatores de crescimento¹⁰⁷ ou como uma conseqüência do stress mecânico proveniente da vasoconstrição hipóxica).

A hipertensão pulmonar está associada ao desenvolvimento do cor pulmonale, definido como “hipertrofia do ventrículo direito proveniente de doenças que afetam a função e/ou a estrutura dos pulmões, exceto quando essas alterações pulmonares são a conseqüência de doenças que afetam, principalmente, o lado esquerdo do coração, como na doença cardíaca congênita”. Essa é uma definição patológica e o diagnóstico e a avaliação clínica da hipertrofia ventricular direita é difícil em vida.

A prevalência e a história natural de cor pulmonale na DPOC ainda não estão claras. A hipertensão pulmonar e a redução do leito vascular devido ao enfisema podem levar à hipertrofia ventricular direita e à insuficiência cardíaca direita, mas a função ventricular direita parece estar mantida em alguns pacientes, apesar da presença da hipertensão pulmonar¹⁰⁸. A insuficiência cardíaca direita está associada à estase e à trombose venosas que podem resultar no embolismo pulmonar e ainda comprometer a circulação pulmonar.

Efeitos sistêmicos

A DPOC está associada aos efeitos sistêmicos (ex.: extrapulmonares), tais como a inflamação sistêmica e a disfunção muscular esquelética. A evidência de inflamação sistêmica inclui presença de estresse oxidativo sistêmico¹⁰⁹, concentrações anormais de citocinas circulantes¹¹⁰ e ativação das células inflamatórias^{111,112}. A evidência da disfunção muscular esquelética inclui a perda progressiva de massa muscular esquelética e a presença de várias anomalias bioenergéticas¹¹³. Tais efeitos sistêmicos possuem conseqüências clínicas importantes, pois contribuem para a limitação da capacidade física do paciente e, dessa forma, para o declínio da condição de saúde na DPOC. A presença desses efeitos sistêmicos parece piorar o prognóstico de um paciente¹¹⁴.

Fisiopatologia e sintomas da DPOC

A tosse crônica e a produção de expectoração, certas vezes denominadas como bronquite crônica, são uma conseqüência da inflamação das vias aéreas, que leva à hipersecreção mucosa e à disfunção dos mecanismos normais de depuração ciliar. A expectoração é produzida na DPOC como uma conseqüência da resposta inflamatória e contém proteínas plasmáticas exsudadas dos microvasos da circulação brônquica, células inflamatórias e pequenas quantidades de muco provenientes das células calciformes epiteliais. O volume de expectoração produzido suplanta os mecanismos de depuração, resultando em tosse e expectoração. Algumas anomalias patológicas, tais como a inflamação das glândulas submucosas e a hiperplasia das células calciformes, podem contribuir para a produção crônica de expectoração, embora essas anomalias patológicas não estejam presentes em todos os pacientes com tal sintoma.

A dispnéia, uma percepção anormal da respiração, geralmente reflete um desequilíbrio entre a condução neural para os músculos respiratórios e a efetividade da ventilação resultante. Diferentes indivíduos utilizam diferentes termos para descreverem a sensação de falta de ar, que também são influenciados por outros fatores, tais como o humor. Em pacientes portadores de DPOC, a dispnéia é, principalmente, a conseqüência dos mecanismos pulmonares comprometidos (resistência aumentada das vias aéreas, recolhimento elástico diminuído). Ela está presente apenas em exercícios vigorosos nos estádios iniciais da doença, mas pode estar presente ao repouso à medida que o comprometimento mecânico se agrava.

O curso progressivo da DPOC é complicado por exacerbações que apresentam muitas causas e ocorrem com frequência cada vez maior à medida que a doença progride.

Patologia

Distinguir a patologia desses eventos agudos daquela da doença subjacente é difícil, pois os pacientes que passam por uma exacerbação encontram-se, geralmente, muito debilitados para serem estudados. A limitada evidência disponível sugere que as exacerbações da DPOC leve estão associadas aos aumentos tanto dos neutrófilos quanto dos eosinófilos na expectoração e nas biópsias, ao passo que as exacerbações da DPOC grave estão associadas ao aumento de neutrófilos e eosinófilos na expectoração^{18,19}. Pelo menos na expectoração, as alterações nas células inflamatórias durante as exacerbações da DPOC são as mesmas que àquelas observadas durante as exacerbações da asma¹¹⁵⁻¹¹⁹. Até agora nenhum estudo foi conduzido, examinando as anomalias patológicas associadas às exacerbações fatais da DPOC, que podem ser consideradas o final extremo do espectro da gravidade.

Fisiopatologia

O fluxo aéreo expiratório é quase imutável durante as exacerbações leves¹⁸ e apenas ligeiramente reduzido durante as exacerbações graves^{120,121}. Embora a fisiopatofisiologia das exacerbações não esteja totalmente compreendida, a principal alteração fisiológica nas exacerbações graves é uma piora adicional das trocas gasosas, provocada principalmente pelo aumento da desigualdade da relação V_A/Q . À medida que as relações V_A/Q pioram, o trabalho aumentado dos músculos respiratórios resulta em um consumo maior de oxigênio, em uma reduzida tensão de oxigênio venoso misto e ainda em uma amplificação das anomalias das trocas gasosas¹²⁰. A piora das relações V_A/Q possui muitas causas nas exacerbações. A inflamação e o edema das vias aéreas, a hipersecreção mucosa e a broncoconstrição podem contribuir para as alterações na distribuição da ventilação, enquanto a constrição hipóxica das arteríolas pulmonares pode modificar a distribuição da perfusão. Contribuintes complementares para a piora das trocas gasosas nas exacerbações incluem padrões anormais de respiração e fadiga dos músculos respiratórios. Eles ainda podem causar deterioração nos gases sanguíneos e piora da acidose respiratória, levando à insuficiência respiratória grave e à morte¹²⁰⁻¹²³. A hipoventilação alveolar também contribui para a hipoxemia, a hipercapnia e a acidose respiratória. Por sua vez, a hipoxemia e a acidose respiratória promovem a vasoconstrição pulmonar, que aumenta as pressões arteriais pulmonares e impõe uma carga extra ao ventrículo direito.

REFERÊNCIAS

1. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1666-72.
2. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-7.
3. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85.
4. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-4.
5. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, Ghafouri MA, Oehlerking M, Rennard SI. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1527-37.
6. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537-48.
7. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12:380-6.
8. Pesci A, Majori M, Cuomo A, Borciani N, Bertacco S, Cacciani G, et al. Neutrophils infiltrating bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:863-70.

9. Peleman RA, Rytala PH, Kips JC, Joos GF, Pauwels RA. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:839-43.
10. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
11. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:928-37.
12. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:449-53.
13. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R, et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10:846-50.
14. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605-11.
15. Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, Fiedelley DT, Liebermann JS, Whitsett JA, et al. Perforin-independent CD8(+) T-cell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor-alpha: relative insensitivity to Fas ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:849-58.
16. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85.
17. Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, Fahy JV. Neutrophil elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils *in vitro*. *Am J Physiol* 1999; 276:L28-34.
18. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-52.
19. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:766-74.
20. Mills PR, Davies RJ, Devalia JL. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:S38-43.
21. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:803-10.
22. McElvaney NG, Crystal RG. Proteases and lung injury. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2205-18.
23. Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10:602-8.
24. Warren JS, Ward PA. Consequences of oxidant injury. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2279-88.
25. Ganz T, Lehrer RI. Defensins. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:584-9.
26. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:893-8.
27. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112:505-10.
28. Senior RM, Griffin GL, Mecham RP. Chemotactic activity of elastin-derived peptides. *J Clin Invest* 1980; 66:859-62.
29. Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, Sawyer N, Nguyen T, Im DS, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem* 2000; 275:30531-6.
30. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:633-7.
31. Capelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, Balbo P, Cerutti CG, Balbi B, et al. Increased MCP-1 and MIP-1beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 14:160-5.
32. Hoshi H, Ohno I, Honma M, Tanno Y, Yamauchi K, Tamura G, et al. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:720-8.
33. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:591-9.
34. de Boer WI, van Schadewijk A, Sont JK, Sharma HS, Stolk J, Hiemstra PS, et al. Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1951-7.
35. Chalmers GW, Macleod KJ, Sriram S, Thomson LJ, McSharry C, Stack BH, et al. Sputum endothelin-1 is increased in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:1288-92.
36. Fujii T, Otsuka T, Tanaka S, Kanazawa H, Hirata K, Kohno M, et al. Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with natriuretic peptide. *Respiration* 1999; 66:212-9.
37. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima N, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:613-7.

38. Lucchini RE, Facchini F, Turato G, Saetta M, Caramori G, Ciaccia A, et al. Increased VIP-positive nerve fibers in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1963-8.
39. Chanez P, Springall D, Vignola AM, Moradoghi-Hattvani A, Polak JM, Godard P, et al. Bronchial mucosal immunoreactivity of sensory neuropeptides in severe airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:985-90.
40. Metcalf JP, Thompson AB, Gossman GL, Nelson KJ, Koyama S, Rennard SI, et al. Gcglobulin functions as a cochemotaxin in the lower respiratory tract. A potential mechanism for lung neutrophil recruitment in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:844-9.
41. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:474-7.
42. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 291:1235-9.
43. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-81.
44. McLean KA. Pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med* 1958; 25:62-74.
45. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-8.
46. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest* 1974; 65:29-35.
47. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 1972; 286:853-7.
48. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE, Baird MD, Mitchell RS. Small airway pathology is related to increased closing capacity and abnormal slope of phase III in excised human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:449-56.
49. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:922-7.
50. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science* 1979; 206:1315-6.
51. Stone PJ, Calore JD, McGowan SE, Bernardo J, Snider GL, Franzblau C. Functional alpha 1-protease inhibitor in the lower respiratory tract of cigarette smokers is not decreased. *Science* 1983; 221:1187-9.
52. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:833-8.
53. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1770-6.
54. Masubuchi T, Koyama S, Sato E, Takamizawa A, Kubo K, Sekiguchi M, et al. Smoke extract stimulates lung epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *Am J Pathol* 1998; 153:1903-12.
55. Speizer FE, Tager IB. Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease. *Epidemiol Rev* 1979; 1:124-42.
56. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262-7.
57. Li XY, Brown D, Smith S, MacNee W, Donaldson K. Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhal Toxicol* 1999; 11:709-31.
58. Monn C, Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM2.5) and coarse particles (PM10-2.5) in outdoor and indoor air. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 155:245-52.
59. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:702-9.
60. Von Essen SG, O'Neill DP, McGranaghan S, Olenchock SA, Rennard SI. Neutrophilic respiratory tract inflammation and peripheral blood neutrophilia after grain sorghum dust extract challenge. *Chest* 1995; 108:1425-33.
61. Von Essen SG, Robbins RA, Thompson AB, Ertl RF, Linder J, Rennard SI. Mechanisms of neutrophil recruitment to the lung by grain dust exposure [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1065]. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:921-7.
62. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132-40.
63. Carp H, Miller F, Hoidal JR, Janoff A. Potential mechanism of emphysema: alpha 1-proteinase inhibitor recovered from lungs of cigarette smokers contains oxidized methionine and has decreased elastase inhibitory capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79:2041-5.
64. Cohen AB, James HL. Reduction of the elastase inhibitory capacity of alpha 1-antitrypsin by peroxides in cigarette smoke: an analysis of brands and filters. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:25-30.
65. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S160-4.
66. Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85:682-9.

67. Witko-Sarsat V, Halbwachs-Mecarelli L, Schuster A, Nusbaum P, Ueki I, Canteloup S, et al. Proteinase 3, a potent secretagogue in airways, is present in cystic fibrosis sputum. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:729-36.
68. Christensen TG, Korthy AL, Snider GL, Hayes JA. Irreversible bronchial goblet cell metaplasia in hamsters with elastase-induced panacinar emphysema. *J Clin Invest* 1977; 59:397-404.
69. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:813-6.
70. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998-1002.
71. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1175-7.
72. Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1709-14.
73. Kawikova I, Barnes PJ, Takahashi T, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Belvisi MG. 8-Epi-PGF2 alpha, a novel noncyclooxygenase-derived prostaglandin, constricts airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:590-6.
74. Ciba Guest Symposium Report. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:286-99.
75. Pride NB, Burrows B. Development of impaired lung function: natural history and risk factors. In: Calverley PM, Pride NB, eds. *Chronic obstructive lung disease*. London and Glasgow: Chapman and Hall Medical; 1995. p. 69-71.
76. Sietta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:301-6.
77. Reid L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960; 15:132-41.
78. Jamal K, Cooney TP, Fleetham JA, Thurlbeck WM. Chronic bronchitis. Correlation of morphologic findings to sputum production and flow rates. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:719-22.
79. Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1005-13.
80. Thurlbeck WM, Pun R, Toth J, Frazer RG. Bronchial cartilage in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:73-80.
81. Snider GL, Parker B. Francis Lecture. Animal models of chronic airways injury. *Chest* 1992; 101:74-9S.
82. Snider GL, Faling LJ, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1187-246.
83. Rogers DF, Jeffery PK. Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced "bronchitis" in the rat. *Exp Lung Res* 1986; 10:267-83.
84. Nakamura Y, Romberger DJ, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Adachi Y, et al. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1497-503.
85. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastase-induced emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:640-3.
86. Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin *in vitro*. *Chest* 1983; 83:63-5S.
87. Matsuba K, Thurlbeck WM. The number and dimensions of small airways in emphysematous lungs. *Am J Pathol* 1972; 67:265-75.
88. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-60.
89. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:S12-6.
90. Leopold JG, Goeff J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957; 12:219-35.
91. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-57.
92. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:702-7.
93. Sekhon HS, Wright JL, Churg A. Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1994; 267:L557-63.
94. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274:L908-13.
95. Riley DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ, Tozzi CA. Vascular remodeling. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1977. p. 1589-97.
96. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-5.

97. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2:834-9.
98. Dayman H. Mechanics of airflow in health and emphysema. *J Clin Invest* 1951; 30:1175-90.
99. Butler J, Caro C, Alkaler R, Dubois AB. Physiological factors affecting airway resistance in normal subjects and in patients with obstructive airways disease. *J Clin Invest* 1960; 39:584-91.
100. 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.
101. Burnett D, Stockley RA. Serum and sputum alpha 2 macroglobulin in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1981; 36:512-6.
102. Lane DJ, Howell JB, Giblin B. Relation between airways obstruction and CO₂ tension in chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1968; 3:707-9.
103. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monograph 1998; 3:107-26.
104. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992; 47:144-9.
105. Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:423-9.
106. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158-68.
107. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Halliday BJ, Werb Z, Banda MJ. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 1983; 221:1283-5.
108. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94:1169-75.
109. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1055-60.
110. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-24.
111. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agusti AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:32-5.
112. Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomas P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1413-7.
113. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1-40.
114. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-7.
115. Pizzichini MM, Pizzichini E, Efthimiadis A, Clelland L, Mahony JB, Dolovich J, et al. Markers of inflammation in induced sputum in acute bronchitis caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Thorax* 1997; 52:929-31; discussion 6-7.
116. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1511-7.
117. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1926-31.
118. Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995; 50:1057-61.
119. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:843-52.
120. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1285-91.
121. Seemungal TA, 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* 2000; 161:1608-13.
122. Schmidt GA, Hall JB. Acute or chronic respiratory failure. Assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 1989; 261:3444-53.
123. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange in acute respiratory failure. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:5-13.

CAPÍTULO 5: CONDUTA NA DPOC

INTRODUÇÃO

A conduta na DPOC de leve a moderada (*Estádios I e II*) envolve o esforço para se evitar os fatores de risco a fim de se prevenir a progressão da doença e o tratamento farmacológico necessário para o controle dos sintomas. A doença grave (*Estádio III*) requer, com frequência, a integração de várias disciplinas diferentes, uma variedade de abordagens de tratamento e uma dedicação do clínico para o apoio contínuo ao paciente à medida que a doença progride. Além da educação do paciente, do aconselhamento de saúde e do tratamento farmacológico, os pacientes portadores de DPOC podem precisar de aconselhamento específico sobre cessação do tabagismo, instrução com relação ao exercício físico, aconselhamento nutricional e acompanhamento contínuo de enfermagem. Nem todas as abordagens são necessárias para todos os pacientes e a avaliação do benefício potencial de cada abordagem a cada estágio da doença é um aspecto crucial da conduta efetiva da mesma.

Um plano efetivo de tratamento da DPOC inclui quatro componentes: (1) Avaliação e monitorização da doença; (2) Redução dos fatores de risco; (3) Conduta na DPOC estável e (4) Conduta nas exacerbações.

Embora a prevenção da doença seja a meta fundamental, uma vez que a DPOC tenha sido diagnosticada, a conduta efetiva deve ter como objetivo as seguintes metas:

- Impedir a progressão da doença
- Aliviar sintomas
- Aumentar a tolerância a exercícios
- Melhorar a condição da saúde
- Evitar e tratar complicações
- Evitar e tratar exacerbações
- Reduzir a mortalidade

Essas metas devem ser alcançadas com um mínimo de efeitos colaterais provenientes do tratamento, um desafio particular em pacientes com DPOC, pois eles comumente apresentam comorbidades. O alcance de tais metas varia de acordo com cada indivíduo e alguns tratamentos produzirão benefícios em mais de uma área. Ao selecionar um plano de tratamento, os benefícios e riscos para o indivíduo e os custos, diretos e indiretos, para o indivíduo, sua família e para a comunidade devem ser levados em consideração.

Os pacientes devem ser identificados o mais cedo possível no curso da doença e, certamente, antes do estágio final da doença, quando a incapacidade é considerável. Contudo, os benefícios do levantamento espirométrico baseado em comunidades, compostas tanto da população em geral quanto de fumantes, ainda são obscuros. Educar pacientes e médicos com o intuito de fazer com que eles reconheçam que a tosse, a produção de expectoração e, em especial, a falta de ar não são sintomas triviais é um aspecto essencial do tratamento de saúde pública dessa doença.

A redução da terapia, uma vez que o controle do sintoma tenha sido alcançado, não é normalmente possível na DPOC. A deterioração posterior da função pulmonar geralmente requer a introdução progressiva de mais tratamentos, tanto farmacológicos quanto não-farmacológicos, a fim de se tentar limitar o impacto dessas alterações. As exacerbações de sinais e sintomas, uma característica fundamental da DPOC, comprometem a qualidade de vida dos pacientes e debilitam a condição de sua saúde. Tratamento apropriado e medidas para prevenir outras exacerbações devem ser implementados o mais rápido possível.

Existem diferenças importantes entre países no que se refere à abordagem de doenças crônicas, tais como a DPOC, e na aceitabilidade de certas formas de terapia. Diferenças étnicas no metabolismo da droga, especialmente para medicações orais, podem resultar em diferentes preferências por parte dos pacientes em diferentes comunidades. Pouco se sabe sobre essas importantes questões no que se refere à DPOC.

Referências

1. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635-42.
2. Seemungal TA, 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* 2000; 161:1608-13.

COMPONENTE 1: AVALIAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DA DOENÇA

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- O diagnóstico da DPOC é baseado em uma história de exposição a fatores de risco e na presença de limitação do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível, com ou sem a presença de sintomas.
- Os pacientes que apresentam tosse crônica e produção de expectoração com uma história de exposição a fatores de risco devem ter a limitação do fluxo aéreo testada, mesmo se não apresentarem dispnéia.
- Para o diagnóstico e avaliação da DPOC, a espirometria é o padrão-ouro, por ser a forma mais reprodutível, padronizada e objetiva de se medir a limitação do fluxo aéreo. O $VEF_1/CVF < 70\%$ e o $VEF_1 < 80\%$ do previsto após o uso de broncodilatador confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível.
- Os profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e na conduta de pacientes com DPOC devem ter acesso à espirometria.
- A gasometria arterial deve ser levada em consideração em todos os pacientes com $VEF_1 < 40\%$ do previsto ou com sinais clínicos sugestivos de insuficiência respiratória ou falência ventricular direita.

DIAGNÓSTICO INICIAL

Um diagnóstico de DPOC deve ser levado em consideração em qualquer paciente com tosse, produção de expectoração ou dispnéia e/ou uma história de exposição a fatores de risco para a doença (**Figura 5-1-1**). O diagnóstico é confirmado pela espirometria. A presença de $VEF_1 < 80\%$ do valor previsto após o uso de broncodilatador em conjunto com $VEF_1/CVF < 70\%$ confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. Onde a espirometria não estiver disponível, o diagnóstico da DPOC deve ser feito, utilizando-se de todos os instrumentos disponíveis. Os sinais e sintomas clínicos, tais como falta de ar anormal e tempo expiratório forçado aumentado, podem ser utilizados para ajudar no diagnóstico. Um baixo fluxo de pico é consistente com a DPOC, mas apresenta pouca especificidade uma vez que pode ser causado por outras doenças pulmonares e por um desempenho insatisfatório. Com o interesse de aperfeiçoar o diagnóstico de DPOC, todo esforço deve ser feito para fornecer acesso a espirometria padronizada.

Avaliação dos sintomas

Embora haja exceções, os padrões gerais de desenvolvimento dos sintomas na DPOC encontram-se bem estabelecidos. Os sintomas principais entre pacientes no *Estádio 0: Sob o risco* e *Estádio I: DPOC Leve* são: tosse crônica e produção de expectoração. Esses sintomas podem estar presentes durante muitos anos antes do desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo e, freqüentemente, são ignorados e desconsiderados pelos pacientes. À medida que a limitação do fluxo aéreo se desenvolve no *Estádio II: DPOC Moderada*, os pacientes apresentam, com freqüência, dispnéia, que pode interferir em suas atividades diárias. Tipicamente, esse é o estágio no qual eles procuram por atendimento médico e são diagnosticados com DPOC. Contudo, alguns pacientes não apresentam tosse, produção de expectoração ou dispnéia no *Estádio I: DPOC Leve* ou no *Estádio II: DPOC Moderada* e não recorrem ao médico até que sua limitação do fluxo aéreo se torne mais grave ou sua função pulmonar se agrave de maneira aguda devido a uma infecção do trato respiratório. À medida que a limitação do fluxo aéreo se agrava e o paciente entra no *Estádio III: DPOC Grave*, os sintomas de tosse e produção de expectoração tipicamente continuam, a dispnéia se agrava e os sintomas complementares sugestivos de complicações podem se desenvolver. É importante notar que, uma vez que a DPOC pode ser diagnosticada em qualquer estágio, qualquer um dos sintomas descritos abaixo pode estar presente em um paciente que se apresente pela primeira vez.

Figura 5-1-1. Indicadores fundamentais para a consideração do diagnóstico de DPOC	
<i>Considere a DPOC e utilize a espirometria se qualquer um desses indicadores se fizer presente. Tais indicadores, quando presentes individualmente, não são os únicos a serem considerados para o diagnóstico, porém, a presença de múltiplos deles, aumenta a probabilidade do diagnóstico de DPOC. A espirometria se faz necessária para estabelecer o diagnóstico de DPOC.</i>	
Tosse crônica:	Presente de modo intermitente ou diariamente. Presente, com frequência, ao longo do dia; raramente é apenas noturna.
Produção crônica de expectoração	Qualquer forma de produção crônica de expectoração pode indicar a DPOC.
Dispnéia que (é):	Progressiva (agrava com o passar do tempo). Persistente (presente diariamente). Descrita pelo paciente como: “esforço aumentado para respirar”, “peso”, “cansaço” ou “sufocamento”. Agrava com exercício. Agrava durante infecções respiratórias.
História de exposição a fatores de risco, especialmente:	Fumaça de tabaco. Poeiras e produtos químicos ocupacionais. Fumaça proveniente da cozinha domiciliar e da queima de combustíveis.

Figura 5-1-2. Causas de tosse crônica com um raio-X de tórax normal
<p><u>Intratorácica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença pulmonar obstrutiva crônica • Asma brônquica • Carcinoma brônquico central • Tuberculose endobrônquica • Bronquiectasia • Insuficiência ventricular direita • Doença pulmonar intersticial • Fibrose cística
<p><u>Extratorácica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gotejamento pós-nasal • Refluxo gastroesofágico • Terapia com drogas (ex.: inibidores da ECA)

Tosse: A tosse crônica, geralmente o primeiro sintoma da DPOC a se desenvolver¹, é, com frequência, desconsiderada pelo paciente como uma consequência esperada do tabagismo e/ou de exposições ambientais. Inicialmente, a tosse pode ser intermitente, porém, com o passar do tempo pode se fazer presente todos os dias, com frequência, ao longo do dia e, raramente, é totalmente noturna. A tosse crônica na DPOC pode ser não produtiva². Em alguns casos, uma significativa limitação do fluxo aéreo pode se desenvolver sem a presença de tosse. A **Figura 5-1-2** lista algumas das outras causas da tosse crônica em indivíduos com um raio-X de tórax normal.

Produção de expectoração. Os pacientes portadores de DPOC geralmente liberam pequenas quantidades de expectoração viscosa após acessos de tosse. A produção regular de expectoração por 3 meses ou mais em dois anos consecutivos é a definição epidemiológica de bronquite crônica³, porém essa é uma definição de certa maneira arbitrária que não reflete a diversidade de produção de expectoração em pacientes com DPOC. A produção de expectoração é, com frequência, difícil de se avaliar, pois os pacientes podem engolir a expectoração ao invés de expectorá-la, um hábito sujeito a uma variação significativa de sexo e de cultura.

Figura 5-1-3. Questionário para avaliação do impacto dos sintomas respiratórios⁶

SIBILÂNCIA

O seu pulmão parece estar sempre sibilando ou chiando? Sim
Não

SE VOCÊ RESPONDEU SIM A ESSA PERGUNTA:
Isso acontece na maior parte dos dias ou noites? Sim
Não

Você já teve ataques de falta de ar com sibilância? Sim
Não

SE VOCÊ RESPONDEU SIM A ESSA PERGUNTA:
A sua respiração é absolutamente normal durante os acessos de falta de ar? Sim
Não

DOENÇAS PULMONARES

Durante os últimos três anos você teve alguma doença pulmonar que o impediu de realizar suas atividades habituais por uma semana? Sim
Não

SE VOCÊ RESPONDEU SIM A ESSA PERGUNTA:
Você produziu catarro em quantidade maior do que a habitual durante essa doença? Sim
Não

SE VOCÊ RESPONDEU SIM A ESSA PERGUNTA:
Você teve mais de uma doença como essa nos últimos três anos? Sim
Não

FALTA DE AR

POR FAVOR, MARQUE A AFIRMATIVA QUE SE APLICA À SUA SITUAÇÃO (UMA AFIRMATIVA APENAS)

Tenho falta de ar apenas quando faço esforço físico.

Tenho falta de ar quando ando apressado mesmo no plano ou quando subo um pequeno morro.

No plano, ando mais devagar do que pessoas da minha idade porque sinto falta de ar ou tenho que parar para respirar quando ando no meu ritmo.

Paro para respirar depois de andar cerca de noventa metros ou depois de poucos minutos no plano.

A minha falta de ar não me permite sair de casa ou sinto falta de ar ao me vestir ou me despir.

