

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Alexandre Pinto Cardoso 1

Artigo original *Original Article*

Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios

Epidemiology of COPD: Facing Challenges

Marcelo F. Rabahi 4

Etiopatogenia da DPOC

Etiopathogenesis of COPD

Rogério Rufino, Cláudia H. da Costa 9

Apresentações Clínicas da DPOC

Clinical Presentations of COPD

Paulo Cesar de Oliveira 15

Relação entre DPOC e Doença Cardiovascular

Relationship between COPD and Cardiovascular Disease

Cláudio D. S. Schettino, Flávia C. C. de Deus, Aline A. V. Gonçalves, Edno Wallace 19

Avaliação Funcional Pulmonar na DPOC

Pulmonary Function in COPD

Karen R. S. Azevedo 24

Avaliação do Risco Cirúrgico em Pacientes com DPOC

Evaluation of Surgical Risk in Patients with COPD

Agnaldo J. Lopes, Rogério Rufino, Elizabeth J. C. Bessa 30

DPOC e Depressão

Depression and COPD

Mariana S. Araujo, Jairo S. Araujo 35

Câncer do Pulmão e DPOC

Lung Cancer in COPD

Mauro Zamboni 40

Diagnóstico Radiológico da DPOC

Radiological diagnosis of COPD

Dequitier C. Machado, Gustavo B. Camilo, Arnaldo J. Noronha, Oswaldo V. D. Montessi, Rafael Capone, Domenico Capone 45

DPOC: Desafios da Abordagem Medicamentosa na Doença Estável

COPD: Challenges in the Pharmacologic Management of Stable Disease

Ronaldo Nascentes 50

Acompanhamento Ambulatorial da DPOC

Outpatient Monitoring of COPD

Fernando L. C. Lundgren 55

Exacerbação da DPOC Exacerbations of COPD <i>Alexandre P. Cardoso</i>	60
Reabilitação Pulmonar Pulmonary Rehabilitation <i>Oliver A. Nascimento, Vinicius C. Iamonti, José R. Jardim</i>	65
Enfrentando Desafios na DPOC: Gerenciamento na UTI Facing challenges in COPD: ICU Management of Patients <i>Marcelo A. Holanda</i>	70
Tratamento Endoscópico do Enfisema: uma Atualização Bronchoscopic Treatment of Emphysema: an Update <i>Hugo G. Oliveira, Silvia M. Oliveira, Amarilio V. Macedo Neto</i>	76
Transplante Pulmonar no Enfisema Lung Transplantation for Emphysema <i>Carlos H. R. Boasquevisque</i>	83
Instrução para autores <i>Instructions for the authors</i>	89

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Vice-presidente:

Dra. Simone Miranda

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Leandro Vianna

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Região Serrana:

Dr. Alexandre Bretas Simões

Região Norte:

Dra. Patrícia Andrade Meireles

Região Sul:

Dra. Rená Simões Clemente

Secretário Geral:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Secretário Adjunto:

Dr. Paulo Cesar de Oliveira

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Neio Boechat

Secretário de Divulgação:

Dr. Rafael Klas da Rocha Leal

Tesoureiro:

Dr. Luiz Roberto Fernandes Costa

Conselho Fiscal:

Dr. Arnaldo José Noronha Filho

Dr. Flávio José Magalhães da Silveira

Dr. Eucir Rabello

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Geovanni Antônio Marsico

Departamento de Broncoscopia:

Dr. Eucir Rabello

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dra. Ana Alice Ibiapina Parente

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Hisbello da Silva Campos

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Zukin

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Domenico Capone

Comissão de Doenças da Pleura:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante

Comissão Doenças Ocupacionais e Ambientais:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Comissão de DPOC:

Dr. Alexandre Pinto Cardoso

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Mauro Musa Zamboni

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dr. Roberto Bravo de Souza

Comissão de Defesa Profissional e Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado

Comissão de Imagem:

Dr. Bernardo Tessarollo

Comissão de Infecção:

Dr. Miguel Abidon Aidé

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dr. Ricardo Luiz Menezes Duarte

Comissão de Residência Médica:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues

Comissão de Tabagismo:

Dra. Alessandra Alves da Costa

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Renato Prado Abelha

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Luiz da Rocha

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dra. Silvana Elena Romano

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.brSite: www.sopterj.com.br**Comunicação científica:**

Patrícia Rosas CRB/7 3978

e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias

mari.designer@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Figuras referentes ao artigo Etiopatogenia da DPOC.