Dispnéia. A dispnéia, o sintoma característico da DPOC, é a razão pela qual a maioria dos pacientes procura por atendimento médico e é uma causa importante de incapacidade e ansiedade associadas à doença. Pacientes típicos portadores de DPOC descrevem sua dispnéia como uma sensação de

esforço aumentado para respirar, peso, cansaço ou sufocamento⁴. Os termos utilizados para descrever a dispnéia variam tanto por indivíduo quanto por cultura⁵. Frequentemente, é possível se distinguir a falta de ar da DPOC daquela causada por outros fatores através da análise dos termos utilizados, embora haja uma sobreposição considerável com os termos utilizados na descrição de asma brônquica. Uma maneira simples de se quantificar o impacto da falta de ar na condição de saúde de um paciente é através do questionário do Conselho Britânico de Pesquisa Médica – (British Medical Research Council - MRC) – **Figura 5-1-3**. Esse questionário refere-se também a outras medidas da condição de saúde⁶.

A falta de ar na DPOC é caracteristicamente persistente e progressiva. Mesmo em “dias bons” os pacientes com DPOC apresentam dispnéia quando submetidos a níveis mais baixos de exercício do que pessoas não afetadas da mesma idade. Inicialmente, a falta de ar é notada apenas ao esforço incomum (ex.: subir, normalmente ou correndo, um lance de escadas) e pode ser evitada, por completo, através de mudança comportamental apropriada (ex.: usando um elevador). À medida que a função pulmonar se deteriora, a falta de ar se torna mais intensa e os pacientes podem perceber que eles são incapazes de andar na mesma velocidade que as outras pessoas de mesma idade ou realizar atividades que requerem o uso da musculatura respiratória acessória (ex.: carregar sacolas de compras)⁷. Finalmente, a falta de ar se faz presente durante as atividades cotidianas (ex.: ao se vestir, ao tomar banho) ou ao repouso, deixando o paciente confinado em casa.

Sibilância e opressão torácica. A sibilância e opressão torácica são sintomas relativamente não específicos que podem variar entre dias ou durante o curso de um único dia. Esses sintomas podem se fazer presentes no *Estádio I:DPOC leve*, mas são mais característicos de asma ou do *Estádio III:DPOC grave*. O sibilo audível pode ser perceptível ao nível da laringe e não precisa ser seguido de anomalias auscultatórias. Alternativamente, os sibilos expiratórios ou inspiratórios difusos podem se fazer presentes ao se escutar o tórax. A opressão torácica se segue, com freqüência, ao esforço, é pouco localizada, é de caráter muscular e pode ser proveniente da contração isométrica dos músculos intercostais. Uma ausência de sibilância ou opressão torácica não exclui um diagnóstico de DPOC.

Sintomas complementares na doença grave. A perda de peso e a anorexia são problemas comuns na DPOC avançada⁸. A hemoptise pode ocorrer durante as infecções do trato respiratório nos pacientes portadores de DPOC⁹. Contudo, isso pode ser um sinal de outras doenças (ex.: tuberculose, tumores brônquicos) e, portanto, devem ser investigados sempre. A síncope relacionada à tosse ocorre devido ao rápido aumento da pressão intratorácica durante ataques de tosse. Os acessos de tosse também podem causar fraturas de costela, que são, certas vezes, assintomáticas. A morbidade psiquiátrica, especialmente os sintomas de depressão e/ou ansiedade, é comum na DPOC avançada¹⁰. O inchaço de tornozelo pode ser o único indicador sintomático do desenvolvimento de cor pulmonale.

História médica

Uma história médica detalhada de um novo paciente que sabida ou possivelmente seja portador de DPOC deve avaliar:

- *Exposição do paciente a fatores de risco*, tais como tabagismo e exposições ocupacionais ou ambientais
- *História médica anterior*, incluindo asma, alergia, sinusite ou pólipos nasais, infecções respiratórias na infância e outras doenças respiratórias
- *História familiar de DPOC ou outra doença respiratória crônica*
- *Padrão de desenvolvimento de sintomas*: a DPOC se desenvolve tipicamente na fase adulta e a maioria dos pacientes está consciente da falta de ar aumentada, de “gripes de inverno” mais freqüentes e de algumas restrições sociais por vários anos antes de procurar ajuda médica

- *História de exacerbações ou hospitalizações anteriores devido à disfunção respiratória:* Os pacientes podem estar cientes de um agravamento periódico dos sintomas mesmo se esses episódios não tiverem sido identificados como exacerbações da DPOC
- *Presença de comorbidades,* tais como doença cardíaca e reumática, que também podem contribuir para a restrição de atividade
- *Propriedade dos tratamentos médicos atuais:* os betabloqueadores, por exemplo, comumente prescritos para doença cardíaca são geralmente contra-indicados na DPOC
- *Impacto da doença na vida do paciente,* incluindo limitação de atividade; ausência no trabalho e impacto econômico; efeito sobre as rotinas da família e sentimentos de depressão ou ansiedade
- *Apoio familiar e social disponível ao paciente*
- *Possibilidades de redução dos fatores de risco, especialmente a cessação do tabagismo*

Exame físico

Embora seja uma parte importante do tratamento do paciente, um exame físico raramente é suficiente para o diagnóstico da DPOC. Os sinais físicos de limitação do fluxo aéreo, geralmente, não se fazem presentes até que ocorra uma significativa debilitação da função pulmonar^{11,12} e a descoberta de tais sinais dispõe de especificidade e sensibilidade relativamente baixas. Vários sinais físicos podem estar presentes na DPOC, mas sua ausência não exclui o diagnóstico.

Inspeção

- A cianose central ou a descoloração azulada das membranas mucosas pode se fazer presente, mas é difícil de se detectar à luz artificial e em muitos grupos raciais.
- Anomalias comuns das paredes torácicas, que refletem a hiperinsuflação pulmonar observada na DPOC, incluem costelas relativamente horizontais, tórax “em forma de barril” e abdômen protuso.
- O aplainamento dos hemidiafrágmicas pode estar associado à introspecção paradoxal do gradil costal inferior na inspiração, à macicez cardíaca reduzida e ao ângulo xifoesternal aumentado.
- O índice respiratório ao repouso é aumentado, com frequência, para mais de 20 respirações por minuto e a respiração pode ser relativamente superficial¹².
- Os pacientes comumente apresentam respiração com lábios semi-cerrados, que pode retardar o fluxo expiratório e permitir um esvaziamento pulmonar mais efetivo.
- Os pacientes portadores de DPOC frequentemente apresentam uma ativação muscular quando deitados em posição supina. O uso dos músculos escaleno e esterno cleidomatóideo é um indicador complementar de fadiga respiratória
- O edema de tornozelo ou da porção distal de membros inferiores pode ser um sinal de falência ventricular direita.

Palpação e percussão.

- Esses métodos são, com freqüência, pouco úteis na DPOC.
- A descoberta do batimento cardíaco apical pode ser difícil devido à hiperinsuflação pulmonar.
- A hiperinsuflação também leva ao deslocamento inferior do fígado e a um aumento na capacidade de apalpar esse órgão sem que ele esteja aumentado.

Figura 5-1-4. Considerações na realização da espirometria

Preparação

- Os espirômetros precisam ser calibrados regularmente.
- Os espirômetros devem produzir uma cópia impressa para que se possa detectar erros técnicos.
- O supervisor do teste precisa de treinamento para que possa efetuarlo eficazmente.
- É necessário que o paciente empenhe-se ao máximo para realizar o teste e evitar erros no diagnóstico e tratamento.

Realização

- A espirometria deve ser realizada por técnicas que estejam de acordo com padrões publicados¹⁴.
- Os gráficos de volume expiratório/tempo devem ser uniformes e livres de irregulares.
- O tempo deve durar o bastante para que se alcance um platô no volume expirado, o que pode durar mais do que 12 segundos na doença grave.
- A CVF e o VEF₁ devem ser os maiores valores encontrados de qualquer uma das três curvas tecnicamente satisfatórias e os valores da CVF e do VEF₁ nessas três curvas devem variar em não mais de 5% ou 100ml, valendo o maior deles.

Avaliação

- As medidas da espirometria são avaliadas por comparação dos resultados com os valores de referência apropriados baseados na idade, no sexo e na raça (p. ex., vide referência 14).
- A presença de um VEF₁ < 80% do previsto após o uso de broncodilatador juntamente com um VEF₁/CVF < 70% confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível.
- Em pacientes com VEF₁ ≥ 80% do previsto, o VEF₁/CVF < 70% pode ser um sinal precoce do desenvolvimento de limitação do fluxo aéreo.

Ausulta.

- Os pacientes com DPOC apresentam, com freqüência, sons respiratórios reduzidos, porém esse achado não é suficientemente característico para se fazer o diagnóstico¹³.
- A presença de sibilo durante a respiração silenciosa é um indicador útil da limitação do fluxo aéreo. Contudo, o sibilo ouvido apenas após a expiração forçada é irrelevante para o diagnóstico.
- As crepitações inspiratórias ocorrem em alguns pacientes com DPOC, mas não são muito úteis para o diagnóstico.
- Os sons cardíacos são melhor ouvidos acima da área xifóidea.

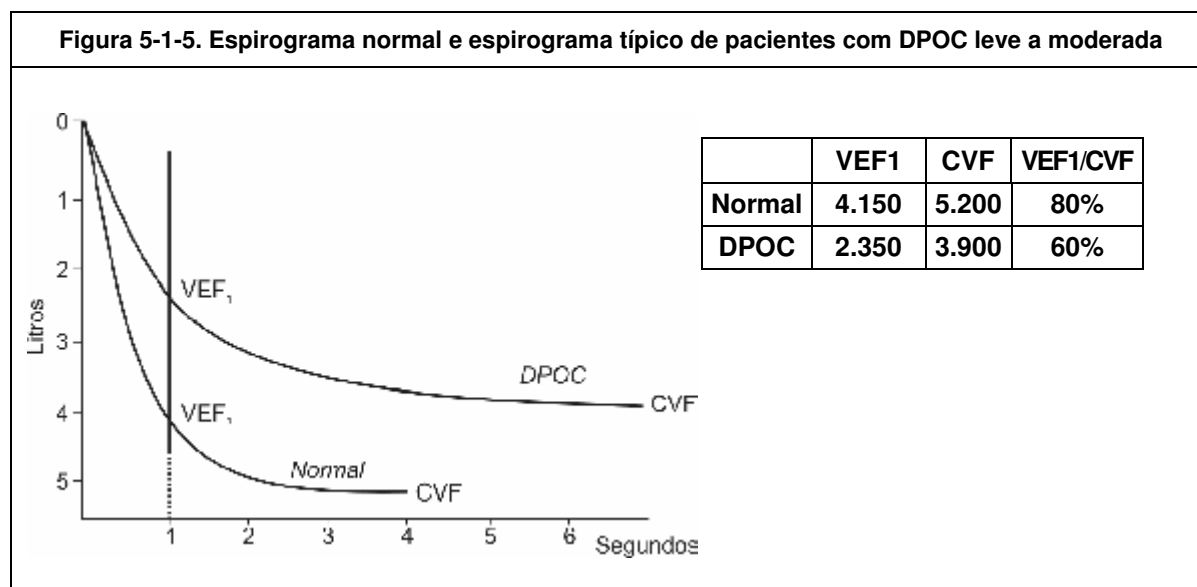
Medida da limitação do fluxo aéreo (espirometria)

As medidas espirométricas podem ser realizadas por qualquer paciente que possa apresentar DPOC. A fim de ajudar na identificação de indivíduos no início do curso da doença, a espirometria pode ser desempenhada por pacientes que apresentem tosse crônica e expectoração produtiva mesmo que não apresentem dispnéia. Embora a espirometria não detecte completamente o impacto da DPOC na saúde de um paciente, ela permanece sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da doença e para a monitorização de sua progressão. Essa é a medida melhor padronizada, mais reprodutível e mais objetiva da limitação do fluxo aéreo disponível. Os profissionais de saúde que tratam de pacientes com DPOC devem ter acesso à espirometria, que é útil tanto no diagnóstico quanto na monitorização periódica. A **Figura 5-1-4** resume algumas considerações que são cruciais para se alcançar resultados consistentemente precisos dos testes.

A espirometria deve medir o volume máximo de ar expirado forçosamente a partir do ponto de inspiração máxima (capacidade vital forçada, CVF) e o volume de ar expirado durante o primeiro segundo dessa manobra (volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF₁) e a relação entre essas duas medidas (VEF₁/CVF) deve ser calculada. As medidas espirométricas são avaliadas através da comparação com valores de referência, tendo por base a idade, o peso, o sexo e a raça (utilize valores de referência apropriados, ex., ver referência 14).

A **Figura 5-1-5** mostra um espirograma anormal e um espirograma típico de pacientes com DPOC de leve a moderada. Os pacientes com DPOC tipicamente apresentam uma redução tanto no VEF₁ quanto na CVF. O grau de anomalia espirométrica reflete, geralmente, a gravidade da DPOC (**Figura 1-2**). A presença de um VEF₁ < 80% do valor previsto após o uso de broncodilatador em conjunto com uma relação VEF₁/CVF < 70% confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A relação VEF₁/CVF por si só é uma medida mais sensível de limitação do fluxo aéreo e uma relação VEF₁/CVF < 70% é considerada um sinal precoce de limitação do fluxo aéreo em pacientes cujo VEF₁ permanece normal (≥ 80% do previsto). Essa abordagem para definir a limitação do fluxo aéreo é pragmática, tendo em vista o fato de que os valores de referência universalmente aplicáveis para VEF₁ e CVF não se encontram disponíveis.

O pico do fluxo expiratório (PFE) é, certas vezes, utilizado como uma medida de limitação do fluxo aéreo, mas na DPOC existe pouca relação entre o PFE e o VEF₁. O PFE pode subestimar o grau de obstrução das vias aéreas nesses pacientes¹⁵. Se a espirometria não estiver disponível, o prolongamento do tempo expiratório forçado por mais de 6 segundos é uma diretriz rudimentar, porém útil para a presença de uma relação VEF₁/CVF < 50%^{16,17}.



A função do levantamento espirométrico na população em geral ou na população que se encontra sob o risco de DPOC é controversa. Tanto o VEF₁ quanto a CVF prevêm a mortalidade por todas as

causas independentemente do tabagismo e a função pulmonar anormal identifica um subgrupo de fumantes sob risco aumentado de câncer no pulmão. Essa tem sido a base de um argumento que diz que o levantamento espirométrico deve ser empregado como sendo um instrumento global de avaliação da saúde¹⁸. Contudo, não existem dados que indiquem que o levantamento espirométrico seja efetivo no direcionamento de decisões sobre conduta ou na melhoria dos resultados da DPOC.

Avaliação da gravidade

A avaliação da gravidade da DPOC é baseada no nível dos sintomas do paciente, na gravidade da anomalia espirométrica e na presença de complicações, tais como insuficiência respiratória e falência ventricular direita (**Figura 1-2**). A utilização de pontos de corte espirométricos específicos (ex.: $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto) para definir diferentes estádios da DPOC atende aos propósitos de simplicidade; esses pontos de corte não foram clinicamente validados e podem subestimar a prevalência da DPOC em alguns grupos, tais como os de idade mais avançada.

Embora a presença de limitação do fluxo aéreo seja fundamental para o entendimento atual sobre DPOC, ela pode ser de grande valia sob uma perspectiva de saúde pública para identificar os indivíduos que se encontram sob o risco da doença antes que uma significativa limitação do fluxo aéreo se desenvolva (*Estádio 0, Sob risco*). A maior parte das pessoas com DPOC precoce identificada em amplos estudos queixou de, pelo menos, um sintoma respiratório, tais como tosse, produção de expectoração, sibilância ou falta de ar^{19,20}. Esses sintomas podem se fazer presentes em um momento de anormalidade espirométrica relativamente mínima ou, até mesmo, inexistente. Embora nem todos os indivíduos com tais sintomas venham a desenvolver a DPOC²¹, a presença desses sintomas deve ajudar a definir uma população de alto risco que deva ser tomada por alvo de intervenção preventiva. Muito depende do sucesso obtido no convencimento de tais pessoas, bem como dos profissionais de saúde, de que os sintomas respiratórios, por menores que sejam, podem ser indicadores de uma saúde comprometida no futuro.

A gravidade da falta de ar em um paciente é importante e pode ser medida pela escala do Conselho de Pesquisa Médica (MRC scale) (**Figura 5-1-3**). Os gases sanguíneos arteriais devem ser medidos em todos os pacientes que apresentem $VEF_1 < 40\%$ do previsto ou sinais clínicos de insuficiência respiratória ou de falência ventricular direita.

Investigações adicionais

Para pacientes diagnosticados no *Estádio II: DPOC Moderada* ou mais grave, as seguintes investigações adicionais podem ser úteis.

Teste de reversibilidade broncodilatadora: Geralmente realizado apenas uma vez, no momento do diagnóstico, o teste é útil por várias razões:

- *Para ajudar a eliminar um diagnóstico de asma.* Caso o VEF_1 volte para variação normal prevista após a administração de um broncodilatador, a limitação do fluxo aéreo do paciente provavelmente se deve à asma.
- *Estabelecer a função pulmonar melhor desempenhada pelo paciente nesse exato momento.*
- *Avaliar o prognóstico do paciente.* Alguns estudos mostram que o VEF_1 após o uso de broncodilatador é um indicador de um prognóstico mais confiável do que o VEF_1 antes do uso de broncodilatador²². Além disso, o Estudo da Respiração por Pressão Positiva Intermitente (RPPI), um estudo clínico multicêntrico, sugeriu que o grau de resposta broncodilatadora está inversamente relacionado à taxa de declínio do VEF_1 em pacientes portadores de DPOC²³.
- *Avaliar a resposta potencial ao tratamento.* Os pacientes que apresentam melhora significativa no VEF_1 após a administração de um broncodilatador têm uma maior probabilidade de se beneficiarem do tratamento com broncodilatadores e apresentam uma resposta positiva aos corticóides. Contudo, as respostas individuais aos testes com broncodilatadores são

influenciadas por muitos fatores e a impossibilidade de alteração do VEF₁ através de uma quantidade arbitrária em um único dia não impede que haja uma resposta no outro dia. Além disso, mesmo pacientes que não apresentem uma resposta significativa do VEF₁ ao teste com broncodilatador de curta ação podem se beneficiar sintomaticamente da terapia com broncodilatador de ação prolongada. A reprodutibilidade da espirometria no intervalo de um dia no mesmo indivíduo é de aproximadamente 178 ml²⁴. Dessa forma, é improvável que uma alteração aguda que exceda 200 ml e 12% da medida da condição de base tenha surgido por acaso. Um registro do teste de reversibilidade broncodilatadora é listado na **Figura 5-1-6**.

Figura 5.1.6: Teste de reversibilidade com broncodilatador	
Preparação	
<ul style="list-style-type: none"> • Os testes devem ser realizados quando os pacientes estão clinicamente estáveis e sem qualquer infecção respiratória. • Os pacientes não devem ter usado broncodilatadores inalados de curta duração nas 6 horas anteriores, β_2 agonistas de ação prolongada nas 12 horas anteriores, ou teofilinas de liberação prolongada nas 24 horas anteriores. 	
Espirometria	
<ul style="list-style-type: none"> • O VEF₁ deve ser medido antes de se utilizar um broncodilatador. • O broncodilatador deve ser oferecido por meio de um inalador dosimetrado através de um espaçador ou por meio de um nebulizador para que se esteja certo de que o mesmo foi inalado. • A dose de broncodilatador deve ser selecionada para ser alta na curva dose/resposta. • Protocolos de dosagem adequada sugerem 400 mcg de, β_2 agonista, 80 mcg de anticolinérgico, ou uma combinação das duas drogas. O VEF₁ deve ser medido novamente 30-45 minutos depois do uso do broncodilatador. 	
Resultados	
<ul style="list-style-type: none"> • Um aumento do VEF₁ que é ao mesmo tempo maior do que 200 ml e 12% acima do VEF₁ antes do uso do broncodilatador é considerado significativo 	

Figura 5-1-7. Diagnóstico Diferencial da DPOC	
Diagnóstico	Características
DPOC	Surgimento na meia idade. Sintomas paulatinamente progressivos. Longa história de fumo. Dispnéia durante o exercício. Limitação do fluxo aéreo bastante irreversível.
Asma	Surgimento no início da vida (freqüentemente na infância) Sintomas variam de um dia para o outro. Sintomas à noite/de manhã cedo. Alergia, rinite, e/ou eczema também presentes. História familiar de asma. Limitação do fluxo aéreo bastante reversível.

Insuficiência cardíaca congestiva	Finas crepitações basilares na ausculta. Raio-X do tórax revela coração dilatado e edema pulmonar. Testes de função pulmonar indicam restrição do volume e não limitação do fluxo aéreo.
Bronquiectasia	Grande quantidade de expectoração purulenta. Comumente associada à infecção bacteriana. Estertores subcrepitações na ausculta. Raio-X do tórax/TC revela dilatação brônquica, espessamento da parede brônquica.
Tuberculose	Surgimento em todas as idades. Raio-X do tórax revela infiltração pulmonar ou lesões nodulares. Confirmação microbiológica Alta prevalência local de tuberculose.
Bronqueolite obliterante	Surgimento em idade mais precoce, não-fumantes Pode ter história de artrite reumatóide ou exposição à fumaça TC na expiração apresenta áreas hipodensas
Panbronqueolite difusa	A maioria dos pacientes é do sexo masculino e não-fumantes Quase todos apresentam sinusite crônica Raio X do tórax e TCAR apresentam opacidades nodulares centrilobulares pequenas e difusas e hiperinsuflação

**Essas características tendem a ser típicas das respectivas doenças, mas não ocorrem em todos os casos. Por exemplo, uma pessoa que nunca fumou pode desenvolver a DPOC (especialmente no mundo em desenvolvimento, onde outros fatores de risco podem ser mais importantes do que o tabagismo); a asma pode se desenvolver em adultos e mesmo em pacientes de idade avançada.*

Teste de reversibilidade com corticóide. O tratamento a longo prazo com corticóides na DPOC pode, atualmente, ser justificado apenas em pacientes com uma resposta consistente e significativa do VEF₁ aos corticóides, ou naqueles com exacerbações repetidas. A maneira mais simples e potencialmente mais segura de se identificar esses pacientes é através de um tratamento experimental com corticóides inalados por um período de 6 semanas a 3 meses, utilizando como critérios para a reversibilidade com corticóide um aumento do VEF₁ de 200 ml e 15% acima da condição de base^{25,26}. A resposta aos corticóides deve ser avaliada levando em consideração o VEF₁ após o uso de broncodilatador (ou seja, o efeito do tratamento com corticóides inalados deve ser somado ao do tratamento regular com um broncodilatador). Onde o tratamento com corticóides for restrito, por razões econômicas, a pacientes com uma significativa resposta espirométrica, uma experiência da terapia com corticóide oral pode ajudar a selecionar aqueles com maior resposta. Contudo, o tratamento prolongado com corticóide oral por mais de 2 semanas NÃO é recomendado em pacientes clinicamente estáveis.

Raio-X do tórax. Um raio-X do tórax é raramente capaz de diagnosticar a DPOC, a menos que uma óbvia doença bolhosa esteja presente, porém é válido para excluir diagnósticos alternativos. As alterações radiológicas associadas à DPOC incluem sinais de hiperinsuflação (diafragma aplainado no filme lateral do tórax e um aumento no volume do espaço de ar retroesternal), hipertransparência dos pulmões e rápida diminuição das marcas vasculares. A tomografia computadorizada (TC) do tórax não é recomendada rotineiramente. Contudo, quando há dúvidas sobre o diagnóstico de DPOC, a TC de alta resolução pode ajudar no diagnóstico diferencial. Além disso, se um procedimento cirúrgico, como a bulectomia ou a redução do volume pulmonar, for considerado, a TC do tórax será útil.

Gasometria arterial. Na DPOC avançada, a gasometria arterial é importante. Esse teste deve ser realizado em pacientes com $VEF_1 < 40\%$ do previsto ou com sinais clínicos sugestivos de insuficiência respiratória ou falência ventricular direita.

Levantamento da deficiência de alfa-1 antitripsina. Em pacientes que desenvolvem a DPOC em idade jovem (< 45 anos) ou possuem uma forte história familiar da doença, esse levantamento pode ser válido para identificar a coexistência de deficiência de alfa-1 antitripsina. Isso pode levar ao levantamento familiar ou aconselhamento apropriado. Uma concentração sérica de alfa-1 antitripsina abaixo de 15-20% do valor normal é altamente sugestiva de deficiência homocigótica de alfa-1 antitripsina.

Diagnóstico diferencial

Um importante diagnóstico diferencial é a asma. Em alguns pacientes com asma crônica, não é possível se ter uma clara distinção da DPOC usando as técnicas atuais de imagem e de teste fisiológico e admite-se que a asma e a DPOC coexistam nesses pacientes. Nesses casos, a conduta corrente é similar a da asma. Outros diagnósticos potenciais são geralmente mais fáceis de se distinguir da DPOC (**Figura 5-1-7**).

MONITORIZAÇÃO E AVALIAÇÃO CONTÍNUAS

As visitas aos locais de tratamento de saúde aumentarão em frequência à medida que a DPOC progride. O tipo dos profissionais de saúde observados e a frequência das visitas vão depender do sistema de tratamento de saúde. A monitorização e a avaliação contínuas na DPOC asseguram que as metas do tratamento estão sendo atingidas e devem incluir a avaliação: (1) da exposição aos fatores de risco, especialmente à fumaça do tabaco; (2) da progressão da doença e do desenvolvimento de complicações; (3) do tratamento farmacológico e de outro tratamento médico; (4) da história da exacerbação; (5) das comorbidades.

Questões sugeridas para visitas de acompanhamento estão listadas na **Figura 5-1-8**. A melhor maneira de detectar as alterações nos sintomas e na condição de saúde geral é fazer as mesmas perguntas a cada visita.

Monitorize a progressão da doença e o desenvolvimento de complicações

A DPOC é geralmente uma doença progressiva. Pode-se esperar que a função pulmonar de um paciente se agrave com o passar do tempo, mesmo com o melhor tratamento disponível. Sintomas e medidas objetivas da limitação do fluxo aéreo devem ser monitorizados para que se determine o momento de modificar a terapia e se identifique quaisquer complicações que possam se desenvolver. Da mesma forma que na avaliação inicial, as visitas de acompanhamento devem incluir um exame físico e a discussão de sintomas, em particular qualquer sintoma novo ou que tenha se agravado.

Função pulmonar. O declínio na função pulmonar de um paciente é melhor observado por meio de medidas espirométricas periódicas. É improvável que as medidas espirométricas realizadas mais de uma vez ao ano possam fornecer informações úteis sobre o declínio da função pulmonar. A espirometria deve ser realizada caso haja um aumento significativo dos sintomas ou uma complicação.

Outros testes de função pulmonar, tais como oscilações do volume de fluxo, medidas difusas da capacidade e medida dos volumes pulmonares não são necessárias em uma avaliação rotineira, mas podem fornecer informações sobre o impacto total da doença e podem ser de grande valia na resolução das incertezas no diagnóstico e na avaliação de pacientes para cirurgia.

Gasometria arterial. A gasometria arterial deve ser realizada em todos os pacientes com $VEF_1 < 40\%$ do previsto ou quando sinais clínicos de insuficiência respiratória ou de falência ventricular direita se fizerem presentes. A insuficiência respiratória é indicada por $PaO_2 < 8,0$ kPa (60 mm Hg) com ou sem $PaCO_2 > 6,0$ kPa (45 mm Hg) nas gasometrias arteriais feitas enquanto se inspira o ar ao nível do mar.

O levantamento de pacientes por meio de oximetria de pulso e da avaliação dos gases sanguíneos arteriais naqueles com uma saturação de oxigênio (SaO_2) < 92% pode ser uma maneira útil de selecionar pacientes para gasometria arterial²⁷. Contudo, a oximetria de pulso não fornece informações sobre as tensões de CO_2 .

Várias considerações são importantes para assegurar resultados precisos dos testes. A pressão de oxigênio no ar inspirado (FiO_2) deve ser medida, observando se o paciente está usando um nebulizador operado por O_2 . As alterações nas tensões do gás sanguíneo arterial ocorrem, em especial, na doença grave. Portanto, deve-se deixar passar 20-30 minutos antes de checar novamente as tensões gasosas quando o FiO_2 tiver sido alterado.

Figura 5.1.8: Perguntas sugeridas para visitas de acompanhamento*

Monitorize a exposição a fatores de risco:

- Você continua sem fumar ?
- Se não, quantos cigarros por dia você está fumando?
- Você gostaria de parar de fumar?
- Houve alguma mudança no seu ambiente de trabalho?

Monitorize a progressão da doença e o desenvolvimento de complicações:

- O que você faz antes de ficar com falta de ar? (Dê um exemplo do dia-a-dia, como subir um lance de escadas, um morro, ou andar no plano).
- A sua dispnéia piorou, melhorou ou ficou do mesmo jeito desde a sua última visita?
- Você teve que reduzir suas atividades por causa da dispnéia ou de outros sintomas?
- Algum dos seus sintomas piorou desde a sua última visita?
- Você está com novos sintomas desde a sua última visita?
- O seu sono foi perturbado por causa da dispnéia ou de outros sintomas?
- Desde a sua última visita, você deixou de exercer suas funções profissionais por causa de seus sintomas?

Monitorize o tratamento farmacológico e outros tratamentos médicos:

- Que medicações você está utilizando?
- Com que frequência você utiliza suas medicações?
- Qual a dosagem que você utiliza de cada vez?
- Você esqueceu ou parou de tomar alguma dose regular de suas medicações por algum motivo?
- Você teve algum problema para providenciar os remédios prescritos (p. ex., problemas financeiros, não encontrado na lista de prescrição)?
- Mostre-me, por favor, como você usa o inalador.
- Você já experimentou outros medicamentos ou remédios?
- A sua medicação tem sido efetiva na controle dos sintomas?
- A sua medicação tem lhe causado algum problema?

Monitorize a história de exacerbação:

- Desde a sua última visita, você teve algum episódio, ou houve alguma vez, em que os seus sintomas foram piores do que o normal?
- Em caso afirmativo, quanto tempo durou o(s) episódio(s)?
- O que você acha que fez com que os sintomas piorassem?
- O que você fez para controlar os sintomas?

* Essas perguntas são exemplos e não representam um instrumento de avaliação padronizado. A validade e a credibilidade dessas perguntas não foram avaliadas.

Deve-se aplicar pressão adequada no local em que a gasometria foi realizada por, pelo menos, um minuto; a impossibilidade de se fazer isso pode levar a uma dolorosa equimose.

Os sinais clínicos de insuficiência respiratória ou de falência ventricular direita incluem cianose central, inchaço de tornozelo e um aumento na pressão venosa jugular. Os sinais clínicos de hipercapnia são extremamente inespecíficos quando independentes das exacerbações.

Avaliação da hemodinâmica pulmonar. A hipertensão pulmonar será apenas importante em pacientes que tenham desenvolvido insuficiência respiratória. A medida da pressão arterial pulmonar não é recomendada na prática clínica, pois ela não acrescenta informação prática além da obtida a partir do conhecimento da PaO₂.

Diagnóstico de falência ventricular direita ou cor pulmonale. Elevação da pressão venosa jugular e presença de edema depressivo do tornozelo são, freqüentemente, as descobertas mais úteis sugestivas de cor pulmonale na prática clínica. Contudo, a pressão venosa jugular é, com freqüência, de difícil acesso em pacientes com DPOC devido a grandes oscilações na pressão intratorácica. O diagnóstico preciso de cor pulmonale pode ser feito através de várias investigações, incluindo radiografia, eletrocardiograma, ecografia, cintilografia radioisotópica e ressonância magnética. Contudo, todas essas medidas envolvem imprecisões inerentes ao diagnóstico.

TC e avaliação da ventilação-perfusão. Apesar de serem benéficas na delimitação da anatomia patológica, a TC rotineira e a avaliação da ventilação-perfusão são atualmente restritas à avaliação de pacientes portadores de DPOC para cirurgia. A TC de alta resolução está atualmente sob investigação como uma forma de visualização da patologia parenquimal e das vias aéreas mais precisamente.

Hematócrito. A policitemia pode se desenvolver na presença de hipoxemia arterial, especialmente em pacientes que continuam fumando²⁸. A policitemia pode ser identificada pelo hematócrito > 55%.

Função do músculo respiratório. A função do músculo respiratório é, geralmente, medida por meio do registro das pressões máximas bucais inspiratórias e expiratórias. Medidas mais complexas se restringem a pesquisas laboratoriais. A medida da força do músculo expiratório é útil na avaliação de pacientes quando a dispnéia ou a hipercapnia não é facilmente explicada pelo teste de função pulmonar ou quando suspeita-se de fraqueza do músculo periférico. Essa medida pode melhorar em pacientes portadores de DPOC quando outras medidas da mecânica pulmonar não o fazem (ex.: após a reabilitação pulmonar)^{29,30}.

Estudos do sono. Os estudos do sono podem ser indicados quando a hipoxemia ou a falência ventricular direita se desenvolve na presença de limitação do fluxo aéreo relativamente leve ou quando o paciente apresenta sintomas, sugerindo a presença de apnéia do sono.

Teste físico. Vários tipos de testes encontram-se disponíveis para se medir a capacidade física, mas eles são utilizados, principalmente, em conjunto com programas de reabilitação pulmonar.

Monitorize o tratamento farmacológico e outros tratamentos médicos

Com o intuito de ajustar a terapia de maneira apropriada à medida que a doença progride, cada visita de acompanhamento deve incluir uma discussão do regime terapêutico atual. As dosagens de várias medicações, a adesão ao regime, a técnica inalatória, a eficácia do regime atual no controle dos sintomas e efeitos colaterais do tratamento devem ser monitorizados.

Monitorize a história de exacerbação

Durante avaliações periódicas, os profissionais de saúde devem questionar o paciente e avaliar quaisquer registros de exacerbações, tanto aquelas tratadas pelo próprio paciente quanto aquelas tratadas por outros profissionais de saúde. A freqüência, a gravidade e as prováveis causas das exacerbações devem ser avaliadas. O volume aumentado da expectoração, o agravamento agudo da dispnéia e a presença de expectoração purulenta devem ser observados. Questionamentos específicos sobre visitas não marcadas aos responsáveis pelo tratamento de saúde, chamadas telefônicas pedindo assistência e a utilização de locais de tratamento de urgência ou de emergência podem ser úteis. A gravidade pode ser estimada pela necessidade crescente de medicação broncodilatadora ou de corticóides e pela necessidade de tratamento antibiótico. As hospitalizações devem ser documentadas, incluindo o local, a duração da estadia e qualquer uso de tratamento

intensivo ou intubação. O clínico então pode requerer resumos de todo o tratamento recebido a fim de facilitar a continuidade do tratamento.

Monitorize as comorbidades

Ao se tratar pacientes com DPOC, é importante levar em consideração a presença de condições concomitantes, tais como carcinoma brônquico, tuberculose, apnéia do sono e insuficiência cardíaca esquerda. Os instrumentos apropriados para o diagnóstico (radiograma torácico, ECG, etc.) devem ser utilizados sempre que os sintomas (ex.: hemoptise) sugerirem uma dessas condições.

REFERÊNCIAS

1. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders; 1991. p. 357-63.
2. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91:665-78.
3. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes: a report to the Medical Research Council by their Committee on the etiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1: 775-80.
4. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1009-14.
5. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:826-32.
6. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581-6.
7. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986; 314:1485-90.
8. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-6.
9. Johnston RN, Lockhart W, Ritchie RT, Smith DH. Haemoptysis. *BMJ* 1960; 1:592-5.
10. Calverley PM. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Archives for Chest Disease* 1996; 51:5-6.
11. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254-8.
12. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration of breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:930-4.
13. Badgett RC, Tanaka DV, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by history and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94:188-96.
14. Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
15. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between VEF₁ and peak expiratory flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43:335-6.
16. Lal S, Ferguson AD, Campbell EJM. Forced expiratory time; a simple test for airways obstruction. *BMJ* 1964; 1:814-7.
17. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. VEF(6) is an acceptable surrogate for CVF in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:917-9.
18. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest* 2000; 117:1146-61.
19. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999; 106:410-6.

20. Lofdahl CG, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV, Pauwels RA, Pride NB. The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. *Respir Med* 1998; 92:467-72.
21. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease: results from twenty years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:491-500.
22. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1267-71.
23. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:814-9.
24. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:153-7.
25. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. Pulmonary function testing: guidelines and controversies. *New York: Academic Press*; 1982. p. 215-221.
26. American Thoracic Society-Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
27. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel ML, Spiro SG. Value of pulse oximetry for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993; 6:559-62.
28. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:507-10.
29. Dekhuijzen PNR, Folgering HT, van Herwaarden CLA. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991; 99:128-33.
30. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CLA, Folgering H. Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:260-5.

COMPONENTE 2: REDUÇÃO DOS FATORES DE RISCO

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- A redução da exposição total do indivíduo à fumaça do tabaco, a poeiras e produtos químicos ocupacionais e aos poluentes do ar intra e extradomiciliar são metas importantes para prevenir o surgimento e a progressão da DPOC.
- A cessação do tabagismo é a única medida mais efetiva – e com melhor custo-efetividade – para reduzir o risco de desenvolvimento da DPOC e interromper sua progressão (**Evidência A**).
- Um breve tratamento da dependência do tabaco é efetivo (**Evidência A**) e pelo menos ele deve ser oferecido a todo tabagista a cada visita ao responsável pelo seu tratamento de saúde.
- Três tipos de aconselhamento são especialmente efetivos: o aconselhamento prático, o apoio social como parte do tratamento e o apoio social estabelecido fora do tratamento (**Evidência A**).
- Diversos tratamento farmacológicos efetivas no tratamento do tabagismo encontram-se disponíveis (**Evidência A**) e pelo menos uma dessas medicações deve ser somada ao aconselhamento, caso necessário, e na ausência de contra-indicações (**Evidência A**).
- A progressão de muitas doenças respiratórias induzidas ocupacionalmente pode ser reduzida ou controlada por meio de uma gama de estratégias que tenham por objetivo reduzir o impacto da exposição a partículas e gases inalados (**Evidência B**).

INTRODUÇÃO

A identificação, a redução e o controle dos fatores de risco são passos importantes em direção à prevenção e ao tratamento de qualquer doença. No caso da DPOC, esses fatores incluem a fumaça de tabaco, as exposições ocupacionais e a poluição do ar e os irritantes intra e extradomiciliares.

Uma vez que o tabagismo é o maior fator de risco para DPOC em todo o mundo, programas de prevenção do tabagismo devem ser implementados e programas de cessação do tabagismo devem estar prontamente disponíveis e ser oferecidos para todos os indivíduos que fumam. A redução da exposição pessoal total à poeira, à fumaça e aos gases ocupacionais e aos poluentes do ar intra e extradomiciliar também é uma meta importante para se prevenir o surgimento e a progressão da doença¹.

FUMAÇA DE TABACO

Prevenção do tabagismo

Políticas e programas amplos de controle do tabaco com mensagens claras, consistentes e repetidas contra o fumo devem ser divulgados através de todo canal possível, incluindo os responsáveis pelo tratamento de saúde, as escolas, o rádio, a televisão e a imprensa escrita. Campanhas nacionais e locais devem ser realizadas a fim de reduzir a exposição à fumaça do tabaco em fóruns públicos. A legislação para instituir escolas, dependências públicas e ambientes de trabalho livres do fumo deve ser incentivada pelos representantes do governo, pelos profissionais da saúde e pelo público. Os programas de prevenção do tabagismo devem ser direcionados para qualquer idade, incluindo crianças, adolescentes, jovens adultos e mulheres grávidas. Os médicos e os responsáveis pela saúde pública devem incentivar domicílios livres de tabagismo.

A primeira exposição à fumaça de cigarro pode começar *in utero* quando o feto é exposto aos metabólitos gerados pelo sangue da mãe^{2,3}. Os recém-nascidos e os bebês podem estar passivamente expostos à fumaça de tabaco em casa se um membro da família fumar. As crianças com menos de 2 anos de idade que se encontram passivamente expostas à fumaça de cigarro

apresentam uma maior prevalência de infecções respiratórias e possuem um maior risco de desenvolverem sintomas respiratórios crônicos posteriormente em suas vidas⁴.

Cessaçãõ do tabagismo

A cessaçãõ do tabagismo é a única medida mais efetiva – e com melhor custo-efetividade – para reduzir a exposiçãõ aos fatores de risco para a DPOC. O abandono do tabagismo pode prevenir ou retardar o desenvolvimento da limitaçãõ do fluxo aéreo ou reduzir sua progressãõ⁵. Uma afirmaçãõ da OMS (**Figura 5-2-1**)⁶ enfatiza os benefícios econõmicos e de saúde a serem ganhos devido à cessaçãõ do tabagismo. A todos os fumantes – incluindo aqueles que podem estar sob o risco da DPOC bem como aqueles que já apresentam a doençã – deve ser oferecida a intervençãõ mais intensiva possível de cessaçãõ do tabagismo.

Figura 5.2.1: Declaraçãõ da Organizaçãõ Mundial de Saúde sobre a cessaçãõ do tabagismo

A cessaçãõ do tabagismo é um passo crítico em direçãõ à reduçãõ substancial dos riscos de saúde corridos por fumantes, melhorando, dessa forma, a saúde mundial. Foi demonstrado que o tabaco causa cerca de vinte e cinco doençãs que apresentam risco de vida, ou grupos de doençãs, muitas das quais podem ser prevenidas, adiadas ou abrandadas por meio da cessaçãõ do tabagismo. À medida em que a expectativa de vida cresce em países em desenvolvimento, o ônus da morbidade e da mortalidade de doençãs crônicas aumentará ainda mais. Essa concentraçãõ projetada do ônus de doençãs relacionadas ao tabaco pode ser diminuída por esforçõs intensivos voltados para a cessaçãõ do tabagismo. Estudos mostraram que 75-80% dos fumantes querem parar, enquanto um terço fez pelo menos três tentativas sérias de cessaçãõ. Esforçõs para cessaçãõ não podem ser ignorados em favor da prevençãõ primária: ao contrário, ambos os esforçõs devem ser feitos em conjunto. Se apenas pequenas porções dos 1,1 bilhão de fumantes atuais fossem capazes de parar, a saúde e os benefícios econõmicos a longo prazo seriam imensos. Os governos, as comunidades, as organizações, as escolas, as famílias e os indivíduos são chamados a ajudar os fumantes atuais a abandonarem o seu hábito vicioso e destrutivo.

As intervenções de cessaçãõ do tabagismo são efetivas em ambos os sexos, em todos os grupos étnicos e raciais e em mulheres grávidas. A idade influencia as taxas de cessaçãõ, sendo as pessoas jovens menos prováveis de abandonarem o vício, mas, mesmo assim, os programas de cessaçãõ do tabagismo podem ser efetivos em todas as faixas etárias.

Dados internacionais sobre o impacto econõmico da cessaçãõ do tabagismo são notavelmente consistentes: *o investimento de recursos em programas de cessaçãõ do tabagismo é efetivo em termos de custo no que se refere aos custos médicos por ano de vida ganho*. Dentre as intervenções que têm sido investigadas estão a substituiçãõ da nicotina através de adesivo transdérmico, aconselhamento dos médicos e de outros profissionais de saúde (com e sem o adesivo de nicotina), programas em grupo e de auto-ajuda e competições na comunidade com o objetivo de interrupçãõ do tabagismo. Uma revisãõ dos dados provenientes de vários países estimou o custo médio para a sociedade de várias intervenções de cessaçãõ do tabagismo em \$990 a \$13.000 dólares americanos por ano de vida ganho⁷. Os programas de cessaçãõ do tabagismo têm um valor particularmente bom para o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, com custos que variam de £212 a £873 (\$320 a \$1.400 dólares americanos) por ano de vida ganho⁸.

O papel dos responsáveis pelo tratamento de saúde na cessaçãõ do tabagismo. Uma estratégia bem-sucedida de cessaçãõ do tabagismo requer uma abordagem de múltiplas facetas, incluindo política pública, programas de disseminaçãõ de informaçãõ e educaçãõ de saúde através da mídia e das escolas⁹. Contudo, os responsáveis pela saúde pública, incluindo médicos, enfermeiros, dentistas, psicólogos, farmacêuticos e outros, são elementos fundamentais na divulgaçãõ de mensagens e intervenções visando à cessaçãõ do tabagismo. O envolvimento do maior número possível desses profissionais vai ajudar. Os profissionais de saúde devem incentivar todos os pacientes que fumam a pararem, mesmo aqueles que chegam ao responsável pelo tratamento de

saúde por razões não relacionadas ao fumo e não apresentam sintomas de DPOC ou evidência de limitação do fluxo aéreo.

Diretrizes para cessação do tabagismo intituladas *Tratando o Uso e a Dependência do Tabaco: Um Guia para a Prática Clínica (Treating Tobacco Use and Dependence: A Clinical Practice Guideline)* foram publicadas pelo Serviço Norte-Americano de Saúde Pública¹⁰. As conclusões principais estão resumidas na **Figura 5-2-2**.

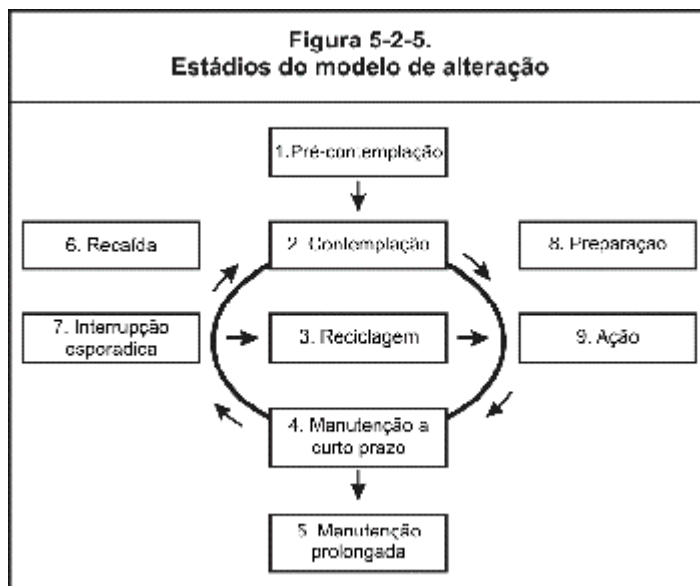
Figura 5.2.2: Relatório do Serviço de Saúde Pública: Tratando o Uso e a Dependência do Tabaco: Um Guia para a Prática Clínica Principais Achados e Recomendações
<ol style="list-style-type: none">1. A dependência do tabaco é uma condição crônica que exige tratamento repetido até que se alcance abstinência a longo prazo ou permanente.2. Existem tratamentos efetivos para a dependência do tabaco e a todos os usuários de tabaco deveriam ser oferecidos esses tratamentos.3. Clínicos e sistemas de atenção à saúde devem institucionalizar a identificação, a documentação e o tratamento consistente de todo usuário de tabaco a cada visita.4. O tratamento breve da dependência do tabaco é efetivo e a todo usuário de tabaco deveria ser oferecido pelo menos o tratamento breve.5. Existe uma forte relação dose-resposta entre a intensidade do aconselhamento da dependência do tabaco e sua efetividade.6. Três tipos de aconselhamento foram considerados especialmente efetivos: aconselhamento prático, apoio social como parte do tratamento e apoio social estabelecido fora do tratamento.7. Cinco tratamentos farmacológicos de primeira linha para a dependência do tabaco – bupropiona, chiclete de nicotina, inalador de nicotina, spray nasal de nicotina e adesivo de nicotina – são efetivos e pelo menos uma dessas medicações deve ser prescrita na ausência de contraindicações.8. Tratamentos para dependência do tabaco são efetivos em termos de custo em relação a outras intervenções e de prevenção da doença.

Figura 5.2.3: Breves estratégias para ajudar um paciente que quer parar de fumar¹⁰⁻¹³
<ol style="list-style-type: none">1. ARGÜA: Identifique sistematicamente todos os usuários de tabaco a cada visita. <i>Implemente um sistema em todo o consultório para que se possa certificar que para CADA paciente a CADA visita clínica a condição de uso do tabaco seja examinada e documentada.</i>2. ACONSELHE: Aconselhe fortemente todos os usuários de tabaco a pararem de fumar. <i>De uma maneira clara, forte e personalizada, aconselhe todos os usuários de tabaco a pararem de fumar.</i>3. AVALIE: Avalie a disposição para se fazer uma tentativa de abandono do vício. <i>Pergunte a todos os usuários de tabaco se eles ou elas estão dispostos a fazerem uma tentativa de pararem de fumar neste período (ex.: dentro dos próximos 30 dias).</i>4. AUXILIE: Ajude o paciente a parar de fumar. <i>Auxilie o paciente com um plano de cessação; forneça conselho prático; forneça apoio social intra-tratamento; ajude o paciente a obter apoio social extra-tratamento; recomende o uso de farmacoterapia aprovada, se apropriado; forneça materiais suplementares.</i>5. ACOMPANHE: Organize o acompanhamento. <i>Organize o acompanhamento, tanto pessoalmente quanto via telefone.</i>

Figura 5.2.4: A dependência do tabaco como um doença crônica¹⁰

1. Para a maioria das pessoas, a dependência do tabaco tem como resultado uma verdadeira dependência de droga, comparável à dependência causada por opiáceos, anfetaminas e cocaína.
2. A dependência do tabaco é quase sempre uma doença crônica que exige uma intervenção clínica de longo prazo, como outras doenças viciosas. A incapacidade de detectar a natureza crônica da dependência do tabaco pode dificultar a motivação do clínico para tratar o uso do tabaco consistentemente a longo prazo.
3. Os clínicos devem entender que essa é uma condição crônica comparável ao diabetes, à hipertensão, ou à hiperlipidemia, exigindo aconselhamento simples, apoio e tratamento farmacológico apropriado.
4. A recaída é comum, o que faz parte da natureza da dependência e não da incapacidade do clínico ou do paciente.

As Diretrizes do Serviço Público de Saúde recomendam um programa para intervenção composto por cinco etapas (**Figura 5-2-3**), que fornece uma estrutura estratégica útil para os responsáveis pelo tratamento de saúde interessados em ajudar seus pacientes a pararem de fumar¹⁰⁻¹³. As diretrizes enfatizam que a dependência do tabaco é uma doença crônica (**Figura 5-2-4**)¹⁰ e levam os médicos a reconhecerem que a recidiva é comum e reflete a natureza crônica da dependência e não uma falha por parte do médico ou do paciente.



A maior parte dos indivíduos passam por vários estádios antes de pararem de fumar (**Figura 5-2-5**)⁹. A avaliação da disposição do paciente a parar de fumar é, com freqüência, útil para que o médico determine o curso de ação mais efetivo naquele momento. O médico deve iniciar o tratamento se o paciente estiver disposto a parar de fumar. Para um paciente que não está preparado para fazer uma tentativa de cessação do tabagismo, o médico deve fornecer uma intervenção breve com o intuito de promover a motivação para tanto.

Aconselhamento. O aconselhamento fornecido pelos médicos e por outros profissionais de saúde aumenta significativamente as taxas de abandono do tabagismo em relação às estratégias iniciadas pelo próprio paciente¹⁴. Mesmo um período breve de aconselhamento (3 minutos) para incentivar um fumante a parar de fumar resulta em taxas de cessação do tabagismo de 5-10%¹⁵. Isso deveria ser feito, no mínimo, com todos os fumantes a cada visita ao responsável pelo tratamento de saúde^{15,16}.

Contudo, existe uma forte relação dose-resposta entre a intensidade do aconselhamento e o sucesso da cessação^{17,18}. Entre as maneiras de se fazer com que o tratamento seja mais intenso estão o aumento da duração da sessão de tratamento, o número de sessões de tratamento e o número de semanas em que o tratamento é oferecido. As sessões de aconselhamento de 3 a 10 minutos resultam em taxas de cessação de cerca de 12%¹⁰. Com intervenções mais complexas (estudos clínicos controlados que incluem treinamento de aptidões, resolução de problemas e apoio psicossocial, por exemplo), as taxas de cessação do tabagismo podem chegar a 20-30%¹⁷. Em um estudo clínico multicêntrico controlado, uma combinação de aconselhamento médico, apoio em grupo, treinamento de aptidões e terapia de substituição da nicotina alcançou uma taxa de abandono de 35% em um ano e uma taxa de manutenção do abandono de 22% em 5 anos⁵.

Tanto o aconselhamento individual quanto em grupo são programações efetivas para a cessação do tabagismo. Vários itens particulares do conteúdo do aconselhamento parecem ser especialmente efetivos, incluindo a resolução de problemas, o treinamento de aptidões gerais e o fornecimento de apoio intra-tratamento. Os elementos importantes quanto ao perfil de apoio de programas de tratamento bem-sucedidos são mostrados na **Figura 5-2-6**^{9,10}. Os tópicos comuns que abrangem os programas bem-sucedidos de treinamento de aptidões/resolução de problemas incluem:

- Reconhecimento de sinais de perigo provavelmente associados ao risco de recidiva, tais como estar rodeado de outros fumantes, estar sob pressão de tempo, começar uma discussão, consumir álcool e estar de mau humor.
- Otimização de aptidões necessárias para lidar com essas situações, como por exemplo, aprender a antecipar e a evitar um determinado episódio de stress.
- Informações básicas sobre o tabagismo e sua cessação bem sucedida, tais como a natureza e a duração da abstinência, a natureza viciosa do tabagismo e o fato de que qualquer retorno ao tabagismo, incluindo até mesmo uma única pitada, aumenta a probabilidade de uma recidiva.

Tratamento farmacológico. Existem hoje numerosos tratamentos farmacológicos efetivos para a cessação do tabagismo⁹⁻¹¹ (**Evidência A**) e a terapia farmacológica é recomendada quando o aconselhamento não é suficiente para ajudar os pacientes a pararem de fumar. Uma consideração especial deve ser feita antes de se usar o tratamento farmacológico em populações selecionadas: pessoas com contra-indicações médicas, fumantes leves (menos de 10 cigarros/dia), grávidas e adolescentes fumantes.