Órgão Financiador:  **FAPERJ**

EXPEDIENTE

Editora Chefe

Profa. Dra. Patrícia Rieken Macedo Rocco
MD, PhD – Professora Titular UFRJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD, Unirio
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc, Unirio
Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD, UFF
Jorge Luiz da Rocha - MD, HESM
Luis Paulo Loivos - MD, MS, UFRJ
Marcus Barreto Conde - MD, PhD, UFRJ
Pierre d'Almeida Telles Filho - MD, HERJ
Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPath
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Editorial**Editorial DPOC Um Desafio a ser enfrentado***Alexandre Pinto Cardoso¹*

Neste número do Pulmão RJ o leitor vai encontrar densa revisão sobre os tópicos tratados, desde aspectos epidemiológicos até a reabilitação passando pela patogenia, manifestações clínicas e radiológicas, exacerbações e cuidados na terapia intensiva. Foi portanto oportuna a decisão do Editor escolher este tema como foco.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é agora reconhecida como uma das mais importantes doenças não transmissíveis em todo o mundo, e sua prevalência está a aumentar com o envelhecimento da população mundial. Apesar de um enorme progresso ter sido feito na compreensão dos mecanismos inflamatórios subjacentes e fenótipos clínicos, ainda há um longo caminho a percorrer no desenvolvimento de drogas que impeçam a progressão da doença, reduzir a mortalidade e co-morbidades, e tratar eficazmente as exacerbações. Por estas razões, o interesse pela investigação DPOC tem aumentado rapidamente, como mostrado por um número crescente de publicações, não só em revistas especializadas respiratórias, mas também em revistas médicas em geral.

A Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) teve um enorme efeito sobre o diagnóstico e tratamento da DPOC em todo o mundo e tem sido utilizado para orientar diretrizes locais. Em 2012, seu documento estratégico foi revisto substantivamente (1). Anteriormente, o foco era a importância da espirometria para a classificação da gravidade da doença e a necessidade de tratamento, mas na recente revisão, recomenda-se uma avaliação mais global do efeito da doença, com medição de sintomas (por meio de questionários validados), história de exacerbações, bem como a presença de comorbidades, além de espirometria, necessário para orientar o manejo da doença. Com base no volume expiratório forçado em 1 s (FEV_1 , % do previsto), as pontuações dos sintomas, a história e exacerbação, os pacientes podem ser classificados em quatro categorias: A, FEV_1 maior do que 50% do previsto e alguns sintomas ou exacerbação, B, doença semelhante gravidade, com mais sintomas, C, FEV_1 inferior a 50% do previsto e alguns sintomas ou exacerbações e D, FEV_1 inferior a 50% do previsto, com mais sintomas e exacerbações. A aplicação desta categorização para uma grande população em geral

1. Md. PhD Professor Associado Faculdade de Medicina da UFRJ.
Chefe da Divisão de Tisio-Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax UFRJ, Coordenador da Comissão de DPOC da SOPTERJ.

Endereço para correspondência: Alexandre Pinto Cardoso. Av. Visconde de Albuquerque, 184/401, Leblon, CEP: 2240-000, Rio de Janeiro.
Tel: 55 21 3495-3512, Fax: 55 21 2239-6099. Email: pneumoalex@globo.com.

na Dinamarca permitiu que o risco de exacerbações e mortalidade pudesse ser predito (2). Inesperadamente, os pacientes na categoria B tiveram uma taxa de mortalidade mais alta do que aqueles na categoria C, apesar de ter um FEV₁ maior a menor sobrevida foi associada a mortes por doenças cardiovasculares e câncer de pulmão em particular. Se esta nova classificação vai melhorar o manejo e os desfechos ainda não foi estabelecida em estudos prospectivos, como o estudo de Han e colleagues (3).