Produtos de substituição da nicotina. Numerosos estudos indicam que a terapia de substituição da nicotina em qualquer forma (chiclete de nicotina, inalatório, spray nasal, adesivo transdérmico, comprimido sublingual ou pastilha) aumenta seguramente as taxas de abstinência do fumo a longo prazo^{10,19}. A terapia de substituição da nicotina é mais efetiva quando combinada com a terapia comportamental e de aconselhamento²⁰, embora o adesivo de nicotina ou o chiclete de nicotina aumente consistentemente as taxas de cessação do tabagismo, a despeito do nível de intervenções comportamentais ou psicossociais complementares. As contra-indicações médicas à terapia de substituição da nicotina incluem doença instável da artéria coronariana, doença não tratada de úlcera péptica e infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recentes⁹. Estudos específicos até o presente momento não apoiam o uso da terapia de substituição da nicotina por mais de 8 semanas²¹, embora alguns pacientes possam precisar de uso prolongado afim de impedir a recidiva.

Todas as formas de terapia de substituição de nicotina são significativamente mais efetivas que o placebo. Todo esforço deve ser feito a fim de se adequar a escolha da terapia de substituição à cultura e ao estilo de vida do indivíduo para melhorar a adesão. O adesivo é geralmente preferido ao chiclete, pois ele requer menos treinamento para o uso efetivo e está associado a um número menor de problemas de submissão.

Figura 5.2.6: Apoio ao paciente em programas de cessação de tabagismo

- **Encoraje o paciente na tentativa de parar.**

Informe que tratamentos efetivos para cessação estão agora disponíveis e que, de fato, a metade de todas as pessoas que fumaram já pararam de fazê-lo. Demonstre a sua confiança na capacidade do paciente de parar de fumar.

- **Transmita cuidado e preocupação.**

Pergunte como o paciente se sente em relação ao hábito de fumar e se ele/ela quer parar, demonstrando preocupação e capacidade e vontade de ajudar. Esteja aberto para os medos do paciente de parar de fumar.

- **Encoraje o paciente a falar sobre o processo de abandono do vício.**

Converse com o paciente sobre as razões pelas quais ele/ela quer parar, a dificuldade encontrada durante o abandono, o sucesso alcançado pelo paciente e as preocupações e ansiedades relacionadas ao abandono.

- **Forneça informação básica sobre o fumo, os riscos de se continuar, os benefícios de parar e as técnicas que otimizam o sucesso.**

Esboce a natureza, os sintomas e o curso do tempo do abandono e as técnicas para se lidar com o mesmo.

Não existem dados disponíveis que ajudem os médicos a adequarem regimes com adesivos de nicotina à intensidade do tabagismo. Em todos os casos parece, geralmente, apropriado começar com o adesivo de maior dosagem. No que diz respeito à maioria dos adesivos, que dispõem de três dosagens diferentes, os pacientes devem usar a maior dosagem durante as quatro primeiras semanas e reduzir para dosagens progressivamente menores em um período de oito semanas. Onde somente duas dosagens encontram-se disponíveis, a dosagem maior deve ser usada nas primeiras quatro semanas e a dosagem menor nas quatro semanas seguintes.

Ao usar o chiclete de nicotina, o paciente precisa estar ciente de que a absorção ocorre por meio da mucosa bucal. Por essa razão, o paciente deve ser orientado a mascar o chiclete por um certo tempo e então colocá-lo no lado interno da bochecha, permitindo que haja absorção e prolongando a liberação de nicotina. A mastigação contínua produz secreções que são engolidas, resulta em pouca absorção e pode causar náusea. Bebidas ácidas, em particular café, sucos e refrigerantes, interferem na absorção da nicotina. Dessa forma, o paciente precisa ser orientado a evitar comer ou beber qualquer coisa, exceto água, 15 minutos antes e durante a mastigação. Embora o chiclete de nicotina seja um tratamento efetivo na cessação do tabagismo, problemas com submissão, facilidade de uso, aceitação social, risco de desenvolvimento de sintomas de articulação têmporo-mandibular e paladar desagradável têm sido observados. Em fumantes altamente dependentes o chiclete de 4mg é mais efetivo que o de 2mg²².

Outras terapias farmacológicas. Foi também demonstrado que os antidepressivos bupropiona e nortriptilina aumentam as taxas de abandono a longo prazo^{9,19,23}. Embora mais estudos precisem ser conduzidos com tais medicações, um estudo randomizado controlado com aconselhamento e apoio mostrou taxas de abandono em um ano de 30% apenas com a bupropiona de liberação lenta de 35% com liberação assistida de bupropiona associada ao adesivo de nicotina²³. A efetividade da droga antihipertensiva clonidina é limitada pelos efeitos colaterais¹⁹.

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

Embora não se saiba o número de indivíduos que correm o risco de desenvolverem doença respiratória causada por exposições ocupacionais em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, muitas doenças respiratórias induzidas ocupacionalmente podem ser reduzidas ou controladas por meio de uma gama de estratégias cujo objetivo é reduzir o impacto de gases e partículas inalados²⁴:

- Implemente e coloque em vigor um controle rígido e legalmente apoiado de exposição às substâncias contidas no ar no local de trabalho.
- Inicie uma educação intensiva e contínua dos profissionais expostos, dos gerentes industriais, dos profissionais de saúde, dos clínicos gerais e dos legisladores.
- Eduque trabalhadores e responsáveis com orientações no local de trabalho sobre como o tabagismo agrava as doenças pulmonares ocupacionais e sobre os motivos dos esforços para reduzirem o tabagismo onde há riscos importantes.

Deve-se enfatizar, principalmente, a prevenção primária que é melhor alcançada pela eliminação ou redução de exposições a várias substâncias no local de trabalho. A prevenção secundária, alcançada por meio de supervisão epidemiológica e descoberta precoce do caso, também é de grande importância. Ambas as abordagens são necessárias para melhorarem a situação atual e reduzirem o impacto da doença pulmonar.

POLUIÇÃO DO AR INTRA/EXTRADOMICILIAR

Os indivíduos transitam por diversos ambientes intra/extradomiciliares ao longo do dia, cada um dos quais com poluentes próprios. Embora a poluição do ar intra e extradomiciliar seja geralmente pensada de forma separada, o conceito de exposição pessoal total pode ser mais relevante para a DPOC. A redução do risco de poluição do ar intra e extradomiciliar requer uma combinação de política pública e de condutas preventivas tomadas pelos pacientes.

Controle da qualidade do ar

Em âmbito nacional, o alcance de um nível estabelecido da qualidade do ar deve ser uma alta prioridade; essa meta exigirá, geralmente, ação legislativa. Detalhes sobre as metas de estabelecimento e de manutenção da qualidade do ar estão além do propósito desse documento.

Entender os riscos à saúde impostos por fontes locais de poluição do ar pode ser uma tarefa difícil e requer habilidades em saúde comunitária, toxicologia e epidemiologia. Médicos locais podem se envolver, preocupando-se com a saúde de seus pacientes ou atuando em favor do ambiente da comunidade.

Controle orientado para o paciente

O responsável pelo tratamento de saúde deve levar em consideração a susceptibilidade (incluindo história familiar, exposição à poluição intra/extradomiciliar) para cada paciente.

- Os pacientes devem ser orientados quanto a natureza e o grau de suas susceptibilidades. Aqueles que estão em grande risco devem evitar exercício vigoroso ao ar livre durante episódios de poluição.
- Se vários combustíveis sólidos forem usados para cozinhar e aquecer, a ventilação adequada deve ser incentivada.
- As pessoas com DPOC grave devem observar os anúncios públicos de qualidade do ar e permanecerem em casa quando a qualidade do mesmo estiver ruim.
- O uso de medicamentos deve seguir as indicações clínicas usuais; os regimes terapêuticos não devem ser ajustados devido à ocorrência de um episódio de poluição sem evidência de agravamento dos sintomas ou função.
- O equipamento de proteção à respiração foi desenvolvido para uso no local de trabalho a fim de minimizar a exposição a gases e partículas tóxicas. Contudo, sob muitas circunstâncias, os

responsáveis pelo tratamento de saúde não devem sugerir proteção respiratória como um método para redução dos riscos de poluição do ar ambiental.

- Não foi demonstrado que os purificadores de ar trazem benefícios para a saúde, sejam eles direcionados para os poluentes gerados por fontes intradomiciliares ou para aqueles trazidos pelo ar extradomiciliar.

REFERÊNCIAS

1. Samet J, Utell MJ. Ambient air pollution. In: Rosenstock L, Cullen M, eds. *Textbook of occupational and environmental medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 53-60.
2. Jeffery PK. Cigarette smoke-induced damage of airway mucosa. In: Chretien J, Dusser D, eds. *Environmental impact on the airways: from injury to repair. Lung biology in health and disease*. Vol. 93. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 299-354.
3. Helms PJ. Lung growth: implications for the development of disease [editorial]. *Thorax* 1994; 49:440-1.
4. Colley JR, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974; 2:1031-4.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
6. World Health Organization. Tobacco free initiative: policies for public health. *Geneva: World Health Organization*; 1999. Disponível em: URL: www.who.int/toh/worldnottobacco99
7. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15:369-90.
8. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 5 Pt 2): S1-38.
9. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. *Smoking cessation: information for specialists*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996. AHCPR Publication No. 96-0694.
10. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28:3244-54.
11. American Medical Association. *Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking*. Washington, DC: American Medical Association; 1994.
12. Glynn TJ, Manley MW. *How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990. NIH Publication No. 90-3064.
13. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990; 339:11-25.
14. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994; 13:157-70.
15. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152:518-21.
16. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines [editorial]. *Thorax* 1999; 54:1-2.
17. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259:2883-9.
18. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, Amick TL, Pekow PS, Hosmer D, et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991; 6:1-8.
19. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321:355-8.
20. Schwartz JL. *Review and evaluation of smoking cessation methods: United States and Canada, 1978-1985*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1987. NIH Publication No. 87-2940.
21. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
22. Sachs DP, Benowitz NL. Individualizing medical treatment for tobacco dependence [editorial; comment]. *Eur Respir J* 1996; 9:629-31.
23. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-91.
24. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5:S1-28.

COMPONENTE 3: CONDUTA NA DPOC ESTÁVEL

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- A abordagem global para o tratamento da DPOC estável deve ser caracterizada por um avanço gradual do tratamento, dependendo da gravidade da doença.
- Educar os pacientes sobre a DPOC pode atuar no sentido de melhorar não só habilidades específicas, mas também a condição de se lidar com a doença e a qualidade de vida. A educação é eficaz para se alcançar certos objetivos, incluindo a cessação do tabagismo (**Evidência A**).
- Nenhuma das medicações existentes para a DPOC se mostrou capaz de modificar o declínio a longo prazo na função pulmonar, que é a característica fundamental da doença (**Evidência A**). No entanto, o tratamento farmacológico para a DPOC é utilizado para reduzir os sintomas e/ou as complicações.
- As medicações broncodilatadoras são fundamentais para o tratamento sintomático da DPOC (**Evidência A**). Elas são prescritas com base na necessidade ou de forma regular, a fim de prevenirem ou reduzirem sintomas.
- Os principais tratamentos broncodilatadores são os beta₂ agonistas, os anticolinérgicos e a teofilina, isolados ou em combinação (**Evidência A**).
- O tratamento regular com corticóides inalados deve ser prescrito apenas para pacientes portadores de DPOC sintomática, com resposta espirométrica documentada ao uso de corticóide, ou para aqueles com VEF₁ < 50% do previsto e repetidas exacerbações, necessitando de tratamento com antibióticos e/ou corticóides orais (**Evidência B**).
- O tratamento crônico com corticóides sistêmicos deve ser evitado devido a uma relação risco-benefício desfavorável (**Evidência A**).
- Todos os pacientes com DPOC se beneficiam de programas de treinamento físico, melhorando a tolerância aos exercícios e os sintomas de dispnéia e fadiga (**Evidência A**).
- A administração de oxigênio a longo prazo (> 15 horas por dia) a pacientes com insuficiência respiratória crônica tem se mostrado efetiva no aumento da sobrevida dos mesmos (**Evidência A**).

INTRODUÇÃO

A abordagem global para a conduta na DPOC estável deve ser caracterizada por um avanço gradual no tratamento, dependendo da gravidade da doença. A abordagem regressiva utilizada no tratamento crônico da asma não é aplicável à DPOC, uma vez que esta é, geralmente, estável e, muito frequentemente, progressiva. A conduta na DPOC envolve vários objetivos (ver *Capítulo 5, Introdução*) que devem ser atingidos com o mínimo de efeitos colaterais provenientes do tratamento. Ela é baseada em uma avaliação individualizada da gravidade da doença (**Figura 5-3-1**) e da resposta a várias terapias.

Figura 5-3-1. Fatores que influenciam na gravidade da DPOC

- Gravidade dos sintomas
- Gravidade da limitação do fluxo aéreo
- Frequência e gravidade das exacerbações
- Presença de uma ou mais complicações
- Presença de insuficiência respiratória
- Presença de condições de comorbidade
- Condição de saúde geral
- Número de medicações necessárias na conduta da doença

A classificação da gravidade (**Figura 1-2**) da DPOC estável incorpora uma avaliação individualizada da gravidade da doença e da resposta terapêutica na estratégia de conduta. Essa classificação é uma diretriz que deve ajudar os profissionais de saúde a tomarem decisões sobre a conduta na DPOC em cada paciente. O tratamento depende do nível educacional do paciente e da sua disposição para aplicar o tratamento recomendado, das condições locais e culturais e da disponibilidade das medicações.

EDUCAÇÃO

Embora a educação do paciente seja, geralmente, considerada um componente essencial no tratamento de qualquer doença crônica, o papel da educação na DPOC tem sido pouco estudado. Pode ser difícil avaliar o valor da educação na DPOC devido ao período relativamente longo necessário para se atingir avanços nas medidas objetivas da função pulmonar.

Estudos que têm sido realizados indicam que a educação do paciente não melhora por si só o desempenho físico ou a função pulmonar¹⁻⁴ (**Evidência B**), mas pode atuar no sentido de melhorar as aptidões, a habilidade de se lidar com a doença e a qualidade de vida⁵. Esses resultados não são tradicionalmente medidos em estudos clínicos, mas podem ser mais importantes na DPOC onde mesmo as intervenções farmacológicas, geralmente, conferem apenas um pequeno benefício em termos de função pulmonar.

A educação do paciente levando em consideração a cessação do tabagismo possui a maior capacidade de influenciar a história natural da DPOC. A avaliação do componente de cessação do tabagismo em um estudo multicêntrico a longo prazo indica que se houver uma dedicação de recursos efetivos e tempo à cessação do tabagismo, 25% das taxas de abstinência a longo prazo podem ser mantidas⁶ (**Evidência A**). A educação também melhora a resposta do paciente às exacerbações^{7,8} (**Evidência B**). As discussões sobre o final de vida podem levar ao entendimento de diretrizes avançadas e a decisões terapêuticas efetivas no final da vida⁹ (**Evidência B**).

Idealmente, as mensagens educacionais devem ser incorporadas em todos os aspectos do tratamento da DPOC e podem ocorrer em vários locais: nas consultas com médicos ou outros profissionais de saúde, nos programas de tratamento domiciliar ou externo e nos amplos programas de reabilitação pulmonar.

Metas e estratégias educacionais

É vital para os pacientes portadores de DPOC a compreensão da natureza de sua doença, dos fatores de risco para progressão e o papel deles e dos profissionais de saúde para que se consiga chegar a uma conduta e a resultados de saúde ideais. A educação deve ser adaptada às necessidades e ao ambiente de cada paciente, interativa, direcionada para a melhoria da qualidade de vida, simples de se seguir, prática e apropriada para as habilidades intelectuais e sociais do paciente e dos responsáveis pelo tratamento.

Na conduta da DPOC, a comunicação franca entre o paciente e o médico é essencial. Além de serem empáticos, atenciosos e comunicativos, os profissionais de saúde devem estar atentos quanto aos medos e apreensões dos pacientes, se concentrar nas metas educacionais, adequar os regimes de tratamento a cada paciente de uma maneira individualizada, antecipar o efeito do declínio da função pulmonar e otimizar as aptidões práticas dos pacientes.

Várias estratégias específicas de educação apresentaram melhora na adesão do paciente aos regimes de conduta e de medicação. Na DPOC, a adesão não se refere simplesmente ao fato de os pacientes tomarem suas medicações de maneira apropriada. Isso também engloba uma gama de tratamentos não-farmacológicos – ex.: a manutenção de um programa de exercício e o uso de aparelhos, tais como nebulizadores, espaçadores e concentrações de oxigênio apropriadamente.

Componentes de um programa de educação

Os tópicos que parecem ser mais apropriados para um programa de educação incluem: a cessação do tabagismo; informações básicas sobre a DPOC e fisiopatologia da doença; a abordagem geral à

terapia e aos aspectos específicos de tratamento médico; aptidões para auto-conduta; estratégias que ajudem a minimizar a dispnéia; aconselhamento sobre quando procurar ajuda; auto-conduta e tomada de decisões durante as exacerbações; questões sobre o final da vida (**Figura 5-3-2**). A educação deve ser parte das consultas com profissionais de saúde, começando no momento da primeira avaliação para a DPOC e dando prosseguimento a cada visita de acompanhamento. A intensidade e o conteúdo dessas mensagens educacionais devem variar de acordo com a gravidade da doença do paciente. Na prática, um paciente freqüentemente faz uma série de perguntas ao médico (**Figura 5-3-3**). É importante responder essas perguntas completa e claramente, pois isso pode ajudar a tornar o tratamento mais efetivo.

Figura 5-3-2. Tópicos para educação do paciente
<p><i>1. Estádio 0: Sob risco</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informações e aconselhamento sobre redução dos fatores de risco <p><i>2. Estádio I: DPOC Leve à Estádio II: DPOC Moderada</i> Além dos tópicos citados acima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informações sobre a natureza da DPOC • Instruções sobre como utilizar os inaladores e outros tratamentos • Reconhecimento e tratamento das exacerbações • Estratégias para minimizar a dispnéia <p><i>3. Estádio III: DPOC Grave.</i> Além dos tópicos citados acima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informações sobre complicações • Informações sobre tratamento com oxigênio • Diretrizes avançadas e decisões sobre o final da vida

Existem vários tipos diferentes de programas educacionais, variando desde a simples distribuição de materiais impressos até sessões educativas com o objetivo de veicularem informações sobre DPOC e seminários projetados para treinarem os pacientes em habilidades específicas (ex.: auto-conduta, monitorização do pico do fluxo expiratório).

Embora os materiais impressos possam ser um suplemento útil para outras mensagens educacionais, a disseminação passiva desses materiais por si só não melhora as habilidades ou os resultados de saúde. A educação é mais efetiva quando é interativa e conduzida em pequenos seminários⁴ (**Evidência B**) cujo objetivo é aumentar o conhecimento e melhorar as habilidades. Abordagens comportamentais, tais como a terapia cognitiva e a modificação comportamental levam a habilidades de auto-conduta mais efetivas e à manutenção de programas de exercício.

Figura 5.3.3: Exemplos de perguntas de pacientes
<ul style="list-style-type: none"> • O que é a DPOC? • O que causa a DPOC? • De que forma ela vai me afetar? • Ela pode ser tratada? • O que vai acontecer se a minha doença piorar? • O que vai acontecer se eu precisar ser hospitalizado? • Como é que eu vou saber que eu preciso de oxigênio em casa? • E se eu não quiser ser colocado na terapia intensiva

Custo-efetividade dos programas educacionais para pacientes portadores de DPOC

O custo-efetividade dos programas educacionais para pacientes portadores de DPOC é altamente dependente dos fatores locais que influenciam o custo do acesso aos serviços médicos que variarão

significativamente entre países. Em uma análise de custo-benefício da educação fornecida aos pacientes hospitalizados portadores de DPOC¹⁰, um pacote de informações resultou em um maior conhecimento sobre a DPOC e um uso reduzido dos serviços de saúde, incluindo reduções de readmissões hospitalares e consultas a clínicos gerais. O pacote educacional envolveu treinamento de pacientes a fim de aumentar o conhecimento sobre a DPOC, o uso de medicações, as precauções quanto às exacerbações e à técnica de monitorização do pico do fluxo expiratório. Contudo, esse estudo foi realizado em um grupo heterogêneo de pacientes – 65% eram fumantes e 88% eram considerados portadores de um componente asmático na sua doença – e essas descobertas podem não ser válidas no caso de uma população portadora de DPOC “pura”.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Revisão das medicações

A terapia farmacológica é utilizada para prevenir e controlar os sintomas, reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações, melhorar a condição de saúde e aumentar a tolerância ao exercício. Foi demonstrado que nenhuma das medicações existentes para a DPOC modifica o declínio a longo prazo na função pulmonar, que é a característica fundamental dessa doença^{6,11,12,13} (**Evidência A**). Contudo, isso não deve impedir esforços para usar as medicações a fim de controlar os sintomas. Uma vez que a DPOC é, geralmente, progressiva, recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC refletem os seguintes princípios gerais:

- Deve haver uma progressão gradual no tratamento, dependendo da gravidade da doença (a abordagem regressiva utilizada no tratamento da asma não é aplicável à DPOC).
- O tratamento regular precisa ser mantido no mesmo nível por períodos longos de tempo, a menos que ocorram significativos efeitos colaterais ou que a doença se agrave.
- A resposta do tratamento de um paciente é variável e deve ser monitorizada de perto e ajustada com frequência.

As medicações estão apresentadas na ordem em que, normalmente, seriam introduzidas no tratamento do paciente, tendo por base o nível de gravidade da doença. Contudo, cada regime de tratamento precisa ser específico para cada paciente, pois a relação entre a gravidade dos sintomas e a gravidade da limitação do fluxo aéreo é influenciada por outros fatores, tais como a frequência e a gravidade das exacerbações, a presença de uma ou mais complicações, a presença de insuficiência respiratória, comorbidades (doença cardiovascular, distúrbios relacionados ao sono, etc.) e a condição geral de saúde.

Broncodilatadores

As medicações que aumentam o VEF₁ ou alteram outras variáveis espirométricas, geralmente por meio da alteração do tônus do músculo liso das vias aéreas são denominadas broncodilatadores¹⁴, uma vez que os aumentos no fluxo expiratório refletem o alargamento das vias aéreas ao invés de alterações no recolhimento elástico pulmonar. Essas drogas melhoram o esvaziamento dos pulmões, tendem a reduzir a hiperinsuflação dinâmica ao repouso e durante o exercício¹⁵ e melhoram o desempenho ao se exercitar. A extensão dessas alterações, especialmente na doença de moderada a grave, não é facilmente previsível a partir da melhora no VEF₁^{116,17}. A broncodilatação regular com drogas que agem principalmente no músculo liso das vias aéreas não modifica o declínio da função na DPOC leve e, por inferência, o prognóstico da doença⁶ (**Evidência B**).

As medicações broncodilatadoras são fundamentais para o tratamento sintomático da DPOC¹⁸⁻²¹ (**Evidência A**). Elas são prescritas com base na necessidade de alívio dos sintomas persistentes e agravantes ou de forma regular para prevenir ou reduzir os sintomas. Os efeitos colaterais da terapia broncodilatadora são farmacologicamente previsíveis e dependentes da dose. Efeitos adversos são menos prováveis e solucionados mais rapidamente com a interrupção do tratamento inalatório do que com a do oral. Contudo, os pacientes com DPOC tendem a ser mais velhos do que os pacientes com asma e apresentam provavelmente mais comorbidades, portanto, o risco de

desenvolverem efeitos colaterais é maior. Um resumo da terapia broncodilatadora na DPOC é fornecido na **Figura 5-3-4**.

Quando o tratamento é administrado por via inalatória, a atenção à oferta efetiva da droga e ao treinamento da técnica inalatória é essencial. Os pacientes portadores de DPOC podem ter mais problemas na coordenação efetiva e achar difícil o uso de um simples inalador dosimetrado (IDM) do que os voluntários saudáveis ou asmáticos mais jovens. É essencial se certificar de que a técnica inalatória esteja correta e confirmar isso a cada visita.

Aparelhos alternativos, espaçadores ou ativados pela respiração, encontram-se disponíveis para a maioria das formulações. Os inaladores de pó podem ser mais convenientes e, possivelmente, podem fornecer uma deposição maior da droga, embora isso não tenha sido estabelecido na DPOC. Em geral, a deposição de partículas tenderá a ser mais central com a limitação fixa do fluxo aéreo e com as taxas de fluxo inspiratório mais baixas na DPOC^{22,23}.

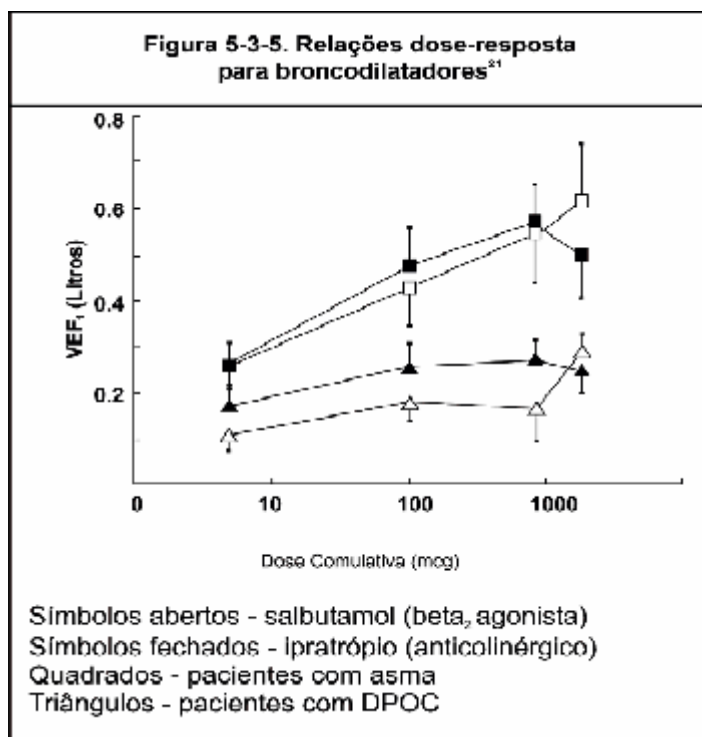
Nebulizadores umidificados não são recomendados para tratamento regular, pois são mais caros e precisam de manutenção apropriada. Uma lista de aparelhos inalatórios atualmente disponíveis é fornecida na página <http://www.goldcopd.com/inhalers/>. A escolha vai depender da disponibilidade, do custo, do médico que faz a prescrição e das aptidões e habilidade do paciente.

Figura 5.3.4: Broncodiladores na DPOC estável

- Medicamentos broncodiladores essenciais para o tratamento de sintomas na DPOC.
- A terapia inalatória é a preferida.
- A escolha entre β_2 -agonista, anticolinérgico, teofilina ou uma terapia combinada depende da disponibilidade e da resposta individual em termos de alívio de sintomas e efeitos colaterais.
- Os broncodiladores são prescritos de acordo com a necessidade ou em bases regulares a fim de prevenir ou reduzir os sintomas.
- Os broncodiladores de ação prolongada são mais convenientes.
- A combinação de broncodiladores pode melhorar a eficácia e diminuir o risco de efeitos colaterais quando comparada com o aumento da dose de um único broncodilatador.

As relações dose-resposta, usando o VEF₁ como resultado, são relativamente similares a de todas as classes de broncodiladores¹⁸⁻²¹. As relações dose-resposta para anticolinérgicos e β_2 -agonistas são mostradas na **Figura 5-3-5**²¹. A toxicidade também é relacionada à dose. O aumento da dose tanto de um β_2 -agonista quanto de um anticolinérgico por uma ordem de magnitude, especialmente quando administrados através de um nebulizador com líquido, parece promover benefício subjetivo nos episódios agudos²⁴ (**Evidência B**), mas não é necessariamente útil na doença estável²⁵ (**Evidência C**).

Os β_2 -agonistas inalados apresentam um início relativamente rápido do efeito broncodilatador, embora esse seja provavelmente mais lento na DPOC do que na asma. Os efeitos broncodiladores dos β_2 -agonistas de curta ação geralmente desaparecem dentro de 4 a 6 horas^{26,27} (**Evidência A**). Os β_2 -agonistas inalados de ação prolongada, tais como o salmeterol e o formoterol, apresentam uma duração do efeito de 12 horas ou mais sem a perda da efetividade durante a noite ou com o uso regular nos pacientes com DPOC²⁸⁻³⁰ (**Evidência A**).



Impresso com permissão da Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. European Respiratory Journal 1991; 4:415-20. Copyright 1991 European Respiratory Society Journals, Ltd.

Figura 5.3.6: Formulações de drogas broncodilatadoras comumente usadas

Drogas ^a	Inalador Dosimetrado mcg) ^b	Nebulizador (mg) ^b	Oral (mg) ^b	Duração do Efeito (h)
β₂ agonista				
Fenoterol	100-200	0.5-2.0	-	4-6
Salbutamol (albuterol) ^c	100-200	2.5-5.0	4	4-6
Terbutalino	250-500	5-10	5	4-6
Formoterol	12-24		-	12+
Salmeterol	50-100		-	12+
Anticolinérgicos				
Brometo de Ipratrópio	40-80	0.25-0.5	-	6-8
Brometo de Oxitrópio	200		-	7-9
Metilxantinas^d				
Aminofilina (SR)	-	-	225-450	Variável, até 24
Teofilina (SR)	-	-	100-400	Variável, até 24

a: Nem todos os produtos estão disponíveis em todos os países.

b: Dosagens: os beta₂ agonistas se referem à dosagem média dada até 4 vezes ao dia para preparados de curta ação e 2 vezes para os de ação prolongada; os anticolinérgicos são geralmente dados 3-4 vezes ao dia

c: O nome em parênteses se refere ao termo genérico norte-americano.

d: As metilxantinas requerem titulação da dosagem dependendo dos efeitos colaterais e dos níveis plasmáticos de teofilina (vide texto).

Todas as categorias de broncodilatadores apresentaram aumento na capacidade de exercício na DPOC, sem necessariamente produzirem mudanças significativas em VEF,^{25,31,32} (**Evidência A**). O tratamento regular com broncodilatadores de curta ação é mais barato, porém menos conveniente do que o tratamento com broncodilatadores de ação prolongada. Em duas doses diárias de 50 mcg, mas não em duas doses diárias de 100 mcg³³ (**Evidência B**), o salmeterol beta₂ agonista inalado de ação prolongada apresentou melhora significativa na condição da saúde. Dados similares para beta₂ agonistas de curta ação não se encontram disponíveis. O uso de ipratrópio inalado (um anticolinérgico) quatro vezes ao dia também melhora a condição de saúde³⁴ (**Evidência B**). A teofilina é efetiva na DPOC, mas, devido à sua toxicidade potencial, os broncodilatadores inalados são preferidos quando disponíveis. Todos os estudos que mostraram a efetividade da teofilina na DPOC foram realizados com preparações de liberação lenta. As classes de drogas broncodilatadoras comumente usadas no tratamento da DPOC, beta₂ agonistas, anticolinérgicos e metilxantinas, estão apresentadas na **Figura 5-3-6**. A escolha depende da disponibilidade da medicação e da resposta do paciente.

β₂-agonistas. A ação principal dos β₂-agonistas é relaxar o músculo liso das vias aéreas por meio da estimulação dos receptores β₂-adrenérgicos, o que aumenta o AMP cíclico e produz antagonismo funcional à broncoconstrição. A terapia oral é mais lenta no início e apresenta mais efeitos colaterais que o tratamento inalado³⁵ (**Evidência A**).

Efeitos adversos. A estimulação dos receptores β₂ pode provocar taquicardia sinusal no repouso e tem o poder de precipitar distúrbios do ritmo cardíaco em pacientes muito susceptíveis, embora isso pareça ser um evento extremamente raro com a terapia inalatória. O tremor exagerado é incômodo em alguns pacientes de idade mais avançada tratados com dosagens mais elevadas de β₂-agonistas, não importando a via de administração, e isso limita a dosagem que pode ser tolerada. Embora a hipocalcemia possa ocorrer, especialmente quando o tratamento está associado aos diuréticos tiazídicos³⁶ e o consumo de oxigênio pode ser maior sob condições de repouso³⁷, esses efeitos metabólicos apresentam taquifilaxia diferentemente das ações broncodilatadoras. Quedas leves na PaO₂ ocorre após a administração tanto de β₂-agonistas de curta ação quanto de ação prolongada³⁸, mas a importância clínica dessas alterações é duvidosa. Apesar das preocupações levantadas alguns anos atrás, um estudo complementar detalhado não encontrou associação entre o uso de β₂-agonista e uma perda acelerada da função pulmonar ou uma mortalidade aumentada na DPOC.

Anticolinérgicos. O efeito mais importante das medicações anticolinérgicas em pacientes com DPOC parece ser o bloqueio do efeito da acetilcolina sobre os receptores M3. As drogas atuais também bloqueiam os receptores M2 e modificam a transmissão na junção pré-ganglionar, embora esses efeitos pareçam ser menos importantes na DPOC³⁹.

O efeito broncodilatador dos anticolinérgicos inalados de curta ação dura mais que o efeito dos β₂-agonistas de curta ação geralmente com aparecimento de certo efeito broncodilatador até 8 horas após a administração²⁶ (**Evidência A**).

Efeitos adversos. As drogas anticolinérgicas, tais como o brometo de ipratrópio, são pouco absorvidas, o que limita os incômodos efeitos sistêmicos observados com a atropina. O uso extensivo dessa classe de agentes inalados em um amplo conjunto de dosagens e ambientes clínicos têm os mostrados muito seguros. Embora sintomas prostáticos ocasionais tenham sido relatados, não existem dados que comprovem uma verdadeira relação de causa. Um gosto amargo, de metal, é relatado por alguns pacientes que fazem uso do ipratrópio.

O uso de soluções nebulizadoras umidificadas com uma máscara facial tem sido relatado como precipitador de glaucoma agudo, provavelmente através de um efeito direto da solução em contato com os olhos. A limpeza mucociliar não é afetada por essas drogas e não há aumento das taxas de infecções respiratórias.

Metilxantinas. A controvérsia permanece quanto aos efeitos exatos dos derivados xantínicos. Eles podem atuar como inibidores não-seletivos da fosfodiesterase, mas também demonstraram ter uma

gama de ações não-broncodilatadoras, cuja importância é discutível^{31,40-44}. Não há dados sobre a duração da ação das preparações xantínicas convencionais ou, até mesmo, de liberação lenta na DPOC. Alterações na função muscular inspiratória têm sido relatadas em pacientes tratados com teofilina⁴⁰, mas não está claro se isso reflete alterações nos volumes pulmonares dinâmicos ou um efeito principal no músculo (**Evidência B**). Todos os estudos que têm demonstrado a eficácia da teofilina na DPOC foram realizados com preparações de liberação lenta. A teofilina é efetiva na DPOC, mas devido à sua toxicidade potencial os broncodilatadores inalados são preferidos quando disponíveis.

Efeitos adversos. A toxicidade está relacionada à dose, um problema particular com os derivados xantínicos, pois sua janela terapêutica é pequena e a maioria dos benefícios ocorre somente quando dosagens quase tóxicas são administradas^{42,43} (**Evidência A**). As metilxantinas são inibidores não-específicos de todos os subgrupos da enzima fosfodiesterase, que explica seu amplo espectro de efeitos tóxicos. Os problemas incluem o desenvolvimento de arritmias ventriculares e atriais (que podem ser fatais) e as convulsões do tipo grande mal (que podem ocorrer independentemente da história epilética anterior). Os efeitos colaterais mais comuns e menos dramáticos incluem dores de cabeça, insônia, náusea e azia e podem ocorrer dentro do espectro terapêutico da teofilina sérica. Ao contrário de outras classes broncodilatadoras, os derivados xantínicos podem envolver um risco de superdosagem (tanto intencional quanto acidental).

A teofilina, a metilxantina mais comumente utilizada, é metabolizada pelas oxidases de função mista do citocromo P450. A depuração da droga diminui com a idade. Muitas outras variáveis e drogas fisiológicas modificam o metabolismo da teofilina; algumas das interações potencialmente importantes encontram-se listadas na **Figura 5-3-7**.

Terapia de combinação. A combinação das drogas com diferentes mecanismos e durações de ação pode aumentar o grau de broncodilatação para efeitos colaterais equivalentes ou menores. Uma combinação de um beta₂ agonista de curta ação e a droga anticolinérgica ipratrópio na DPOC estável produz avanços maiores e mais sustentáveis no VEF₁ do que quando essas drogas são utilizadas isoladamente e não produz evidência de taquifilaxias durante 90 dias de tratamento^{26,45,46} (**Evidência A**).

Figura 5-3-7. Drogas e variáveis fisiológicas que afetam o metabolismo da teofilina na DPOC	
<p>Aumentado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consumo de tabaco • Drogas anticonvulsivas • Rifampicina • Álcool 	<p>Diminuído</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade avançada • Hipoxemia arterial (PaO₂ < 6,0 kPa, 45 mm Hg) • Acidose respiratória • Insuficiência cardíaca congestiva • Cirrose hepática • Eritromicina • Antibióticos quinolônicos • Cimetidina (e não ranitidina) • Infecções virais • Remédios à base de ervas (Erva de St. John)

A combinação de um beta₂ agonista, um anticolinérgico e/ou teofilina pode produzir melhorias adicionais na função pulmonar^{26,28,44,47} e na condição de saúde^{26,28,42,48}. O aumento do número de drogas geralmente eleva os custos e um benefício equivalente pode ocorrer ao se aumentar a dosagem de um broncodilatador quando os efeitos colaterais não são um fator limitante. Avaliações detalhadas dessa abordagem não foram realizadas.

A terapia broncodilatadora segundo a gravidade da doença. A **Figura 5-3-8** fornece um resumo do tratamento com broncodilatador e outros a cada estágio da DPOC. Para os pacientes com poucos sintomas ou sintomas intermitentes (*Estádio I: DPOC Leve*), a terapia inalatória de curta ação como necessária para controlar a dispnéia ou os espasmos de tosse é suficiente. Caso não haja

broncodilatadores inalatórios disponíveis, deve-se pensar sobre o tratamento regular com a teofilina de liberação lenta.

Os beta₂-agonistas e os anticolinérgicos administrados via inalação apresentam, geralmente, a mesma eficácia⁴⁹, com alguns estudos sugerindo que os últimos têm uma maior probabilidade de serem efetivos em um dado ambiente clínico⁷ (**Evidência A**). Reflexões sobre o custo e os possíveis efeitos colaterais vão determinar a escolha da droga para monoterapia, mas para pacientes no *Estádio I: DPOC Leve* ou no *Estádio II: DPOC Moderada* o tratamento com base nas necessidades com ambas as drogas é um primeiro passo sensato. O fracasso de uma dessas classes de broncodilatadores no controle dos sintomas deve incentivar uma experiência com a outra classe e caso os sintomas permaneçam incômodos, o tratamento regular com uma combinação das drogas é apropriado. Uma revisão *post-hoc* sugeriu que os dias de hospitalização são reduzidos para os pacientes cujos regimes de tratamento contenham um anticolinérgico inalado⁵⁰ (**Evidência C**), mas essa questão requer um estudo prospectivo, pois isso seria de uma considerável importância econômica, caso confirmado. Alterações objetivas na espirometria, mas observados em uma só ocasião, são uma diretriz insatisfatória para o benefício subjetivo de longa duração proveniente do tratamento broncodilatador. Estudos empíricos de tratamentos, mais do que a avaliação laboratorial da resposta broncodilatadora, devem ser utilizados para determinação da possível continuação do tratamento.

Pacientes do *Estádio II: DPOC Moderada* ao *Estádio III: DPOC Grave* que se encontram sob terapia regular com broncodilatador de curta ação ou de ação prolongada também podem utilizar um broncodilatador de curta ação conforme a necessidade.

Para pacientes que continuam altamente sintomáticos, pode-se tentar introduzir a teofilina oral de liberação lenta, mas ela deve ser dosada por titulação em comparação com os níveis de teofilina plasmáticos diretamente medidos a fim de se reduzir o risco de sérios efeitos colaterais e de se obter o benefício máximo. Alguns pacientes podem precisar de tratamento regular com broncodilatadores nebulizados em alta dosagem⁵¹, especialmente se tiverem experimentado benefício subjetivo proveniente desse tratamento durante uma exacerbação. Não existe uma evidência científica clara para essa abordagem, mas uma opção é examinar a melhora do registro do pico do fluxo expiratório diário médio durante 2 semanas de tratamento em casa e continuar com a terapia nebulizadora caso ocorra uma alteração significativa. Em geral, a terapia nebulizadora não é apropriada para um paciente estável, a menos que ela tenha se mostrado melhor do que a terapia de dosagem convencional.

Corticóides

Os efeitos dos corticóides orais e inalados na DPOC são muito menos dramáticos do que na asma e sua atuação na conduta da DPOC estável limita-se a indicações muito específicas. O uso de corticóides para o tratamento das exacerbações é descrito no *Componente 4: Conduta nas exacerbações*.

Corticóides orais – curto-prazo. Muitas diretrizes existentes para a DPOC recomendam o uso por um período curto (duas semanas) de corticóides orais a fim de se identificar os pacientes portadores de DPOC que podem se beneficiar de um tratamento a longo prazo com corticóides orais ou inalados. Essa recomendação é baseada na evidência⁵² de que os efeitos do uso a curto prazo prevêm os efeitos do uso a longo prazo de corticóides orais sobre o VEF₁ e a evidência de que os pacientes asmáticos com limitação do fluxo aéreo podem não responder, de maneira intensa, ao broncodilatador inalado, mas realmente apresentam significativa broncodilatação após o uso de corticóides orais por curto prazo.

Existe, contudo, uma evidência crescente de que o uso de corticóides orais por um curto período de tempo é um indicador insatisfatório da resposta a longo prazo aos corticóides inalados na DPOC^{13,53}. Por essa razão, parece haver evidência insuficiente para se recomendar um estudo terapêutico com os corticóides orais em pacientes no *Estádio II: DPOC Moderada* ou no *Estádio III: DPOC Grave* e com pouca resposta a um broncodilatador inalado.

Corticóides orais – longo prazo. Dois estudos retrospectivos^{54,55} analisaram os efeitos do tratamento com corticóides orais sobre as alterações a longo prazo do VEF₁ em populações clínicas de pacientes com DPOC de moderada a grave. A natureza retrospectiva desses estudos, a falta de um verdadeiro grupo de controle e a definição imprecisa da DPOC são justificativas para uma cautelosa interpretação dos dados e das conclusões.

Um efeito colateral do tratamento a longo prazo com corticóides sistêmicos é a miopatia esteróide⁵⁶⁻⁵⁸, que contribui para o enfraquecimento do músculo, redução da funcionalidade e insuficiência respiratória em sujeitos com DPOC avançada. Tendo em vista a conhecida toxicidade do tratamento a longo prazo com corticóides orais, não é surpreendente o fato de que nenhum estudo prospectivo tenha sido realizado sobre os efeitos a longo prazo dessas drogas na DPOC.

Portanto, baseado na falta de evidência de benefícios e em um extenso número de evidências dos efeitos colaterais, o tratamento a longo prazo com corticóides orais não é recomendado na DPOC (**Evidência A**).

Corticóides inalados. Muitos estudos têm abordado o efeito a curto prazo dos corticóides inalados sobre os parâmetros de função pulmonar na DPOC. Enquanto alguns estudos têm demonstrado uma melhora significativa, outros não⁵⁹⁻⁷². Os principais problemas com a maioria dos estudos são o pequeno número de sujeitos e a curta duração do tratamento. Contudo, dados provenientes de quatro grandes estudos sobre os efeitos a longo prazo dos corticóides inalados na DPOC (Cidade de Copenhagen¹², EUROSCOP¹¹, ISOLDE¹³, Estudo da Saúde Pulmonar II⁷³) fornecem evidência de que o tratamento regular com corticóides inalados é apropriado apenas para pacientes portadores de DPOC sintomática com uma resposta espirométrica documentada aos corticóides inalados (ver Componente 1) ou para aqueles com VEF₁ < 50% do previsto (*Estádio IIB: DPOC Moderada e Estádio III: DPOC Grave*) e com exacerbações repetidas que precisem de tratamento com antibióticos ou corticóides orais (**Evidência B**).

Tabela 8 : Terapêutica em cada estágio da DPOC		
<i>Deve ser ensinado aos pacientes como e quando utilizarem os seus tratamentos e devem ser revistos os tratamentos prescritos para outras condições. Agentes beta-bloqueadores (incluindo colírios) devem ser evitados.</i>		
Estádio	Características	Tratamento recomendado
TODOS		<ul style="list-style-type: none"> • Esforço para evitar o(s) fator(es) de risco • Vacinação contra a gripe
Estádio 0: em risco	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas crônicos (tosse, expectoração) • Exposição ao(s) fator(es) de risco • Espirometria normal 	
Estádio I: DPOC leve	<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁/CVF < 70% • VEF₁ ≥ 80% do previsto • Com ou sem sintomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatador de curta ação quando necessário
Estádio II: DPOC moderada	II A: <ul style="list-style-type: none"> • VEF₁/CVF < 70% • 50% ≤ VEF₁ < 80% do previsto • Com ou sem sintomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento regular com um ou mais broncodilatadores • Reabilitação <ul style="list-style-type: none"> • Corticóides inalados se ocorrer resposta significativa da função pulmonar

	II B: <ul style="list-style-type: none"> • $VEF_1/CVF < 70\%$ • $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto • Com ou sem sintomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento regular com um ou mais broncodilatadores • Reabilitação 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticóides inalados se ocorrer resposta significativa da função pulmonar ou em caso de exacerbações repetidas
Estádio III: DPOC grave	<ul style="list-style-type: none"> • $VEF_1/CVF < 70\%$ • $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou presença de insuficiência respiratória ou falência ventricular direita. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento regular com um ou mais broncodilatadores • Corticóides inalados se ocorrer resposta significativa da função pulmonar ou em caso de exacerbações repetidas • Tratamento de complicações • Reabilitação • Oxigenoterapia de longo prazo em caso de insuficiência respiratória • Considere a possibilidade de tratamentos cirúrgicos 	

As relações de dose-resposta e a segurança a longo prazo dos corticóides inalados na DPOC não são conhecidas. Apenas dosagens de moderada a alta têm sido utilizadas em estudos clínicos de longo prazo. Dois estudos mostraram uma maior incidência de equimose cutânea em uma pequena porcentagem de pacientes portadores de DPOC^{11,13}. Um estudo a longo prazo não mostrou qualquer efeito da budesonida sobre a densidade óssea e o índice de fratura¹¹, ao passo que um outro estudo mostrou que o tratamento com acetato de triancinolona foi associado a uma redução na densidade óssea⁷³. A efetividade e os efeitos colaterais dos corticóides inalados na asma são dependentes da dose e do tipo de corticóide⁷⁴. Esse padrão também pode ser esperado na DPOC e precisa de documentação nessa população de pacientes. O tratamento com corticóides inalados pode ser recomendado para pacientes com uma DPOC mais avançada e com exacerbações recorrentes, conforme descrito no *Componente 4: Conduta nas exacerbações*.

Outros tratamentos farmacológicos

Vacinas: As vacinas contra gripe podem reduzir em 50% as doenças graves e a morte em pacientes com DPOC⁷⁵ (**Evidência A**). As vacinas contendo vírus inativos vivos ou mortos são recomendadas⁷⁶, pois elas são mais efetivas em pacientes de idade mais avançada com DPOC⁷⁷. As cepas são ajustadas a cada ano, visando uma efetividade apropriada e devem ser aplicadas uma vez (no outono) ou duas vezes (no outono e no inverno) a cada ano. Uma vacina pneumocócica contendo 23 sorotipos virulentos foi utilizada, porém não há dados suficientes para justificarem o seu uso generalizado em pacientes com DPOC⁷⁸⁻⁸⁰ (**Evidência B**).

Terapia de aumento da alfa-1 antitripsina: Pacientes jovens com grave deficiência hereditária de alfa-1 antitripsina e enfisema estabelecido podem ser candidatos a uma terapia de aumento da alfa-1 antitripsina. Contudo, essa terapia é muito cara, não se encontra disponível em muitos países e não é recomendada para a DPOC que não estiver relacionada à deficiência de alfa-1 antitripsina (**Evidência C**).

Antibióticos. Vários estudos controlados em larga escala⁸¹⁻⁸³ demonstraram que o uso contínuo e profilático de antibióticos não tem efeito sobre a frequência das exacerbações na DPOC. Um outro estudo examinou a efetividade das quimioprofilaxias do inverno durante um período de 5 anos e concluiu que não houve benefício⁸⁴. Portanto, com base na presente evidência, o uso de antibióticos, exceto para o tratamento de exacerbações infecciosas e de outras infecções bacterianas, não é recomendado^{85,86} (**Evidência A**).

Agentes mucolíticos–mucocinéticos, mucorreguladores (ambroxol, erdoesteína, carbocisteína, glicerol iodinado). O uso regular de mucolíticos na DPOC foi avaliado em vários estudos a longo prazo com resultados controversos⁸⁷⁻⁸⁹. A maioria não demonstrou efeitos dos mucolíticos sobre a função pulmonar ou sobre os sintomas, embora alguns tenham relatado uma redução na frequência das exacerbações. De um estudo de revisão colaborativo com o Grupo Cochrane foi realizada uma meta-análise, com os dados disponíveis, incluindo os dados de vários resumos⁹⁰. Foi detectada uma redução estatisticamente significativa no número de episódios de bronquite crônica em pacientes tratados com mucolíticos quando comparados àqueles recebendo placebo. Contudo, esses dados não são fáceis de se interpretar, uma vez que o acompanhamento variava entre 2 a 6 meses e todos os pacientes apresentavam um $VEF_1 > 50\%$ do previsto. Embora alguns pacientes com expectoração viscosa possam se beneficiar dos mucolíticos^{91,92}, os benefícios globais parecem ser muito pequenos. No entanto, o uso generalizado desses agentes não pode ser recomendado com base na evidência atual (**Evidência D**).

Agentes antioxidantes: Os antioxidantes, em particular a N-acetilcisteína, apresentaram redução na frequência das exacerbações e podem ser úteis no tratamento de pacientes com exacerbações recorrentes⁹³⁻⁹⁶ (**Evidência B**). Contudo, antes que seu uso rotineiro possa ser recomendado, os resultados dos ensaios em andamento terão de ser cuidadosamente avaliados.

Imunorreguladores (imunoestimuladores, imunomoduladores): Um estudo utilizando um imunoestimulador na DPOC apresentou uma diminuição na gravidade (embora não na frequência) das exacerbações⁹⁷, mas esses resultados não foram duplicados. Portanto, o uso regular dessa terapia não pode ser recomendado com base na evidência atual⁹⁸ (**Evidência B**).

Antitussígenos: A tosse, embora algumas vezes seja um sintoma incômodo na DPOC, possui uma significativa função protetora⁹⁹. Portanto, o uso regular de antitussígenos é contra-indicado na DPOC estável (**Evidência D**).

Vasodiladores. A crença de que a hipertensão pulmonar na DPOC está associada a um prognóstico mais insatisfatório tem instigado muitas tentativas de redução da pós-carga ventricular direita, de aumento do débito cardíaco e de melhora da oferta de oxigênio e da oxigenação tissular. Muitos agentes têm sido avaliados, incluindo o óxido nítrico inalado, porém os resultados têm sido consistentemente desapontadores. Em pacientes com DPOC, nos quais a hipoxemia é causada principalmente pelo desequilíbrio ventilação-perfusão mais do que pelo shunt intrapulmonar aumentado (como no edema pulmonar não-cardiogênico), o óxido nítrico inalado pode piorar a troca gasosa devido à regulagem hipóxica alterada do equilíbrio ventilação-perfusão^{100,101}. Portanto, com base na evidência disponível, o óxido nítrico é contra-indicado na DPOC estável.

Estimulantes respiratórios. O bismesilato de almitrina, um estimulante quimioreceptor periférico relativamente específico que aumenta a ventilação com qualquer nível de CO_2 sob condições hipoxêmicas, tem sido estudado tanto na insuficiência respiratória estável quanto nas exacerbações. Ele melhora as relações ventilação-perfusão, modificando a resposta vasoconstritora hipóxica. Foi demonstrado que a almitrina oral melhora a oxigenação, mas em menor grau do que baixas doses de O_2 inspirado. Não existe evidência de que a almitrina melhore a qualidade de vida ou aumente a sobrevivência e, em extensos estudos clínicos ela foi associada a vários efeitos colaterais significativos, em especial, à neuropatia periférica¹⁰²⁻¹⁰⁴. Portanto, com base na presente evidência, a almitrina não é recomendada para uso regular em pacientes com DPOC estável (**Evidência B**). O uso de doxapram, um estimulante respiratório não-específico disponível como uma formulação intravenosa, não é recomendado na DPOC estável (**Evidência D**).

Narcóticos (morfina): Os narcóticos são contra-indicados na DPOC devido aos seus efeitos respiratórios depressivos e ao seu poder de agravar a hipercapnia. Estudos clínicos sugerem que a morfina, usada para controlar a dispnéia, pode ter sérios efeitos adversos e seus benefícios podem estar limitados a alguns indivíduos sensíveis¹⁴¹⁻¹⁴⁵. A codeína e outros analgésicos narcóticos também devem ser evitados.

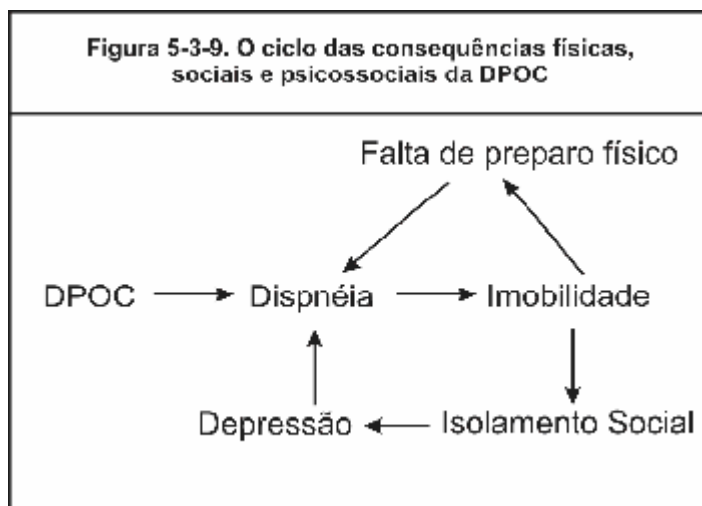
Outros: Os modificadores nedocromil, leucotrieno ou outros métodos alternativos de cura (ex.: medicina natural, acupuntura, homeopatia) não foram testados de maneira adequada em pacientes com DPOC e, portanto, não podem ser recomendados nesse momento.

TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO

Reabilitação

As principais metas da reabilitação pulmonar são reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a participação física e emocional em atividades diárias. Para atingir tais metas, a reabilitação pulmonar envolve uma gama de problemas não-pulmonares que podem não ser adequadamente direcionados pela terapia médica para a DPOC. Tais problemas, que afetam especialmente pacientes no *Estádio II: DPOC Moderada* e no *Estádio III: DPOC Grave*, incluem falta de condicionamento físico, relativo isolamento social, estados de humor alterados (especialmente depressão), desgaste muscular e perda de peso. Esses problemas apresentam relações complexas e a melhora em qualquer um desses processos interligados pode interromper o “ciclo vicioso” na DPOC de modo que os ganhos positivos ocorram em todos os aspectos da doença (**Figura 5-3-9**).

A reabilitação pulmonar tem sido cuidadosamente avaliada em muitos estudos clínicos; os vários benefícios encontram-se resumidos na **Figura 5-3-10**^{5,110-120}.



Seleção do paciente e planejamento do programa. Embora seja necessário obter mais informações acerca dos critérios para seleção de pacientes para os programas de reabilitação pulmonar, os pacientes portadores de DPOC em todos os estádios da doença parecem se beneficiar de programas de treinamento físico, apresentando melhoras com relação a tolerância aos exercícios e quanto aos sintomas de dispnéia e fadiga¹²¹ (**Evidência A**). Dados sugerem que esses benefícios podem ser sustentados mesmo após um único programa de reabilitação pulmonar¹²²⁻¹²⁴. O benefício se extingue progressivamente quando o programa de reabilitação termina, mas se o treinamento físico for mantido em casa, a condição de saúde do paciente se mantém acima dos níveis de pré-reabilitação (**Evidência B**). Até o presente momento, não há qualquer consenso sobre a possibilidade de os cursos repetidos de reabilitação permitirem que os pacientes mantenham os benefícios ganhos durante o curso inicial.

Figura 5.3.10: Benefícios da reabilitação pulmonar na DPOC

- Melhora a capacidade de exercício (**Evidência A**).
- Reduz a intensidade percebida de falta de ar (**Evidência A**).
- Pode melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (**Evidência A**).
- Reduz o número de hospitalizações e de dias no hospital (**Evidência A**).
- Reduz a ansiedade e a depressão associadas à DPOC (**Evidência A**).
- O treinamento da força e da resistência dos músculos superiores melhora a função do braço (**Evidência B**).
- Os benefícios se estendem muito além do período imediato de treinamento (**Evidência B**).
- Melhora a sobrevida (**Evidência B**).
- O treinamento dos músculos respiratórios é benéfico, especialmente quando combinado com o treinamento físico geral (**Evidência C**).
- A intervenção psicossocial é útil (**Evidência C**).

Idealmente, a reabilitação pulmonar deve envolver vários tipos de profissionais de saúde. Benefícios significativos também podem ocorrer com uma equipe mais limitada, contanto que os profissionais se dediquem e estejam cientes das necessidades de cada paciente. Os benefícios foram relatados como sendo provenientes de programas de reabilitação conduzidos em pacientes hospitalizados ou não e em ambientes domiciliares^{114,115,125}. Considerações acerca do custo e da disponibilidade determinam, na maioria das vezes, a escolha do local. Os componentes educacionais e do treinamento físico da reabilitação são, em geral, conduzidos em grupos compostos de 6 a 8 indivíduos por aula normalmente (**Evidência D**).

Os seguintes tópicos resumem o conhecimento atual sobre considerações importantes na escolha de pacientes:

Condição funcional: benefícios têm sido observados em pacientes com uma série de incapacidades, embora aqueles que são rebeldes parecem provavelmente não responder até mesmo aos programas de visita domiciliar¹²⁶ (**Evidência A**).

Gravidade da dispnéia: A estratificação por meio da intensidade da falta de ar, utilizando um questionário do Conselho de Pesquisa Médica (MRC) (**Figura 5-1-3**) pode ser útil na seleção dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da reabilitação. Aqueles com dispnéia de grau 5 segundo o Conselho de Pesquisa Médica podem não se beneficiar¹²⁶ (**Evidência B**).

Motivação: A seleção de participantes altamente motivados é especialmente importante no caso de programas para pacientes não-hospitalizados¹²³.

Status do tabagismo: Não há evidência de que os fumantes vão se beneficiar menos do que os não-fumantes, porém, muitos clínicos acreditam que a inclusão de um fumante em um programa de reabilitação deve estar condicionada à sua participação em um programa de cessação do tabagismo. Alguns dados indicam que aqueles que continuam a fumar apresentam uma menor probabilidade de completarem os programas de reabilitação pulmonar do que os não-fumantes¹²³ (**Evidência B**).

Componentes dos programas de reabilitação pulmonar. Os componentes da reabilitação pulmonar variam enormemente de programa para programa, mas um amplo programa de reabilitação pulmonar inclui treinamento físico, aconselhamento nutricional e educação.

Treinamento físico. A tolerância ao exercício pode ser avaliada tanto por meio de cicloergômetros ou exercícios na esteira com a medição de algumas variáveis fisiológicas, incluindo consumo máximo de oxigênio, frequência cardíaca máxima do cicloergômetro e carga máxima da atividade realizada.

Uma abordagem menos complexa é utilizar um teste de caminhada com tempo cronometrado e adequado ao ritmo do paciente (ex.: uma distância equivalente a 6 minutos de caminhada). Esses testes precisam de, no mínimo, uma sessão prática antes que os dados sejam interpretados. Os testes de caminhada graduada (Shuttle Walking Test) representam um meio-termo: eles fornecem informações mais completas do que um teste inteiramente imposto pelo ritmo do próprio paciente, mas são mais simples de serem realizados do que um teste em esteira¹²⁷.

O treinamento físico varia na frequência, indo de diário à semanal; na duração, indo de 10 minutos à 45 minutos por sessão e na intensidade, indo de 50% do consumo de pico de oxigênio (V_{O_2} max) para o máximo tolerado¹²⁸. A duração ideal para um programa de exercício não foi investigada em estudos controlados aleatorizados. Dessa forma, a duração depende dos recursos disponíveis e, geralmente, varia entre 4 a 10 semanas, com programas mais longos resultando em efeitos maiores do que os programas de menor duração¹¹³.

Os participantes são, com frequência, incentivados a alcançarem uma frequência cardíaca predeterminada¹²⁹, mas essa meta pode apresentar limitações na DPOC. Em muitos programas, especialmente aqueles que usam simples treinamento físico no corredor, o paciente é encorajado a caminhar até chegar ao limite máximo do sintoma, descansar e então continuar caminhando até completar 20 minutos de exercício. Muitos médicos incentivam pacientes incapazes de participarem de um programa estruturado a praticarem exercícios por si próprios (ex.: caminhar 20 minutos diariamente). Os benefícios dessa orientação geral não foram testados, mas é sensato oferecer tal conselho aos pacientes caso um programa formal não esteja disponível.

Alguns programas também incluem exercícios para os membros superiores, envolvendo, geralmente, um ergômetro para membros superiores ou um treinamento de resistência com pesos. Não existem dados de estudos clínicos aleatorizados que sustentem a inclusão rotineira desses exercícios, mas eles podem ser úteis em pacientes com comorbidades que restringem outras formas de exercício^{130,131}. A complementação com exercícios para os membros superiores ou de outro treinamento de força ao treinamento aeróbio é efetiva no aumento da força, mas não melhora a qualidade de vida ou a tolerância aos exercícios¹³².

Aconselhamento nutricional. A condição nutricional é um importante determinante de sintomas, incapacidade e prognóstico na DPOC; tanto o sobrepeso quanto o subpeso podem ser um problema. Recomendações nutricionais específicas para pacientes com DPOC são baseadas na opinião de especialistas e em alguns pequenos estudos clínicos aleatorizados. Cerca de 25% dos pacientes entre o *Estádio II: DPOC Moderada* e o *Estádio III: DPOC Grave* mostram uma redução tanto no seu índice de massa corpórea quanto na massa livre de gordura¹³³⁻¹³⁵. Uma redução no índice de massa corpórea é um fator de risco independente para a mortalidade em pacientes com DPOC¹³⁶⁻¹³⁸ (**Evidência A**).

Os profissionais de saúde devem identificar e corrigir as razões para ingestão reduzida de calorias em pacientes com DPOC. Os pacientes que apresentam falta de ar enquanto comem devem ser orientados para ingerirem refeições pequenas e frequentes. A má denteição deve ser corrigida e as comorbidades (sepse pulmonar, tumores nos pulmões, etc.) devem ser tratadas de maneira apropriada.

A melhora da condição nutricional de perda de peso em pacientes portadores de DPOC pode levar ao aumento da força do músculo respiratório¹³⁹⁻¹⁴¹. Contudo, persiste uma controvérsia a respeito de esse esforço adicional ser ou não efetivo em termos de custo^{139,140}. Evidências atuais sugerem que a suplementação nutricional por si só pode não ser uma estratégia suficiente. Uma maior ingestão de calorias é melhor acompanhada por regimes de exercícios que tenham uma ação anabólica não-específica. Essa abordagem não foi formalmente testada em um amplo número de sujeitos.

Educação. A maioria dos programas de reabilitação pulmonar inclui um componente educacional, porém as contribuições específicas da educação nas melhoras observadas após a reabilitação pulmonar permanecem obscuras.

Avaliação e acompanhamento. Devem ser realizadas avaliações das condições de base e dos resultados de cada participante em um programa de reabilitação pulmonar com o intuito de se quantificar os ganhos e as áreas de atenção que devam ser melhoradas. Essas avaliações devem incluir:

- História médica detalhada e exame físico.
- Medição por meio da espirometria, antes e depois de uma droga broncodilatadora.
- Avaliação da capacidade de exercício.
- Medição da condição da saúde e/ou do impacto da falta de ar.
- Avaliação da força muscular inspiratória e expiratória e da força dos membros inferiores (ex.: quadríceps) em pacientes que sofrem de desgaste muscular (opcional).

As duas primeiras avaliações são importantes para se estabelecer a adequabilidade de entrada no programa e o status da condição de base, porém não são utilizadas na avaliação dos resultados. As três últimas avaliações são medidas das condições de base e dos resultados.

Vários questionários detalhados para avaliação da condição de saúde encontram-se disponíveis, incluindo alguns que são especificamente elaborados para pacientes com doença respiratória (ex.: Questionário de Doença Respiratória Crônica – Chronic Respiratory Disease Questionnaire⁴⁸; Questionário Respiratório St George – Questionário do Hospital St George para Doenças Respiratórias¹⁴²) e existe uma crescente evidência de que esses questionários podem ser úteis em um ambiente clínico. A condição de saúde também pode ser avaliada por questionários genéricos, tais como a Forma Reduzida para Estudo dos Resultados Médicos (Medical Outcomes Study Short Form - SF36)¹⁴³ a fim de possibilitar uma comparação da qualidade de vida em diferentes doenças.

Custo econômico dos programas de reabilitação. Um estudo canadense mostrando melhoras estatisticamente significativas na dispnéia, na fadiga, na saúde emocional e no controle descobriu que o custo gradualmente progressivo da reabilitação pulmonar foi de \$11.597 dólares por pessoa¹⁴⁴. Um estudo realizado no Reino Unido forneceu a evidência de que um programa de reabilitação multidisciplinar e intensivo (6 semanas, 18 visitas) foi efetivo na redução do uso dos serviços de saúde¹²⁴ (**Evidência B**). Embora não tenha havido diferença no número de admissões hospitalares entre pacientes com DPOC debilitante em um grupo de controle e aqueles que participaram do programa de reabilitação, o número de dias que o grupo de reabilitação passou no hospital foi significativamente menor. O grupo de reabilitação visitou com mais frequência os consultórios dos clínicos gerais à procura de atendimento do que o grupo de controle, porém exigiu menos visitas domiciliares de clínica geral. Quando comparado ao grupo de controle, o grupo de reabilitação também demonstrou maior capacidade na habilidade de caminhar e em geral e na condição de saúde específica da doença.

Oxigenoterapia

A oxigenoterapia, um dos principais tratamentos não-farmacológicos para pacientes no *Estádio III: DPOC Grave*^{91,145}, pode ser administrada de três formas: na terapia continuada a longo prazo, durante o exercício, e para aliviar a dispnéia aguda. A principal meta da oxigenoterapia é aumentar a condição de base da PaO₂ para, pelo menos, 8,0 kPa (60 mm Hg) ao nível do mar e ao repouso, e/ou produzir uma SaO₂ em, pelo menos, 90%, o que preservará a função vital do órgão, assegurando a oferta adequada de oxigênio.

A administração de oxigênio a longo prazo (> 15 horas por dia) em pacientes com insuficiência respiratória crônica tem se mostrado efetiva no aumento da sobrevivência dos mesmos^{91,146}. Isso também pode ter um impacto benéfico sobre as características hematológicas e hemodinâmicas, a capacidade física, a mecânica pulmonar e o estado mental¹⁴⁷. A oxigenoterapia continuada reduziu a pressão da artéria pulmonar no repouso em um estudo¹⁴⁶, mas não em outro¹⁴⁸. Vários estudos controlados prospectivos demonstraram que o principal efeito hemodinâmico da oxigenoterapia é

impedir a progressão da hipertensão pulmonar^{149,150}. A oxigenoterapia a longo prazo melhora o estado de alerta geral, a velocidade motora e a preensão da mão, embora os dados sejam mais obscuros com relação as alterações na qualidade de vida e no estado emocional. A possibilidade de caminhar, utilizando alguns aparelhos de oxigênio pode ajudar a melhorar o condicionamento físico e tem uma influência benéfica sobre o estado psicológico dos pacientes¹⁵¹.

A oxigenoterapia a longo prazo é geralmente introduzida no *Estádio III: DPOC Grave* para pacientes que possuem:

- PaO₂ em ou abaixo de 7,3 kPa (55 mm Hg) ou a SaO₂ em ou abaixo de 88%, com ou sem hipercapnia; ou
- PaO₂ entre 7,3 kPa (55 mm Hg) e 8,0 kPa (60 mm Hg) ou SaO₂ de 89%, se houver evidência de hipertensão pulmonar, edema periférico sugerindo insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia (hematócrito > 55%) (**Evidência D**).

Uma decisão acerca do uso de oxigênio a longo prazo deve ser baseada na elevação dos valores da PaO₂. A prescrição sempre deve incluir a fonte de oxigênio suplementar (gás ou líquido), o método de oferta, a duração do uso e a taxa de fluxo ao repouso, durante os exercícios e durante o sono.

A oxigenoterapia administrada durante o exercício aumenta a resistência e a distância da caminhada, otimizando a oferta de oxigênio para os tecidos e sua utilização pelos músculos. Contudo, não existem dados que sugiram que a oxigenoterapia a longo prazo altere por si só a capacidade física. Onde se encontra disponível, esse tratamento é geralmente restrito aos pacientes que se adequam aos critérios para oxigenoterapia continuada ou passam por uma significativa dessaturação de oxigênio durante o exercício (**Evidência C**).

A oxigenoterapia reduz o custo de oxigênio na respiração e a ventilação minuto, um mecanismo que embora ainda discutível ajuda a minimizar a sensação de dispnéia. Isso tem levado ao uso da terapia de curta duração para controle da dispnéia grave conforme ocorre após subir escadas. O paciente freqüentemente mantém um cilindro de oxigênio em casa para usá-lo quando necessário. Não se sabe se isso apresenta um benefício fisiológico, psicológico ou de qualquer outra natureza (**Evidência C**).

Considerações acerca do custo. O oxigênio suplementar mantido em casa é, geralmente, o componente mais custoso da terapia do paciente não-hospitalizado para adultos portadores de DPOC que precisam dessa terapia¹⁵². Estudos sobre a efetividade em termos de custo dos métodos alternativos de oferta de oxigênio para o paciente não-hospitalizado nos EUA e na Europa sugerem que os aparelhos concentradores de oxigênio podem ser mais efetivos em termos de custo do que os sistemas de oferta por meio de cilindros^{153,154}.

O uso de oxigênio em viagens aéreas. Embora a viagem aérea seja segura para a maioria dos pacientes com insuficiência respiratória crônica que estejam sob oxigenoterapia a longo prazo, os pacientes devem ser instruídos para aumentarem o fluxo para 1-2 L/min durante o vôo¹⁵⁵. Idealmente, os pacientes que se submetem a viagens aéreas devem ser capazes de manterem uma PaO₂ durante o vôo de, no mínimo, 6,7 kPa (50 mm Hg). Estudos indicam que isso pode ser alcançado naqueles com hipoxemia de moderada a grave ao nível do mar por meio de oxigênio suplementar a 3 L/min através de cânulas nasais ou de 31% por meio da máscara facial de Venturi¹⁵⁶. Aqueles com uma PaO₂ em repouso e ao nível do mar > 9,3 kPa (70 mm Hg) provavelmente estarão seguros para se submeterem a uma viagem aérea sem oxigênio suplementar^{155,157}, embora seja importante enfatizar que uma PaO₂ > 9,3 kPa (70 mm Hg) em repouso e ao nível do mar não elimina a possibilidade de desenvolvimento de hipoxemia grave em uma viagem aérea (**Evidência C**). Uma consideração cuidadosa deve ser dada a qualquer comorbidade que possa prejudicar a oferta de oxigênio ao tecidos (ex.: debilitação cardíaca, anemia). Da mesma forma, caminhar no corredor da aeronave pode agravar profundamente a hipoxemia¹⁵⁸.

Suporte ventilatório

Embora tanto a ventilação não-invasiva (utilizando aparelhos de pressão positiva e negativa) quanto a ventilação mecânica invasiva (convencional) sejam essencialmente elaboradas para conduzir e tratar episódios agudos da DPOC, durante anos a ventilação não-invasiva foi aplicada em pacientes no *Estádio III: DPOC Grave* e com insuficiência respiratória crônica. Isso seguiu-se ao uso bem sucedido da ventilação não-invasiva em outras formas de insuficiência respiratória crônica devido a deformidades das paredes torácicas e/ou a disfunções neuromusculares. Vários estudos científicos têm examinado o uso de suporte ventilatório e não existe evidência convincente de que essa terapia atue no tratamento da DPOC estável. É possível que alguns pacientes com hipercapnia crônica possam se beneficiar dessa forma de tratamento, mas nenhum estudo controlado aleatorizado foi até então relatado.

Ventilação mecânica não-invasiva. Essa modalidade de suporte ventilatório é aplicada quando a ventilação endotraqueal e nasotraqueal não são necessárias, utilizando tanto a ventilação por pressão negativa (VPN) quanto a por pressão não-invasiva positiva intermitente (VNPPI).

Ventilação não-invasiva por pressão negativa (VPN). O uso de respiradores em forma de tanque, de couraça ou de ventilação em forma de poncho é de amplo interesse histórico na DPOC. Problemas com o conforto do paciente e com o acesso limitado restringe o uso futuro da VPN^{159,160}. Quando esse tratamento é utilizado na insuficiência respiratória crônica, alguns pacientes desenvolvem obstrução das vias aéreas superiores durante o sono¹⁶¹. Uma comparação entre VPN domiciliar ativa contra controle em pacientes com insuficiência respiratória crônica causada pela DPOC não mostrou diferenças na falta de ar, na tolerância aos exercícios, nos gases sanguíneos arteriais, na força do músculo respiratório ou na qualidade de vida entre os dois tratamentos¹⁶².

Ventilação não-invasiva por pressão positiva intermitente (VNPPI). A função da VNPPI na insuficiência respiratória crônica permanece incerta, embora ela seja agora um modo padrão de fornecimento de suporte ventilatório não-invasivo em outros casos de insuficiência respiratória crônica não diretamente relacionada à DPOC. A VNPPI pode ser oferecida através de diferentes tipos de ventiladores: controlado por volume, controlado por pressão, de dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas ou por pressão contínua positiva nas vias aéreas. Novos aparelhos com menor custo, de maior facilidade de operação e maior portabilidade estão sendo constantemente desenvolvidos¹⁶³. Avanços técnicos recentes têm facilitado o uso da VNPPI enquanto reduzem a possibilidade de vazamento de ar por meio de máscaras faciais ou nasais.

Um estudo da VNPPI comparada à terapia convencional em uma população no estágio final da DPOC, utilizando um projeto aleatorizado cruzado durante um período de 3 meses, descobriu que a abordagem não-invasiva não é bem tolerada e está associada a avanços clínicos e funcionais marginais¹⁶⁴ (**Evidência B**). O uso da VNPPI juntamente com a oxigenoterapia a longo prazo em um estudo aleatorizado cruzado em um pequeno subgrupo de pacientes produziu uma melhora significativa nos gases sanguíneos arteriais durante o dia, no tempo total de sono, na eficiência do sono, na qualidade de vida e na PaCO₂ durante a noite quando comparado à oxigenoterapia usada isoladamente, indicando que a VNPPI pode ser uma complementação útil para a oxigenoterapia a longo prazo¹⁶⁵ (**Evidência B**). Contudo, uma abordagem similar em uma série mais abrangente de pacientes concluiu que a VNPPI somada a oxigenoterapia a longo prazo não aumenta a sobrevivência a longo prazo. Nesse estudo, no entanto, as admissões para tratamento intensivo foram reduzidas e a capacidade física foi melhorada¹⁶⁶ (**Evidência C**).

Devido a essa evidência conflitante, a VNPPI a longo prazo não pode ser recomendada para o tratamento rotineiro de pacientes com insuficiência respiratória crônica causada pela DPOC. Entretanto, a combinação da VNPPI com a oxigenoterapia a longo prazo pode ser de alguma utilidade em um subgrupo selecionado de pacientes, em particular naqueles com hipercapnia pronunciada durante o dia¹⁶⁷.

Ventilação mecânica invasiva (convencional). A indicação do uso da ventilação invasiva (convencional) no estágio final da DPOC continua a ser debatida. Não existem diretrizes que definam quais pacientes se beneficiarão.

Tratamentos cirúrgicos

Bulectomia. A bulectomia é um procedimento cirúrgico antigo para o enfisema bolhoso. Através da remoção de uma grande bolha que não contribui para as trocas gasosas, o parênquima pulmonar adjacente é descomprimido. A bulectomia pode ser realizada toracoscopicamente. Em pacientes cuidadosamente selecionados, esse procedimento é efetivo para reduzir a dispnéia e melhorar a função pulmonar¹⁶⁸ (**Evidência C**).

As bolhas podem ser removidas com o intuito de aliviar os sintomas locais, tais como hemoptise, infecção ou dor torácica e permitir a reexpansão de uma região pulmonar comprimida. Essa é a indicação usual em pacientes com DPOC. Ao se levar em consideração o possível benefício proveniente da cirurgia, é crucial avaliar o efeito da bolha sobre o pulmão e a função do pulmão não-bolhoso. Uma TC de tórax, a gasometria arterial e amplos testes de função pulmonar são essenciais antes de se tomar uma decisão em função da adaptabilidade do paciente à ressecção de uma bolha. A capacidade de difusão normal ou minimamente reduzida, a ausência de uma hipoxemia significativa e a evidência de redução regional na perfusão, com boa perfusão no pulmão remanescente, são indícios de que um paciente provavelmente se beneficiará da cirurgia¹⁶⁹. Contudo, a hipertensão pulmonar, a hipercapnia e o enfisema grave não são contra-indicações absolutas para a bulectomia. Alguns pesquisadores têm recomendado que a bolha deve ocupar 50% ou mais do hemitórax e provocar deslocamento explícito do pulmão adjacente antes que a cirurgia seja realizada¹⁷⁰.

Cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP). A CRVP é um procedimento cirúrgico no qual partes do pulmão são ressecadas a fim de se reduzir a hiperinsuflação¹⁷¹, fazendo com que os músculos respiratórios se tornem geradores de pressão mais efetivos por meio da melhora de sua eficiência mecânica (conforme medida pela relação comprimento/tensão, pela curvatura do diafragma e pela área de aposição)^{172,173}. Além disso, a CRVP aumenta a pressão do recolhimento elástico do pulmão e, dessa forma, aumenta as taxas de fluxo expiratório¹⁷⁴.

Em alguns centros com experiência adequada, a mortalidade perioperatória da CRVP tem sido relatada como sendo menor que 5%. Os resultados têm sido relatados segundo a ressecção bilateral (das partes superiores), utilizando esternotomia mediana^{175,176} ou toracoscopia vídeo assistida (TVA)¹⁷⁷. A maioria dos estudos selecionam pacientes com $VEF_1 < 35\%$ do previsto, com $PaCO_2 < 6,0$ kPa (45 mm Hg), com enfisema do lobo superior predominante na avaliação da TC e com um volume residual $> 200\%$ do previsto. A média de aumento no VEF_1 após a CRVP tem variado de 32% a 93% e a redução na capacidade pulmonar total (CPT) de 15% a 20%^{175,178}. A CRVP parece melhorar a capacidade física bem como a qualidade de vida em alguns pacientes. Existem relatos de que esses efeitos duram mais de um ano¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Os custos do hospital associados à CRVP em 52 pacientes consecutivos¹⁷⁹ variou de \$11.712 a \$121.829 dólares americanos. Os gastos hospitalares em 23 pacientes consecutivos admitidos para CRVP em uma única instituição¹⁸⁰ variaram de \$20.032 a \$75.561 com uma média de gasto de \$26.669 dólares americanos. Um pequeno número de indivíduos teve gastos extraordinários devido a complicações. A idade avançada foi um fator significativo para levar a custos hospitalares totais mais elevados do que o esperado.

Embora existam alguns relatos incentivadores¹⁸¹, a CRVP ainda é um procedimento cirúrgico paliativo não comprovado¹⁸². A maioria dos resultados (**Evidência C**) relatados até hoje é proveniente de estudos não-controlados; vários estudos multicêntricos aleatorizados de porte estão em desenvolvimento a fim de investigarem a efetividade e o custo da CRVP em comparação à terapia convencional vigorosa¹⁸³. Até que os resultados desses estudos controlados sejam conhecidos, a CRVP não pode ser recomendada para uso generalizado.

Transplante de pulmão. Em pacientes apropriadamente selecionados com DPOC muito avançada, o transplante de pulmão tem apresentado melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ (**Evidência C**), embora a Rede Unificada de Compartilhamento de Órgãos em 1998 tenha descoberto que o transplante de pulmão não confere um benefício de sobrevivência a pacientes com enfisema no estágio final depois de dois anos¹⁸⁶. Os critérios de referência para o transplante de

pulmão incluem $VEF_1 < 35\%$ do previsto, $PaO_2 < 7,3 - 8,0$ kPa (55-60 mm Hg), $PaO_2 > 6,7$ kPa (50mm Hg) e hipertensão pulmonar secundária^{188,189}.

O transplante de pulmão é limitado pela escassez de doadores de órgãos, o que tem levado alguns centros a adotarem a técnica de um único pulmão. As complicações comuns observadas em pacientes portadores de DPOC após o transplante de pulmão, sem levar em consideração a mortalidade operatória, são a rejeição aguda e a bronqueolite obliterante, a infecção por citomegalovírus, outras infecções oportunistas causadas por fungos (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Carini*) ou bactérias (*Pseudomonas*, *Staphylococcus species*), a doença linfoproliferativa e os linfomas¹⁸⁵.