A nova estratégia de GOLD também enfatiza a importância da avaliação de co-morbidades, uma vez que estes têm um grande efeito sobre o resultado. O manejo dessas comorbidades, um número crescente de que são doenças não-pulmonares, em pacientes com DPOC está sendo debatido (4). Surpreendentemente, a ansiedade foi um dos preditores mais fortes de mortalidade neste grupo, as razões pelas quais são desconhecidas. Todos os pacientes deste grupo eram fumantes (5). Muitas comorbidades em pacientes com DPOC têm sido associadas à inflamação sistêmica, possivelmente como consequência do excesso de inflamação que não se restringe ao pulmão. Em uma grande coorte de pacientes com DPOC, aqueles com inflamação sistêmica persistente (medido por seis biomarcadores sanguíneos durante 3 anos) têm uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada e frequência exacerbação do que os pacientes sem essa *inflammation* (6). No futuro, o tratamento anti-inflamatório pode ser desenvolvido para atingir essa inflamação sistêmica para melhorar a DPOC e aliviar suas comorbidades.

Colonização crônica das vias aéreas inferiores, com as bactérias, tais como o *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, e é um aspecto importante da DPOC porque está ligado a exacerbações agudas e aumento da progressão da doença. Um relatório recente mostrou que o multiplex PCR quantitativo para amplificar DNA bacteriano foi mais sensível do que era a cultura de rotina, e que uma maior carga bacteriana no estado estável foi relacionada com a gravidade da doença e previu exacerbações futuras, que foram associadas com um aumento notável na carga bacteriana 0 (7) a amplificação do gene de rRNA 16S pode ser utilizado para detectar várias espécies de bactérias nas vias aéreas inferiores de pessoas saudáveis e em pacientes com DPOC, que não são isolados por métodos convencionais de cultura bacteriana. PCR quantitativa mostra um aumento na carga bacteriana total durante as exacerbações, na doença mais grave, e em pacientes tratados com corticosteróides inalados em comparação com não usam no período intercrítico (8). A utilização de antibióticos de longo prazo, tais como macrólídeos, no manejo da doença estável é incerto uma vez que, embora estes antibióticos podem reduzir a carga bacteriana e exacerbações, resultam no crescimento excessivo de longo prazo de outras bactérias patogênicas. Mesmo o uso de antibióticos nas exacerbações da DPOC tem sido questionada devido dificuldade de demonstração de benefício clínico, talvez porque muitas exacerbações pode ser desencadeada por infecções virais. Em um estudo controlado por placebo de amoxicilina e clavulanato para tratar as exacerbações agudas em mais de 300 pacientes com DPOC leve a moderada, os investigadores mostraram uma clara vantagem em termos de recuperação de exacerbações, mas importante também no prolongamento do tempo para a próxima exacerbação 0 (9). Altas doses de corticóides inalatórios são usados em muitos pacientes com DPOC (o que contradiz Recomendação 1 das diretrizes de GOLD) e isso está associado a um aumento da incidência de pneumonia. Um estudo de base populacional recente mostrou que os pacientes com DPOC que são tratados com corticóides inalatórios têm

um risco aumentado cerca de 16 vezes maior de desenvolver infecções pulmonares por micobactérias não-tuberculosas (10), que acrescenta ainda mais o apoio à crescente preocupação com o uso de alta dose corticóides inalatórios em pacientes com esta doença.

Boa leitura.

REFERÊNCIAS

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;1164/rccm.201204-0596PP. published online Aug 9. PubMed
2. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 975-981. CrossRef | PubMed
3. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2012. published online Aug 18. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70044-9).
4. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-161. CrossRef | PubMed
5. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J* 2012; 39: 1343-1353. CrossRef | PubMed
6. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e37483. CrossRef | PubMed
7. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; 67: 1075-1080. CrossRef | PubMed
8. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1073-1080. CrossRef | PubMed
9. Llor C, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 716-723. CrossRef | PubMed
10. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2012;1136/thoraxjnl-2012-201772. published online July 10. PubMed

Artigo original

Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios

Epidemiology of COPD: Facing Challenges

Marcelo F. Rabahi¹

RESUMO

A exposição à fumaça de tabaco e a outros poluentes ambientais, além das variações climáticas, tem influenciado de sobremaneira o aumento das doenças respiratórias em todo o mundo; entre elas, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem merecido um esforço especial por ser responsabilizada por 3 milhões de mortes a cada ano (5% de todas as causas de morte) e com estimativa de aumentos progressivos.