Uma outra limitação do transplante de pulmão é o seu custo. Os custos da hospitalização associados ao transplante de pulmão variaram de \$110.000 para bem mais que \$200.000 dólares americanos. Os custos permanecem elevados por meses a anos após a cirurgia devido ao alto custo das complicações e aos regimes imunossupressores¹⁹⁰⁻¹⁹³ que devem ser iniciados durante ou imediatamente após a cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:823-32.
2. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16:199-202.
3. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46:23-7.
4. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Heath Psychol* 1990; 9:237-52.
5. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:861-4.
6. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
7. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152:1423-33.
8. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995; 70:957-9.
9. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1055-9.
10. Tougaard L, Krone T, Sorknaes A, Ellegaard H. Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. The PASTMA Group. *Lancet* 1992; 339:1517-20.
11. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-53.
12. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819-23.
13. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-303.
14. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995. p. 419-45.
15. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-75.
16. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:624-9.
17. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5:659-64.
18. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:850-5.
19. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1188-91.
20. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297:1506-10.

21. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4:415-20.
22. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, Mossberg B, Philipson K, Blomquist M, et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8:1886-93.
23. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:899-905.
24. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86:317-25.
25. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91:804-7.
26. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411-9.
27. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46:355-9.
28. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50:750-4.
29. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997; 10:1696]. *Eur Respir J* 1997; 10:815-21.
30. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89:357-62.
31. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107:401-5.
32. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1069-74.
33. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283-9.
34. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-65.
35. Shim CS, Williams MH Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983; 75:697-701.
36. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98:811-5.
37. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14:744-50.
38. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1028-30.
39. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995. p. 391-417.
40. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9:311-24.
41. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9:325-36.
42. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320:1521-5.
43. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48:227-32.
44. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:747-51.
45. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112:1514-21.
46. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65:354-62.
47. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15:878-85.
48. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773-8.

49. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986; 315:735-9.
50. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115:635-41.
51. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC Jr, Hudgele DW, et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996; 100:62S-9.
52. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-23.
53. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999; 93:715-8.
54. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988; 1:22-6.
55. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985; 67:56-64.
56. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1958-64.
57. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:11-6.
58. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:800-2.
59. Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R, Bernorio S, Gandola L, Beghe B, et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:583-5.
60. Wilcke JT, Dirksen A. The effect of inhaled glucocorticosteroids in emphysema due to alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 1997; 91:275-9.
61. Rutgers SR, Koeter GH, van der Mark TW, Postma DS. Short-term treatment with budesonide does not improve hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:880-6.
62. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995; 108:1568-71.
63. Chan CH, Cohen M, Pang J. The effects of inhaled corticosteroids on chronic airflow limitation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1993; 11:97-101.
64. Wesseling GJ, Quaevlieg M, Wouters EF. Inhaled budesonide in chronic bronchitis. Effects on respiratory impedance. *Eur Respir J* 1991; 4:1101-5.
65. Engel T, Heinig JH, Madsen O, Hansen M, Weeke ER. A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1989; 2:935-9.
66. Boothman-Burrell D, Delany SG, Flannery EM, Hancox RJ, Taylor DR. The efficacy of inhaled corticosteroids in the management of non asthmatic chronic airflow obstruction. *N Z Med J* 1997; 110:370-3.
67. Shim CS, Williams MH Jr. Aerosol beclomethasone in patients with steroid-responsive chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; 78:655-8.
68. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Tsukino M, Hajiro T, Mishima M, et al. The effect of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. *Chest* 1999; 115:31-7.
69. Weir DC, Gove RI, Robertson AS, Burge PS. Response to corticosteroids in chronic airflow obstruction: relationship to emphysema and airways collapse. *Eur Respir J* 1991; 4:1185-90.
70. Watson A, Lim TK, Joyce H, Pride NB. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. *Chest* 1992; 101:350-5.
71. Auffarth B, Postma DS, de Monchy JG, van der Mark TW, Boersma M, Koeter GH. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46:372-7.
72. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group [published erratum appears in *Lancet* 1998; 351:1968]. *Lancet* 1998; 351:773-80.
73. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1902-9.
74. National Asthma Education and Prevention Program. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 1997. Disponivel em: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov>
75. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-84.

76. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169:68-76.
77. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidência from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:120-5.
78. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1318-27.
79. Williams JH, Jr., Moser KM. Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104:106-9.
80. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987; 92:204-12.
81. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961; 2:979-85.
82. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis Subcommittee. *BMJ* 1960; 1:297-303.
83. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 1:1317-22.
84. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4:265-9.
85. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994. p. 621-33.
86. Sifakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Sifakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph; 1998. p. 264-77.
87. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996; 63:174-80.
88. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987; 92:618-20.
89. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990; 97:75-83.
90. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: Disponível em: URL: www.update-software.com or www.updatasa.com
91. Sifakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
92. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-44.
93. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88:531-5.
94. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40:832-5.
95. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64:405-15.
96. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1:351-5.
97. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of acute respiratory infection by an immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1719-24.
98. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD [editorial; comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1713-4.
99. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114:133-81S.
100. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347:436-40.
101. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997; 52 Suppl 3:S16-21.

102. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand RT Jr, Szalkowski MB, et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1269-73.
103. Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, Vermeire P, Mairesse M, Ledent C, et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4:308-10.
104. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105:1383-91.
105. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4:926-31.
106. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989; 44:387-90.
107. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981; 305:1611-6.
108. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81:287-92.
109. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1877-80.
110. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1666-82.
111. Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:825-33.
112. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel, American College of *Chest* Physicians and American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR Evidence-based guidelines. *Chest* 1997; 112:1363-96.
113. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-9.
114. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344:1394-7.
115. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7:269-73.
116. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2005-13.
117. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97:1077-82.
118. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93:688-92.
119. Martinez FJ, Vogel PD, Dupont DN, Stanopoulos I, Gray A, Beamis JF. Supported arm exercise vs. unsupported arm exercise in the rehabilitation of patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest* 1993; 103:1397-402.
120. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:824-8.
121. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1248-53.
122. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13:125-32.
123. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999; 29:59-65.
124. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000; 355:1280]. *Lancet* 2000; 355:362-8.
125. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977; 32:307-11.
126. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12:363-9.
127. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019-24.
128. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113:263-8S.
129. American College of Sports Medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:265-74.

130. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:533-9.
131. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:925-9.
132. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901.
133. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-6.
134. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7:1793-7.
135. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-8.
136. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-7.
137. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:961-6.
138. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52:674-9.
139. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1075-82.
140. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1511-7.
141. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:283-8.
142. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:25-31, discussion 3-7.
143. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
144. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997; 112:370-9.
145. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
146. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.
147. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-4.
148. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1:681-6.
149. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-8.
150. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113:65-70.
151. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998; 113:256-62S.
152. Petty TL, O'Donohue WJ Jr. Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. Summary of the Fourth Oxygen Consensus Conference, Washington, DC, October 15-16, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:875-7.
153. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996; 110:411-6.
154. Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ* 1999; 319:19-23.
155. Gong H Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101:1104-13.
156. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101:638-41.
157. Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:980-6.
158. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15:635-9.
159. Muir JF. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 5. Home mechanical ventilation. *Thorax* 1993; 48:1264-73.
160. Simonds AK. Negative pressure ventilation in acute hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease [editorial; comment]. *Thorax* 1996; 51:1069-70.

161. Corrado A, Gorini M, Vilella G, De Paola E. Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old noninvasive technique reconsidered. *Eur Respir J* 1996; 9:1531-44.
162. Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, Martin JG, Wood-Dauphinee S, Beaupre A, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992; 340:1425-9.
163. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med* 1997; 337:1746-52.
164. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1234-9.
165. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:538-44.
166. Clini E, Sturani C, Porta R, Scarduelli C, Galavotti V, Vitacca M, et al. Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 1998; 92:1215-22.
167. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - a consensus conference report. *Chest* 1999; 116:521-34.
168. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:717-34.
169. Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC, Hugh-Jones P. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984; 39:140-2.
170. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG, Van den Bosch JM, Vanderschueren RG, Westermann CJ, et al. Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:63-70.
171. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:106-16;; discussion 16-9.
172. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1578-85.
173. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1984-90.
174. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:715-22.
175. Cooper JD, Patterson GA, Sundaesan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1319-29.
176. Russi EW, Stammberger U, Weder W. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 1997; 10:208-18.
177. Gelb AF, McKenna RJ Jr, Brenner M, Schein MJ, Zamel N, Fischel R. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 116:1608-15.
178. Brenner M, McKenna RJ Jr, Gelb AF, Fischel RJ, Wilson AF. Rate of VEF₁ change following lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113:652-9.
179. Elpern EH, Behner KG, Klontz B, Warren WH, Szidon JP, Kesten S. Lung volume reduction surgery: an analysis of hospital costs. *Chest* 1998; 113:896-9.
180. Albert RK, Lewis S, Wood D, Benditt JO. Economic aspects of lung volume reduction surgery. *Chest* 1996; 110:1068-71.
181. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343:239-45.
182. Benditt JO, Albert RK. Surgical options for patients with advanced emphysema. *Clin Chest Med* 1997; 18:577-93.
183. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): A prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:518-28.
184. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:789-818.
185. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1990; 322:772-4.
186. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiorello B, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report - 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:656-68.
187. *Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant data: 1988-1994.* Washington, DC: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services; 1995.
188. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351:24-7.
189. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66:951-6.

190. Ramsey SD, Patrick DL, Albert RK, Larson EB, Wood DE, Raghu G. The cost effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest* 1995; 108:1594-601.
191. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enkevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Cost effectiveness of lung transplantation in the Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998; 113:124-30.
192. van Enkevort PJ, Koopmanschap MA, Tenvergert EM, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Lifetime costs of lung transplantation: estimation of incremental costs. *Health Econ* 1997; 6:479-89.
193. van Enkevort PJ, TenVergert EM, Bonsel GJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14:344-56.

COMPONENTE 4: CONDUTA NAS EXACERBAÇÕES

PONTOS FUNDAMENTAIS

- As exacerbações de sintomas respiratórios que requerem intervenção médica são eventos clínicos importantes na DPOC.
- As causas mais comuns de uma exacerbação são a infecção da árvore traqueobrônquica e a poluição do ar, mas a causa de cerca de um terço das exacerbações graves não pode ser identificada (**Evidência B**).
- Os broncodilatadores inalados (em particular os beta₂ agonistas e/ou os anticolinérgicos inalados), a teofilina e os corticóides sistêmicos, preferencialmente orais, são tratamentos efetivos para as exacerbações da DPOC (**Evidência A**).
- Pacientes que apresentam exacerbações da DPOC com sinais clínicos de infecção das vias aéreas (ex.: volume aumentado e mudança da cor da expectoração e/ou febre) podem se beneficiar do tratamento antibiótico (**Evidência B**).
- A ventilação não-invasiva por pressão positiva intermitente (VNPPI) nas exacerbações melhora os gases arteriais e o pH, reduz a mortalidade hospitalar, diminui a necessidade de ventilação mecânica não-invasiva e de intubação e diminui a permanência hospitalar (**Evidência A**).

INTRODUÇÃO

A DPOC está freqüentemente associada às exacerbações de sintomas¹⁻⁴. Em pacientes entre o *Estádio I: DPOC Leve* e o *Estádio II: DPOC Moderada*, uma exacerbação está associada a falta de ar aumentada, freqüentemente seguida de tosse e de produção de expectoração aumentadas, e pode precisar de atenção médica fora do hospital⁵. A necessidade de intervenção médica intensifica à medida que a limitação do fluxo aéreo se agrava. As exacerbações no *Estádio III: DPOC Grave* estão associadas à insuficiência respiratória aguda, representando um impacto significativo sobre o sistema de tratamento de saúde. A mortalidade hospitalar de pacientes admitidos por uma exacerbação da DPOC é de aproximadamente 10% e o resultado a longo prazo é insatisfatório. A mortalidade chega a 40% em um ano⁶⁻⁹ e é ainda mais alta (até 59%) para pacientes com mais de 65 anos⁹. Esses dados numéricos variam de país para país dependendo do sistema de tratamento de saúde e da disponibilidade de leitos na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI).

Figura 5-4-1. Causas comuns de exacerbações na DPOC

Primárias	<ul style="list-style-type: none">• Infecção traqueobrônquica• Poluição do ar
Secundárias	<ul style="list-style-type: none">• Pneumonia• Embolia pulmonar• Pneumotórax• Fraturas de costela/Trauma torácico• Uso inapropriado de sedativos, narcóticos, agentes beta-bloqueadores• Falência ventricular direita e/ou esquerda ou arritmias

As causas mais comuns de uma exacerbação (**Figura 5-4-1**) são a infecção da árvore traqueobrônquica¹⁰⁻¹⁴ e a poluição do ar¹⁵, mas a causa de cerca de um terço das exacerbações graves não pode ser identificada^{6,16}. O papel das infecções bacterianas, que já se acreditou ser a causa principal das exacerbações na DPOC, é controverso^{10-14,17-20}. As condições que podem simular uma exacerbação incluem pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva, pneumotórax, derrame pleural, embolia pulmonar e arritmia.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE

História médica

A intensificação da falta de ar, sintoma principal de uma exacerbação, é freqüentemente seguida de sibilância e opressão torácica, aumento de tosse e expectoração, alteração de cor e/ou persistência da expectoração e febre. As exacerbações também podem ser seguidas por um número de queixas inespecíficas, tais como indisposição, insônia, sono, fadiga, depressão e confusão. Uma diminuição na tolerância aos exercícios, febre e/ou novas anomalias radiológicas sugestivas de doença pulmonar podem anunciar uma exacerbação da DPOC. Um aumento do volume da expectoração e da sua purulência aponta para uma causa bacteriana, da mesma forma que uma história anterior de produção de expectoração crônica^{4,14}.

Avaliação da gravidade

A avaliação da gravidade de uma exacerbação é baseada na história médica do paciente antes da exacerbação, nos sintomas, no exame físico, nos testes de função pulmonar, nas gasometrias arteriais e em outros testes laboratoriais (**Figure 5-4-2**). Precisa-se de informações específicas sobre a freqüência e a gravidade dos ataques de falta de ar e de tosse, a cor e o volume da expectoração e a limitação das atividades. Quando disponíveis, as medidas anteriores da função pulmonar e a gasometria arterial são extremamente úteis para se fazer uma comparação com as medidas feitas durante o episódio agudo, tendo em vista que uma alteração aguda nesses testes é mais importante do que seus valores absolutos. Dessa forma, desde que possível, os médicos devem instruir seus pacientes a levarem consigo o resumo de sua última avaliação no momento em que eles chegam ao hospital com uma exacerbação. Em pacientes com DPOC muito grave, o sinal mais importante de exacerbação grave é uma alteração na capacidade de alerta do paciente e isso indica uma necessidade de se fazer uma avaliação imediata no hospital.

<u>História médica</u>	<u>Sinais da gravidade</u>
<ul style="list-style-type: none">• Duração de sintomas de piora ou de novos sintomas.• Números de episódios no passado (exacerbações/ hospitalizações).• Regime do tratamento atual.	<ul style="list-style-type: none">• Uso dos músculos respiratórios acessórios.• Movimentos paradoxais das paredes torácicas.• Piora ou novo surgimento de cianose central• Desenvolvimento de edema periférico.• Instabilidade hemodinâmica.• Sinais de falência ventricular direita.• Estado de alerta reduzido.

Testes de função pulmonar: Mesmo os testes simples de função pulmonar podem ser difíceis de serem realizados corretamente por um paciente doente. Em geral, um PEF < 100 L por minuto ou um VEF₁ < 1,00 L indica uma exacerbação grave²¹⁻²³, exceto em pacientes com limitação do fluxo aéreo cronicamente grave. Por exemplo, um VEF₁ de 0,75 L ou uma PaO₂/FiO₂ (FiO₂ = fração de oxigênio em gás seco inspirado) de 33 kPa (24,5 mm Hg) pode ser bem tolerada por um indivíduo com DPOC grave que convive com esses valores em condições estáveis, por outro lado, pode representar a consequência de uma exacerbação grave para um indivíduo com valores ligeiramente maiores, ex.: um VEF₁ de 0,90 L ou uma PaO₂/FiO₂ de 38 kPa (28,2 mm Hg) em condições estáveis²⁴.

Gases sanguíneos arteriais. No hospital, a gasometria arterial é essencial para se avaliar a gravidade de uma exacerbação. Uma PaO₂ < 8,0 kPa (60 mm Hg) e/ou SaO₂ < 90% (ao se inspirar o ar intradomiciliar) indica insuficiência respiratória. Além disso, PaO₂ < 6,7 kPa (50 mm Hg), PaCO₂ > 9,3 kPa (70 mm Hg) e pH < 7,30 apontam para um episódio de risco que requer monitorização cuidadosa ou tratamento na UTI²⁵.

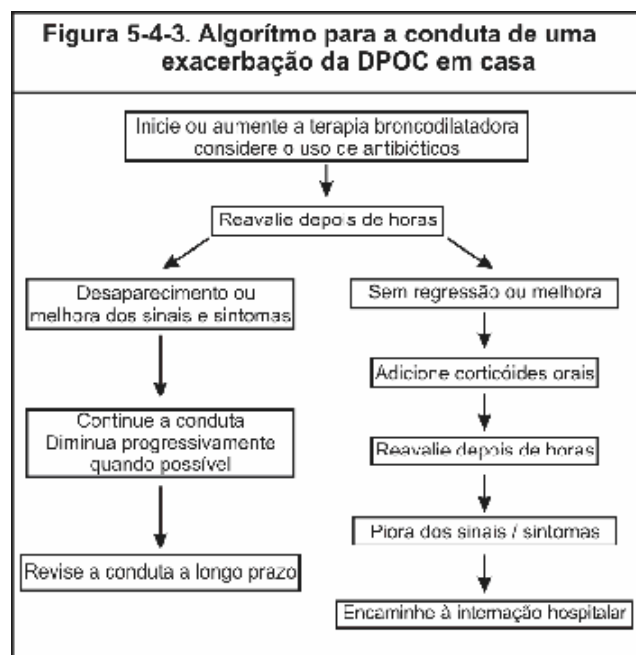
Raio-X do tórax e ECG: Os radiogramas torácicos (posteriores/anteriores e laterais) são úteis na identificação de diagnósticos alternativos que podem simular os sintomas de uma exacerbação. Embora a história e os sinais físicos possam ser confusos, especialmente quando a hiperinsuflação pulmonar esconde os sinais cardíacos coexistentes, a maioria dos problemas são solucionados

através do raio-x do tórax e do ECG. Um ECG ajuda no diagnóstico de hipertrofia ventricular direita, arritmias e episódios isquêmicos. Pode ser muito difícil distinguir uma embolia pulmonar de uma exacerbação, em especial na DPOC grave, pois a hipertrofia ventricular direita e as artérias pulmonares de maiores dimensões são responsáveis por ECG e resultados radiográficos pouco claros. A avaliação por meio de tomografia computadorizada helicoidal, a angiografia e talvez as avaliações específicas de D-dímeros são os melhores instrumentos disponíveis atualmente para o diagnóstico de embolia pulmonar em pacientes com DPOC, enquanto a avaliação da ventilação-perfusão não apresenta valor algum. Uma baixa pressão sangüínea sistólica e uma incapacidade para elevar a PaO₂ acima de 8,0 kPa (60 mm Hg), apesar do oxigênio de alto fluxo, também sugerem embolia pulmonar. Se existirem indicações fortes de que a embolia pulmonar tenha ocorrido, é melhor tratar a mesma juntamente com a exacerbação.

Outros testes laboratoriais: A contagem total do sangue pode identificar a policitemia (hematócrito > 55%) ou sangramento. As contagens das células brancas do sangue geralmente não fornecem muitas informações. A presença de expectoração purulenta durante uma exacerbação de sintomas é indicação suficiente para se iniciar o tratamento antibiótico. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* são os patógenos bacterianos mais comuns envolvidos em exacerbações da DPOC. Se uma exacerbação infecciosa não responder ao tratamento antibiótico inicial, uma cultura da expectoração e um antibiograma devem ser realizados. Testes bioquímicos podem revelar se a causa de uma exacerbação é proveniente de distúrbio(s) eletrolítico(s) (hiponatremia, hipocalemia, etc.), de crise diabética ou de má nutrição (proteínas baixas) e podem sugerir uma disfunção metabólica ácido-base.

CONDUTA DOMICILIAR

Existe um interesse crescente com relação ao tratamento domiciliar para pacientes terminais de DPOC, embora estudos econômicos sobre os serviços de tratamento domiciliar tenham gerado resultados confusos. Um estudo achou que a qualidade de vida melhorou e a estadia no hospital por admissão caiu após a instituição de um programa de tratamento domiciliar²⁶, porém um estudo aleatorizado controlado viu que a substituição do tratamento domiciliar por tratamento com pacientes internados não produziu melhores resultados de saúde ao passo que aumentou os custos^{27,28}. Uma questão importante diz respeito a quando tratar uma exacerbação em casa e a quando hospitalizar o paciente.



O algoritmo relatado na **Figura 5-4-3** pode ajudar no tratamento de uma exacerbação em casa; uma abordagem terapêutica gradual é recomendada²⁹⁻³².

Terapia broncodilatadora

O tratamento domiciliar das exacerbações da DPOC envolve o aumento da dosagem e/ou da frequência da terapia broncodilatadora vigente (**Evidência A**). Caso ainda não tenha sido utilizado, um anticolinérgico pode ser adicionado até que os sintomas melhorem. Em casos mais graves, a terapia nebulizadora de alta dosagem pode ser administrada durante vários dias, com base nas necessidades, se houver um nebulizador disponível. Contudo, o uso a longo prazo da terapia nebulizadora após um episódio agudo não é recomendado rotineiramente.

Corticóides

Os corticóides sistêmicos são benéficos no tratamento das exacerbações da DPOC. Eles diminuem o tempo de recuperação e ajudam o restabelecimento da função pulmonar mais rapidamente³³⁻³⁵ (**Evidência A**). Além dos broncodilatadores, eles devem ser levados em consideração caso a condição de base do VEF₁ do paciente seja menor que 50% do previsto. Recomenda-se uma dosagem de 40 mg de prednisona por dia, durante 10 dias (**Evidência D**).

Antibióticos

Os antibióticos são efetivos somente quando os pacientes com piora de dispnéia e tosse também apresentem volume de expectoração e purulência aumentados⁴ (**Evidência B**). A escolha dos agentes deve levar em consideração padrões locais de sensibilidade antibiótica entre *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

CONDUTA HOSPITALAR

O risco de morte por uma exacerbação da DPOC está intimamente relacionado ao desenvolvimento de acidose respiratória, à presença de comorbidades graves e à necessidade de suporte ventilatório⁶. Os pacientes que não dispõem dessas características não correm grande risco de vida, mas aqueles com DPOC subjacente grave freqüentemente precisam, de qualquer modo, de hospitalização. As tentativas de tratar tais pacientes apenas na comunidade têm obtido sucesso limitado²⁸, tem-se conseguido maior êxito, no entanto, ao fazê-los retornarem às suas casas com um suporte social intensificado e um programa de tratamento médico supervisionado após avaliação inicial no setor de emergência³⁶. Vários estudos aleatorizados controlados confirmaram que essa é uma alternativa segura para a hospitalização, embora ela, provavelmente, se aplique a cerca de 25% de admissões por DPOC. As economias quanto aos gastos do paciente hospitalizado³⁷ compensam os custos adicionais da manutenção de uma equipe de enfermagem especializada em DPOC proveniente da comunidade. Contudo, espera-se ansiosamente por uma análise detalhada do custo-benefício dessas abordagens.

Figura 5-4-4: Indicações para avaliação ou admissão hospitalar em caso de exacerbação da DPOC

- Aumento considerável na intensidade dos sintomas, tais como o desenvolvimento repentino de dispnéia ao repouso
- História familiar grave de DPOC
- Surgimento de novos sinais físicos (ex., cianose, edema periférico)
- Impossibilidade de resposta da exacerbação ao tratamento médico inicial
- Comorbidades significativas
- Arritmias recentes
- Incerteza do diagnóstico
- Idade mais avançada
- Apoio domiciliar insuficiente

Figura 5-4-5: Indicações para admissão de pacientes com exacerbação da DPOC na UTI*

- Dispnéia grave que responde inadequadamente à terapia inicial de emergência.
- Confusão, letargia, coma.
- Persistência ou piora da hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 6,7 \text{ kPa}$, 50 mm Hg) e/ou agravamento/piora da hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 9,6 \text{ kPa}$, 70 mm Hg) e/ou agravamento/piora da acidose respiratória ($\text{pH} < 7,30$), apesar de oxigênio suplementar e VNPPI

* Os recursos locais precisam ser levados em consideração.

A admissão/avaliação hospitalar deve ser levada em consideração em todos os pacientes que se enquadram nos critérios apresentados na **Figura 5-4-4**. Alguns pacientes precisam de admissão imediata em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) (**Figura 5-4-5**). A admissão de pacientes com exacerbações graves de DPOC em unidades de tratamento respiratório especiais ou intermediárias pode ser apropriada caso haja profissionais, habilidades e equipamentos disponíveis para identificarem e conduzirem satisfatoriamente a insuficiência respiratória aguda.

Setor de emergência ou hospital

As primeiras atitudes a serem tomadas quando um paciente chega ao setor de emergência são fornecer terapia controlada de oxigênio e determinar se a exacerbação causa risco de vida. Se isso acontecer, o paciente deve ser admitido na UTI imediatamente. Caso contrário, o paciente pode ser atendido no setor de emergência ou no hospital, como detalhado na **Figura 5-4-6**.

Terapia de oxigênio controlada : A oxigenoterapia é a base do tratamento hospitalar das exacerbações da DPOC. Os níveis adequados de oxigenação ($> 8,0 \text{ kPa}$, 60 mm Hg ou $\text{SaO}_2 > 90\%$) são fáceis de se atingir em casos de exacerbações sem complicações, mas a retenção de CO_2 pode ocorrer insidiosamente, com pequena alteração nos sintomas. Uma vez que o oxigênio é administrado, os gases sanguíneos arteriais devem ser checados 30 minutos mais tarde, a fim de se garantir oxigenação satisfatória, sem retenção de CO_2 ou acidose. As máscaras de Venturi são recursos mais precisos de oxigênio controlado do que os catéteres nasais, porém são mais prováveis de serem removidos pelo paciente.

Terapia broncodilatadora: Os beta₂ agonistas inalados e de curta ação são, geralmente, os broncodilatadores preferidos para o tratamento de exacerbações da DPOC^{30,31,38} (**Evidência A**). Se uma resposta rápida a essas drogas não ocorrer, recomenda-se o acréscimo de um anticolinérgico, mesmo se a evidência com relação à eficácia dessa combinação for de certo modo controversa^{39,40}. Apesar do seu uso clínico generalizado, a função da aminofilina no tratamento das exacerbações da DPOC permanece controversa. A maior parte dos estudos sobre a aminofilina demonstrou pequenas melhoras nos volumes pulmonares, mas também piora da troca gasosa e da hipoxemia^{41,42}. Em exacerbações mais graves, o acréscimo de uma metilxantina oral ou intravenosa ao tratamento pode ser levado em consideração. Contudo, a monitorização cuidadosa da teofilina sérica é recomendada a fim de se evitar os efeitos colaterais dessas drogas^{41,43-45}.