Vários são os fatores que têm marcado uma nova visão epidemiológica da DPOC (envelhecimento da população, contexto da DPOC como doença sistêmica e epidemia da multimorbidade) aumentando a complexidade do manejo da doença. Outra mudança refere-se ao fato de que a DPOC está entre as poucas causas de mortes que apresentam crescimento, e esses números têm se alterado quando estratificamos as mortes entre homens e mulheres, mostrando um aumento proporcional das mortes entre as mulheres, o que reflete a tendência mundial dos números do tabagismo, com um aumento proporcional entre as mulheres. Alterações genéticas, história familiar, deficiência de vitamina D e exposição à queima de biomassa para aquecimento ou preparo de alimentos têm sido também apontados como novos paradigmas na gênese da DPOC.

Com isso, as atuais características epidemiológicas da DPOC realmente representam um grande desafio.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Envelhecimento; Hábito de fumar.

ABSTRACT

The worldwide increase in the incidence of respiratory diseases has been greatly influenced by exposure to tobacco and other environmental pollutants, as well as climate variations. Among such diseases, COPD merits special attention, being responsible for 3 million deaths each year (5% of deaths from all causes), a number that is predicted to grow progressively.

Various factors (the aging of the population, the recognition of COPD as a systemic disease, and the epidemic proportions of COPD-related multimorbidity) have contributed to the development of a new epidemiological perspective on COPD, which has increased the complexity of its management. Another change refers to the fact that COPD is among the few diseases that present proportional growth as a cause of death, and the numbers change when we stratify deaths by gender, showing a proportional increase among women, reflecting the global trend in the data related to smoking, the proportion of female smokers having increased. Genetic alterations, family history, vitamin D deficiency, and exposure to smoke from biomass burning (for heating or food preparation) are the new epidemiological paradigms in the genesis of COPD.

The current epidemiological characteristics of COPD truly represent a great challenge.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology; Aging; Smoking.

1. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia,GO, Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marcelo F. Rabahi. Avenida B, 483, Setor Oeste, CEP: 74110-030, Goiânia, GO, Brasil.
Tel/Fax: 55 62 3521-3333. E-mail: mfrabahi@gmail.com.

Os desafios das doenças respiratórias se misturaram com os próprios desafios da saúde pública. Há 100 anos, o manejo da tuberculose representava uma grande preocupação de toda comunidade médica no Brasil e no mundo todo e, ainda hoje, persiste como um agravo substancial. Entretanto, as doenças crônicas não transmissíveis também têm sido alvo de inúmeros esforços na esfera da saúde pública, sendo que a DPOC tem merecido um esforço especial. A DPOC é responsabilizada por 3 milhões de mortes a cada ano, chegando a 5% das mortes por todas as causas e com estimativa de um aumento progressivo da mortalidade; de 1990 a 2010, a DPOC passou da quarta para a terceira causa de morte (1).

Fatores como a exposição ao tabaco e a outros poluentes ambientais, além das variações climáticas, têm influenciado sobremaneira o aumento das doenças respiratórias em todo o mundo. A DPOC é caracterizada por obstrução crônica e progressiva do fluxo expiratório, associada a uma resposta inflamatória anômala das vias aéreas e do parênquima pulmonar a partículas e gases tóxicos, e está entre as principais pneumopatias relacionadas a esses fatores. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a DPOC afeta cerca de 600 milhões de pessoas em todo o mundo. Utilizando-se o critério *disability-adjusted life year* (DALY) — que soma os anos perdidos devido a mortes prematuras e os anos vividos com incapacidade — a DPOC terá o quinto maior número de DALY no mundo em 2020, com custos estimados entre US\$ 1.000 e US\$ 4.000 por paciente por ano. Estudos têm mostrado que, entre as causas mais comuns de morte (doenças coronarianas, cerebrovasculares e tumorais), a DPOC e os tumores de pulmão são as únicas que apresentam um crescimento. Esses números têm se alterado quando estratificamos as mortes entre homens e mulheres, mostrando um aumento proporcional das mortes entre as mulheres, o que reflete a tendência mundial do aumento proporcional do tabagismo entre essas (1,2).

Nos últimos anos, a medicina moderna e os inúmeros avanços nos cuidados às pessoas têm elevado a expectativa de vida a um ritmo de três meses por ano. Em 1995, havia 542 milhões de pessoas acima de 60 anos, e esse número irá dobrar em 2025, com a expectativa de 1,2 bilhões de indivíduos acima dessa faixa etária em todo o mundo. No Brasil, essa faixa etária correspondia a 7,3% da população em 1990 e, 20 anos depois, já representa 10,8% (Figura 1). Acompanhando essa tendência, outro desafio se aproxima — a epidemia da multimorbidade — e, dentro do contexto da DPOC como uma doença sistêmica, é de se esperar um aumento progressivo na sua prevalência e na complexidade do manejo devido às comorbidades (2,3).

Em uma avaliação recente coordenada pelo *Centers for Disease Control and Prevention*, foram avaliados a prevalência, o impacto na qualidade de vida e o uso dos serviços de saúde em pacientes com DPOC nos EUA (4). Os dados foram levantados a partir do sistema de vigilância de fator de risco e comportamento, e a prevalência média de DPOC encontrada nos 50 estados americanos foi de 6,3%, variando entre 3,1% e 9,3%, o que corresponde a uma população de 15 milhões de portadores de DPOC (4). Corroborando a hipótese de que a prevalência aumenta com a idade, a prevalência entre os indivíduos acima de 65 anos chegou a 12% naquele estudo (4). Outro dado relevante foi que a doença foi mais prevalente entre as mulheres do que nos homens (6,7% vs. 5,2%), refletindo diretamente o padrão de consumo de tabaco nos últimos anos, que apresenta uma progressiva redução na proporção entre homens e mulheres. Isso também tem refletido no número de óbitos. Atualmente, a proporção de óbitos em mulheres por DPOC já é maior que aquela entre os homens, com aproximadamente 60.000 mortes por ano. Em um estudo, dentre 13.309 pacientes com DPOC, 76% referiram ter realizado um teste respiratório para o diagnóstico, 55,6% faziam uso de pelo menos uma medicação para DPOC diariamente, 17,7% foram atendidos em uma unidade de emergência no último ano, e 64,2% referiram que a DPOC influenciava negativamente sua qualidade de vida (4).

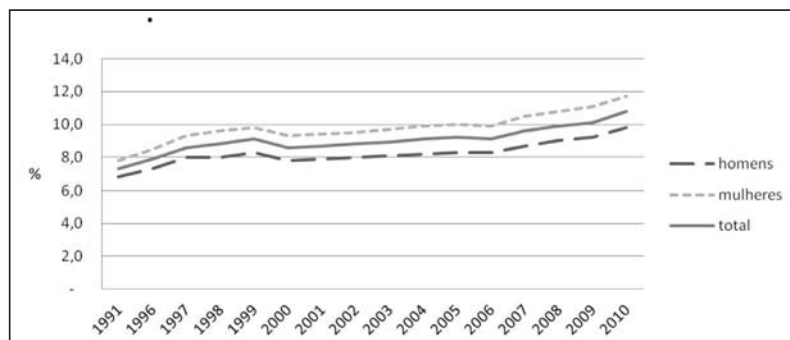


Figura 1 - Distribuição temporal da proporção de habitantes (total e segundo o gênero) acima de 60 anos no Brasil.

O projeto latino-americano de investigação em obstrução pulmonar (5), conhecido como PLATINO, um estudo transversal de base populacional em cinco capitais da América Latina, baseado em uma randomização de regiões e casas, incluindo indivíduos acima de 40 anos. Através da aplicação de um questionário e da realização de espirometria, encontrou-se uma prevalência de DPOC em 18% nos homens e em 14% nas mulheres na cidade de São Paulo, o que representa uma estimativa entre 5 e 6 milhões de brasileiros com DPOC (5).

No Brasil, a DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis, com um aumento de 12% no número de óbitos entre 2005 e

2010, o que representa atualmente quase 40.000 óbitos anuais decorrentes da DPOC. Além disso, a DPOC foi responsável por um custo de 103 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde em 2011, referente a 142.635 internações. Esse custo foi superior ao de pacientes com infarto agudo do miocárdio e hipertensão arterial e foi equivalente ao de portadores de diabetes (Figura 2). Segundo a Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária do Câncer do Instituto Nacional do Câncer, entre 85% e 90% de todas as mortes por DPOC são atribuíveis ao tabagismo (3,6).