Corticóides: Os corticóides orais ou intravenosos são recomendados como um acréscimo à terapia broncodilatadora (além de eventuais antibióticos e oxigenoterapia) no tratamento hospitalar de exacerbações da DPOC³³⁻³⁵ (**Evidência A**). A dosagem exata que deve ser administrada não é conhecida, porém altas dosagens são associadas a um risco significativo de efeitos colaterais. Trinta a 40 mg diários de prednisolona oral, de 10 a 14 dias representam um equilíbrio razoável entre eficácia e segurança (**Evidência D**). O tratamento prolongado não resulta em uma maior efetividade e aumenta o risco de efeitos colaterais.

Figura 5-4-6: Tratamento das exacerbações graves – porém não terminais – da DPOC no setor de emergência ou no hospital*.

- Avalie a gravidade dos sintomas, os gases sanguíneos e o raio-X do tórax.
- Administre a oxigenoterapia de oxigênio controlada e repita a gasometria arterial após 30 minutos.
- Broncodilatadores:
 - Aumente as dosagens ou a frequência.
 - Combine os beta₂ agonistas e os anticolinérgicos.
 - Utilize espaçadores ou nebulizadores operados por ar.
 - Considere o acréscimo de metilxantina intravenosa, caso necessário.
- Acrescente corticóides orais ou intravenosos.
- Considere usar antibióticos
 - Quando houver sinais de infecção bacteriana, orais ou ocasionalmente intravenosos.
- Considere usar a ventilação mecânica não-invasiva.
- Durante todo o tempo:
 - Monitorize o equilíbrio de líquido e a nutrição.
 - Considere usar heparina subcutânea.
 - Identifique e trate das condições associadas (ex.: insuficiência cardíaca, arritmias).
 - Monitorize cuidadosamente a condição do paciente.

* Os recursos locais precisam ser levados em consideração

Figura 5.4.7: Critérios de seleção e exclusão para a VNPPI³⁷

Critérios de seleção (pelo menos 2 devem estar presentes)

- Dispnéia moderada a grave, com uso dos músculos acessórios e movimento abdominal paradoxal
- Acidose moderada a grave (pH 7,30 – 7,35) e hipercapnia (PaCO₂ > 6,0-8,0 kPa, 45-60 mm Hg)
- Frequência respiratória > 25 respirações por minuto

Critérios de exclusão (qualquer um pode estar presente)

- Parada respiratória
- Instabilidade cardiovascular (hipotensão, arritmias, infarto do miocárdio)
- Sonolência, estado mental debilitado, paciente não cooperativo
- Alto risco de aspiração; secreções viscosas ou abundantes
- Recente cirurgia facial ou gastroesofágica
- Trauma craniofacial, anomalias nasofaríngeas fixas
- Obesidade extrema

Antibióticos: Os antibióticos são efetivos somente quando os pacientes com piora na dispnéia e tosse apresentam, também, aumento do volume da expectoração e da purulência⁴. A escolha dos agentes deve levar em consideração padrões locais de sensibilidade antibiótica entre *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

Suporte ventilatório: Os objetivos primordiais do suporte mecânico em pacientes com exacerbações no *Estádio III: DPOC grave* são diminuir a mortalidade e a morbidade e aliviar os sintomas. O suporte ventilatório inclui a ventilação mecânica não-invasiva usando instrumentos de pressão positiva ou negativa e ventilação mecânica invasiva (convencional) através de tubo oro/naso-traqueal ou traqueostomia.

Ventilação mecânica não-invasiva: A ventilação não-invasiva por pressão positiva intermitente (VNPPI) foi estudada em muitos ensaios não-controlados e em cinco ensaios aleatorizados controlados sobre insuficiência respiratória aguda⁴⁶. Os estudos apresentam resultados consistentemente positivos com taxas de sucesso de 80-85%⁴⁷. Quando reunidos, eles fornecem a evidência de que a VNPPI aumenta o pH, reduz a PaCO₂, reduz a gravidade da falta de ar nas

primeiras quatro horas do tratamento e diminui o tempo permanência hospitalar (**Evidência A**). O mais importante ainda é que a mortalidade – ou sua substituta, a taxa de intubação – é reduzida por essa intervenção⁴⁸⁻⁵¹. Contudo, a VNPPI não é apropriada para todos os pacientes, conforme resumido na **Figure 5-4-7**⁴⁷.

Ventilação mecânica invasiva (convencional): Durante as exacerbações da DPOC os eventos que ocorrem dentro dos pulmões incluem broncoconstrição, inflamação das vias aéreas, secreções mucosas aumentadas e perda do recolhimento elástico, todos eles impedem que o sistema respiratório atinja sua capacidade residual funcional passiva ao final da expiração, intensificando a hiperinsuflação dinâmica⁵². Como consequência desses processos, uma sobrecarga elástica, referida como pressão intrínseca ou auto-positiva (PEEPi), é imposta sobre os músculos inspiratórios no início da inspiração e aumenta o trabalho da respiração. Por essas razões, os pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda iminente e aqueles com anomalias na condição ácido-base com risco de vida e/ou estado mental alterado apesar da terapia farmacológica agressiva têm probabilidade de serem os melhores candidatos a ventilação mecânica invasiva (convencional). As indicações para início da ventilação mecânica durante as exacerbações da DPOC são apresentadas na **Figura 5-4-8**, sendo a primeira a razão mais comum e mais importante. A **Figura 5-4-9** detalha os fatores determinantes do benefício proveniente da ventilação invasiva. As três modalidades ventilatórias mais amplamente utilizadas são a ventilação assistida-controlada e a ventilação por suporte pressórico sozinha ou em combinação com a ventilação mandatória intermitente⁵³.

Figura 5.4.8: Indicações para ventilação mecânica invasiva

- Dispnéia grave, com uso dos músculos acessórios e movimento abdominal paradoxal
- Frequência respiratória > 35 respirações por minuto
- Hipoxemia levando a risco de vida ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$, 40 mm Hg ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$)
- Acidose grave ($\text{pH} < 7,25$) e hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$, 60 mm Hg)
- Parada respiratória
- Sonolência, estado mental debilitado
- Complicações cardiovasculares (hipotensão, choque, insuficiência cardíaca)
- Outras complicações (anomalias metabólicas, septicemia, pneumonia, embolia pulmonar, barotrauma, derrame pleural extenso)
- Falha na VNPPI (ou critérios de exclusão, ver Figura 5.4.7)

* FiO_2 : Concentração fracionada de oxigênio no gás inspirado a seco.

Figura 5.4.9: Fatores determinantes dos benefícios da ventilação invasiva

- Atitudes culturais em relação à incapacidade crônica
- Expectativas da terapia.
- Recursos financeiros (especialmente as condições das instalações das UTIs).
- A probabilidade de recuperação percebida.
- A prática médica habitual.
- Desejos, se conhecidos, do paciente.

O uso de ventilação invasiva em pacientes com DPOC em fase terminal é influenciado pela provável reversibilidade do evento precipitador, pelos desejos do paciente e pela disponibilidade de locais para tratamento intensivo. Os maiores danos incluem o risco de uma pneumonia adquirida por ventilador (em especial quando os organismos multi-resistentes prevalecem), barotrauma e incapacidade de retornar a uma ventilação espontânea. Ao contrário de algumas opiniões, a mortalidade entre pacientes portadores de DPOC com insuficiência respiratória não é maior do que a mortalidade entre os pacientes que recebem ventilação por causas não relacionadas à DPOC.

Uma revisão de um extenso número de pacientes norte-americanos portadores de DPOC ventilados devido à insuficiência respiratória indicou uma mortalidade hospitalar de 17-30%⁵⁴. Um desgaste adicional durante os 12 meses seguintes foi particularmente alto entre aqueles pacientes que apresentaram função pulmonar debilitada antes da ventilação ($\text{VEF}_1 < 30\%$ do previsto), tinham uma

comorbidade não-respiratória ou estavam confinados em seus domicílios. Os pacientes que não tiveram uma doença subjacente previamente diagnosticada, que apresentaram insuficiência respiratória devido a uma causa potencialmente reversível (como, por exemplo, uma infecção) ou apresentavam relativa mobilidade e não estavam usando oxigênio a longo prazo tiveram um resultado surpreendentemente bom com o suporte ventilatório. Quando possível, uma declaração explícita sobre os desejos de tratamento por parte do próprio paciente – uma orientação prévia ou um documento lavrado em cartório sobre a interrupção de tratamento quando em fase terminal – faz com que essas difíceis decisões se tornem muito mais fáceis de serem resolvidas.

O desmame ou a interrupção da ventilação mecânica pode ser particularmente difícil e prejudicial em pacientes com DPOC. O determinante mais importante da dependência ventilatória mecânica nesses pacientes é o equilíbrio entre a carga respiratória e a capacidade de os músculos respiratórios lidarem com essa carga⁵⁵. Por outro lado, a troca gasosa pulmonar por si só não é uma dificuldade importante em pacientes com DPOC⁵⁶⁻⁵⁸. O desmame de pacientes do ventilador pode ser um processo muito difícil e prolongado e o melhor método é ainda uma questão em debate^{59,68}. Se o suporte pressórico ou um teste com tubo-T for utilizado, o desmame é encurtado quando um protocolo clínico é adotado (**Evidência A**). A ventilação não-invasiva (VNI) tem sido aplicada a fim de facilitar o processo de desmame dos pacientes portadores de DPOC com insuficiência respiratória aguda ou crônica⁵⁴. Quando comparada à ventilação invasiva por suporte pressórico, a ventilação não-invasiva por pressão positiva intermitente (VNPPI) durante o desmame diminuiu o tempo do mesmo, reduziu a permanência na unidade de tratamento intensivo, diminuiu a incidência de pneumonia hospitalar e aumentou as taxas de sobrevivência dos 60 dias. Descobertas similares têm sido relatadas quando a VNPPI é utilizada após a extubação por insuficiência respiratória hiperclorêmica⁶¹ (**Evidência C**).

Outras medidas: As medidas adicionais de tratamento que podem ser utilizadas no hospital incluem: administração de líquido (a monitorização precisa do equilíbrio de líquido é essencial); nutrição (suplementar quando o paciente encontra-se muito dispnéico para comer); heparina de baixo peso molecular em pacientes imobilizados, policitêmicos ou desidratados, com ou sem uma história de doença tromboembólica; expectoração (através do estímulo à tosse e expirações forçadas de baixo volume como em tratamento domiciliar). A percussão torácica manual ou mecânica e a drenagem postural podem ser benéficas em pacientes que produzam expectoração > 25 ml por dia ou com atelectasia lobar.

Alta hospitalar e acompanhamento

Os dados clínicos existentes são insuficientes para se estabelecer o tempo ideal de permanência hospitalar para exacerbações da DPOC^{1,62,63}. Consensos e dados limitados validam os critérios de alta listados na **Figura 5-4-10**. A **Figura 5-4-11** fornece itens a serem incluídos em uma avaliação de acompanhamento 4 a 6 semanas após a alta hospitalar. A partir de então, o acompanhamento é o mesmo para a DPOC estável, incluindo supervisão da cessação do tabagismo, monitorização da eficácia de cada tratamento com droga e monitorização das alterações em parâmetros espirométricos³⁸.

Figura 5.4.10: Critérios de alta para pacientes com exacerbação da DPOC

- A terapia com beta₂ agonista inalado é necessária não mais do que a cada 4 horas.
- O paciente, se anteriormente ambulatorial, é capaz de andar pelo quarto.
- O paciente é capaz de comer e dormir sem acordar com frequência por causa de dispnéia.
- O paciente está clinicamente estável por 12-24 horas.
- Os gases sanguíneos arteriais estão estáveis por 12-24 horas.
- O paciente (ou aquele que cuida do tratamento domiciliar) entende perfeitamente o uso correto das medicações.
- O acompanhamento e as estratégias de tratamento domiciliar estão completos (ex.: visita do enfermeiro, oferta de oxigênio, provisões das refeições).
- O paciente, a família e o médico estão certos de que o paciente pode ser conduzido de maneira bem sucedida.

Caso a hipoxemia se desenvolva durante a exacerbação, os gases sangüíneos arteriais devem ser checados novamente na alta e na visita de acompanhamento. Se o paciente continuar hipoxêmico, a oxigenoterapia a longo prazo deve ser instituída. As decisões sobre o uso contínuo de oxigênio domiciliar de acordo com a gravidade da hipoxemia aguda durante uma exacerbação arterial são, com freqüência, enganosas.

Figura 5.4.11: Avaliação do acompanhamento 4-6 semanas após a alta hospitalar por exacerbações da DPOC

- Capacidade de freqüentar o ambiente habitual.
- Medida do VEF1.
- Reavaliação da técnica inalatória.
- Compreensão do regime de tratamento recomendado.
- Necessidade de oxigenoterapia a longo prazo e/ou nebulizador domiciliar (para paciente com DPOC grave).

As oportunidades de prevenção de exacerbações futuras devem ser revistas antes da alta, com atenção particular aos planos futuros de vacina contra a gripe, ao conhecimento da terapia atual, incluindo a técnica inalatória^{641, 65} e a como reconhecer os sintomas de exacerbações. O tratamento farmacológico conhecido por reduzir o número de exacerbações deve ser levado em consideração. Os problemas sociais devem ser discutidos e os principais responsáveis pelos cuidados domiciliares identificados, caso o paciente tenha uma invalidez persistente significativa.

REFERÊNCIAS

1. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998; 105:366-72.
2. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18:125-33.
3. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1:467-70.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
5. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL, Daughton D, Yancey SW, et al. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:389-95.
6. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) [published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:386]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-67.
7. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997; 111:89-94.
8. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98:272-7.
9. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274:1852-7.
10. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341:511-4.
11. Smith CB, Kanner RE, Golden CA, Klauber MR, Renzetti AD Jr. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis* 1980; 141:271-80.
12. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
13. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113:242-8S.
14. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45.

15. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10:1064-71.
16. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722-9.
17. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care* 1999; 160:791-5.
18. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:349-53.
19. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, Brueggemann AB, Doern GV. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999; 180:404-9.
20. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116:40-6.
21. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99:595-9.
22. Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV₁ in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994; 105:1709-12.
23. Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1996; 27:159-63.
24. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1285-91.
25. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18:523-7.
26. Miles-Tapping C. Home care for chronic obstructive pulmonary disease: impact of the Iqaluit program. *Arctic Med Res* 1994; 53:163-75.
27. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998; 316:1791-6.
28. Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three month follow up of health outcomes. *BMJ* 1998; 316:1786-91.
29. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:589-609.
30. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
31. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
32. Sachs FL. Chronic bronchitis. *Clin Chest Med* 1981; 2:79-89.
33. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-12.
34. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456-60.
35. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 1999; 340:1941-7.
36. Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351:1853-5.
37. Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999; 160:1151-5.
38. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5:S1-28.
39. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:834-7.
40. Fernandez A, Munoz J, de la Calle B, Alia I, Ezpeleta A, de la Cal MA, et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1994; 20:199-202.
41. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1328-33.

42. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115:38-48.
43. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1:536-9.
44. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311:349-53.
45. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990; 8:289-92.
46. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120:760-70.
47. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest* 1999; 116:521-34.
48. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341:1555-7.
49. 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; 333:817-22.
50. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-806.
51. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-5.
52. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58:1849-58.
53. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450-8.
54. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997; 25:1685-92.
55. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1115-23.
56. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1246-50.
57. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, Radermacher P, Adnot S, Meignan M, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991; 75:730-8.
58. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:721-8.
59. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Allia I, Solsona JF, Valverdu I, et al., for the Spanish Lung Failure Collaborative Group. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
60. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:896-903
61. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11:1349-53.
62. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennequier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158-64.
63. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266:80-3.
64. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4:425-38.
65. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36:585-9.

CAPÍTULO 6: PESQUISA FUTURA

Uma melhor compreensão acerca dos mecanismos patogênicos moleculares e celulares da DPOC deve conduzir a muitas direções novas, tanto para as investigações básicas quanto para as clínicas. Métodos aperfeiçoados para descoberta precoce; novas abordagens para intervenções através de tratamento farmacológico orientado; possíveis meios de se identificar o fumante "sensível" e meios mais efetivos de tratamento das exacerbações são necessários. Algumas recomendações de pesquisa e metas de programas futuros são fornecidas com o intuito de estimular os esforços dos pesquisadores em todo o mundo. Existem muitos outros caminhos a serem explorados.

- Até que haja uma melhor compreensão acerca dos mecanismos causadores da DPOC, uma definição absolutamente rígida da mesma e sua relação com outras doenças obstrutivas das vias aéreas permanecerá controversa. As características que definem a DPOC devem ser melhor identificadas.

- Os estádios e a história natural da DPOC variam de paciente para paciente. A utilidade clínica da classificação em quatro estádios da gravidade utilizada no Relatório GOLD precisa ser avaliada.

- Marcadores substitutos de inflamação, possivelmente derivados da expectoração (células, mediadores, enzimas) ou de condensados exalados (mediadores lipídicos, espécies de oxigênio reativo, citocinas) que podem prever a utilidade clínica de novas estratégias de conduta e prevenção da DPOC precisam ser desenvolvidos.

- Precisa-se de informações acerca dos mecanismos celulares e moleculares da inflamação na DPOC estável e nas exacerbações. As respostas inflamatórias em não-fumantes, ex-fumantes e fumantes portadores ou não de DPOC devem ser comparadas. Os mecanismos responsáveis pela persistência da resposta inflamatória na DPOC devem ser investigados. O motivo pelo qual a inflamação na DPOC é pouco responsiva aos corticóides e quais tratamentos, além dos corticóides, são efetivos na supressão da inflamação na DPOC são tópicos de pesquisa que podem levar a novas modalidades de tratamento.

- Métodos padronizados para estabelecimento das tendências de prevalência, morbidade e mortalidade da DPOC ao longo do tempo precisam ser desenvolvidos de modo que os países possam planejar aumentos futuros na necessidade de serviços de tratamento de saúde, tendo em vista os aumentos previstos na DPOC. Tal necessidade é especialmente urgente em países em desenvolvimento com recursos limitados para tratamento de saúde.

- Precisa-se de estudos longitudinais que demonstrem o curso da DPOC em uma variedade de populações expostas a diversos fatores de risco. Tais estudos lançariam luz à patogênese da DPOC, identificariam bases genéticas adicionais para a DPOC e identificariam como os fatores de risco genético interagem com os fatores de risco ambientais em populações de pacientes específicos. Os fatores que determinam o motivo pelo qual alguns, porém nem todos, os fumantes desenvolvem a DPOC precisam ser identificados.

- Precisa-se de dados acerca do uso, do custo e da distribuição relativa de recursos médicos e não-médicos para a DPOC, especialmente em países onde o tabagismo e outros fatores de risco são prevalentes. É provável que esses dados venham a ter algum impacto sobre a política de saúde e decisões de alocação de recursos. À medida em que as opções para o tratamento da DPOC aumentam, mais pesquisas serão necessárias para ajudarem a orientar os responsáveis pelo tratamento de saúde e os administradores dos orçamentos de saúde, levando em consideração os meios mais eficientes e efetivos de tratamento dessa doença. Os métodos e as estratégias para implementação de programas de tratamento da DPOC em países em desenvolvimento exigirão atenção especial.

- Embora a espirometria seja recomendada para avaliar e monitorizar a DPOC, outras medidas precisam ser desenvolvidas e avaliadas na prática clínica. Métodos reproduzíveis e baratos de testes físicos (ex.: teste de subir escada), adequados para o uso em países em desenvolvimento, precisam ser avaliados e o seu uso incentivado. Há necessidade de que sejam desenvolvidos espirômetros que

assegurem um desempenho econômico e preciso no momento em que um operador relativamente destreinado administrar o teste.

- Uma vez que a DPOC não é totalmente reversível (com as terapias atuais) e lentamente progressiva, tornar-se-á sempre mais importante identificar os casos iniciais à medida que surgem terapias mais efetivas. Um consenso sobre os métodos padronizados para descoberta e definição da doença em fase inicial precisa ser desenvolvido. Precisa-se de dados que demonstrem se o levantamento espirométrico é efetivo ou não no direcionamento de decisões de conduta nos resultados da DPOC.

- A prevenção primária da DPOC é um dos principais objetivos da Iniciativa GOLD. Precisa-se muito de investigações acerca das formas mais eficientes, em termos de custo, para a redução da prevalência do tabagismo na população em geral e, mais especificamente, em jovens. Estratégias para evitarem que as pessoas comecem a fumar e métodos para cessação do tabagismo requerem avaliação e aperfeiçoamento constantes. É necessária a realização de pesquisas para avaliarem o impacto e reduzirem o risco de aumento da poluição do ar, da urbanização, de infecções recorrentes na infância, de exposições ocupacionais e do uso de equivalentes locais de cigarros. Os programas desenvolvidos para reduzirem a exposição ao combustível da biomassa nos países onde este é usado para cozinhar e para aquecimento doméstico devem ser explorados, com o intuito de reduzirem a exposição e aumentarem a ventilação nos domicílios.

- Os componentes específicos de uma educação efetiva para pacientes com DPOC precisam ser determinados. Não se sabe, por exemplo, se, aos pacientes com DPOC, deve-se fornecer um planejamento de tratamento individual ou se esses planejamentos são efetivos na redução de custos do tratamento de saúde ou na melhora dos resultados das exacerbações. O desenvolvimento e a avaliação de instrumentos efetivos para a educação dos médicos no que se refere à prevenção, ao diagnóstico e à conduta na DPOC serão importantes, tendo em vista o crescente problema de saúde pública apresentado pela DPOC.

- Precisa-se de estudos que avaliem se a educação é um componente essencial da reabilitação pulmonar. A eficiência dos programas de reabilitação, no que diz respeito a custos, não foi avaliada e há necessidade de avaliação da aplicabilidade, da utilização de recursos e dos resultados, em termos de saúde, de programas de reabilitação que possam ser oferecidos fora do principal ambiente hospitalar de ensino. Os critérios para seleção dos indivíduos para reabilitação devem ser avaliados juntamente com métodos que modifiquem os programas a fim de adequá-los às necessidades de cada paciente.

- A coleta e a avaliação de dados para classificação das exacerbações da DPOC por gravidade estimulariam a padronização dessa medida do resultado que é tão frequentemente utilizada em estudos clínicos. Uma exploração mais profunda dos princípios éticos de manutenção da vida e uma percepção maior sobre as influências comportamentais que inibem a discussão de tais questões intangíveis são necessárias, juntamente com estudos que definam as necessidades de pacientes com DPOC em fase terminal.

- Existe uma necessidade urgente de se desenvolver drogas que controlem os sintomas e previnam a progressão da DPOC. Alguns progressos têm sido feitos e existem várias classes de drogas que estão, atualmente, em desenvolvimento clínico e pré-clínico para uso em pacientes com DPOC. **Broncodilatadores:** Os broncodilatadores são o suporte principal da terapia sintomática e novos broncodilatadores de curta ação e de ação prolongada são esperados. Com o reconhecimento de que existem diferentes subtipos de receptores muscarínicos, houve uma procura por antagonistas mais seletivos. O brometo de tiotrópio, uma nova droga em estudos clínicos avançados, é um composto quaternário do amônio como o brometo de ipratrópio, porém com a propriedade única de seletividade cinética e uma duração de ação muito prolongada. Os inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo IV podem combinar atividade broncodilatadora e anti-inflamatória.

Antagonistas mediadores: Tem-se dado atenção especial aos mediadores envolvidos no recrutamento e na ativação de neutrófilos e às espécies de oxigênio reativo. Nessa categoria estão os antagonistas do LTB₄, os inibidores da lipoxigenase, os inibidores das quimocinas e os inibidores de TNF- α .

Antioxidantes: O estresse oxidativo encontra-se aumentado em pacientes com DPOC, particularmente durante as exacerbações. Os oxidantes estão presentes na fumaça do cigarro e são produzidos endogenamente por células inflamatórias ativadas, incluindo os neutrófilos e os macrófagos alveolares, sugerindo que os antioxidantes podem ser úteis na terapia da DPOC.

Drogas anti-inflamatórias: O valor limitado dos corticóides na redução da inflamação na DPOC sugere que tipos diferentes de tratamento anti-inflamatório não-esteróide podem ser necessários. Existem várias abordagens novas ao tratamento anti-inflamatório na DPOC, incluindo, por exemplo, os inibidores da fosfodiesterase, os inibidores do fator de transcrição NF- κ B e os bloqueadores da adesão molecular.

Inibidores de proteinase: Existe uma evidência convincente de que existe um desequilíbrio entre proteinases que digerem elastina (e outras proteínas estruturais) e antiproteinases que protegem contra essa digestão na DPOC. Um progresso considerável foi realizado na identificação de enzimas envolvidas na atividade elastolítica no enfisema e na caracterização de antiproteinases endógenas que neutralizam essa atividade, incluindo os inibidores da elastase neutrofílica, os inibidores da catepsina G e da proteinase 3 e os inibidores das metaloproteinases da matriz. Outros inibidores de proteinases serpinas, tais como a elafina, também podem ser importantes na neutralização da atividade elastolítica no pulmão.

Mucorreguladores: Pode ser importante desenvolver drogas que inibam a hipersecreção de muco, sem suprimir a secreção normal de muco ou alterando a depuração mucociliar. Existem vários tipos de drogas mucorreguladoras em desenvolvimento, incluindo os antagonistas da taquicinina, os inibidores sensoriais neuropeptídicos, os inibidores de mediadores e de enzimas, os supressores do gene mucina, os agentes mucolíticos, os antibióticos macrolídeos e os bloqueadores purinoceptores.

Reparo alveolar: Um mecanismo importante de obstrução das vias aéreas na DPOC é a perda do recolhimento elástico devido a destruição proteolítica do parênquima pulmonar. Dessa forma, parece improvável que essa obstrução possa ser revertida através da terapia com drogas, embora seja possível reduzir o índice de progressão por meio da prevenção dos processos inflamatórios e enzimáticos da doença. É até mesmo possível que possam ser desenvolvidas drogas que estimulem um novo crescimento dos alvéolos. O ácido retinóico aumenta o número de alvéolos em ratos e reverte, notavelmente, as alterações histológicas e fisiológicas induzidas pelo tratamento com elastase. Ainda não se conhece os mecanismos moleculares envolvidos e não se sabe se isso pode ser expandido aos humanos. Vários agonistas de subtipos de receptores do ácido retinóico que podem apresentar uma seletividade maior para esse efeito já foram desenvolvidos. O fator de crescimento do hepatócito (FCH) tem um efeito importante sobre o crescimento dos alvéolos no pulmão fetal e é possível que no futuro possam ser desenvolvidas drogas que desencadeiem a responsividade ao FCH no pulmão adulto ou simulem a ação do FCH.

Via de distribuição: Muitos inaladores que liberam broncodilatadores têm sido otimizados com a finalidade de distribuírem drogas ao trato respiratório na asma. Métodos para distribuição rápida e segura de medicações aos locais alvos de inflamação e destruição tissular na DPOC precisam ser avaliados.