Em um estudo da prevalência de DPOC em pacientes hipertensos cadastrados no Programa Nacional de Acompanhamento de Pacientes Hipertensos e Diabéticos em uma unidade pública de saúde da cidade de Goiânia, entre 301 pacientes avaliados, 67 (22,2%) apresentavam DPOC, e, desses, 55 (82%) não haviam sido diagnosticados previamente (7). Naquele estudo, a prevalência de diabéticos foi de 24,2%, corroborando o fato de que a DPOC traz impactos para a saúde pública de forma semelhante aos da diabetes, porém com nível de atenção e investimentos muito menores (7).

A exposição ao tabaco é a principal etiologia da doença, mas outros poluentes ambientais, como partículas e gases (queima de biomassa), também são importantes e são amplificados por fatores que afetam o crescimento pulmonar durante a gestação e a infância. Entretanto, outros fatores também têm sido implicados na gênese da DPOC, uma vez que apenas 15-20% dos fumantes desenvolvem os sintomas da doença (2).

A exposição à biomassa tem sido um desses fatores alvo de inúmeras publicações; em todo o mundo, são quase 3 bilhões de pessoas expostas à fumaça da combustão de biomassa, seja para cozinhar, seja como fonte de energia para o aquecimento doméstico. Nesses locais, incluindo grande parte da população rural do Brasil, a poluição doméstica também é responsável pela etiologia da DPOC (1).

Em um estudo realizado no Brasil avaliando 160 mulheres recrutadas em unidades básicas de saúde que apresentavam uma média de exposição cumulativa à fumaça de lenha de $211,2 \pm 98,2$ horas-ano, 47 (29,4%) foram diagnosticadas com DPOC (8). Em uma avaliação semelhante realizada na Índia com 702 pacientes com DPOC (9), foram pesquisados fatores etiológicos e de risco para a doença, assim como diferenças por sexo na apresentação clínica e radiológica da doença e a presença de comorbidades. Os autores observaram que, em comparação aos homens, as mulheres eram mais jovens, relatavam mais sintomas e exacerbações e apresentavam maior prevalência de

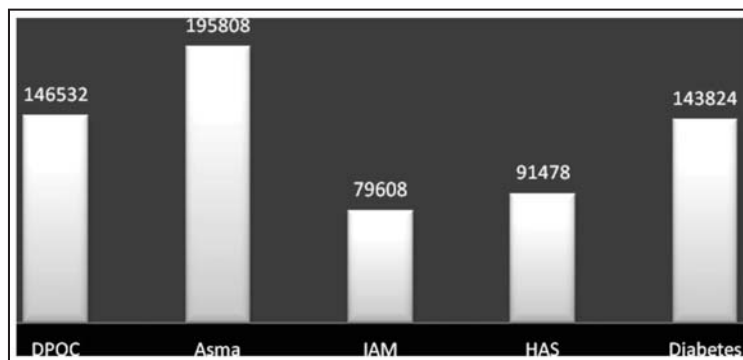


Figura 2 - Número de internações no Sistema Único de Saúde por DPOC e outras doenças crônicas não transmissíveis no Brasil em 2011 (3).

IAM: infarto agudo do miocárdio; e HAS: hipertensão arterial sistêmica.

características sistêmicas. A fumaça do tabaco foi o tipo de exposição predominante no sexo masculino, enquanto a fumaça da queima de biomassa foi a exposição predominante em mulheres (9).

O entendimento da DPOC como uma doença inflamatória está bem definido. A fumaça de cigarro e outros gases nocivos provocam uma resposta imune inata que leva ao dano pulmonar, sendo recrutadas para o local da agressão células do sistema imunológico, incluindo macrófagos e neutrófilos, e, nesse processo, citocinas pró-inflamatórias são liberadas, com um possível estímulo à produção de “novos antígenos”, o que explica a progressão da doença mesmo após a cessação do tabagismo. Além disso, essa resposta pró-inflamatória leva ao espessamento do músculo liso da árvore brônquica, e, nesse ponto, parece existir uma ligação entre a deficiência de vitamina D e a progressão da DPOC. Uma pesquisa epidemiológica encontrou deficiência de vitamina D em mais de 60% dos pacientes com DPOC grave e muito grave (10). Tentando estabelecer a resposta da suplementação de vitamina D, os autores realizaram um estudo duplo cego controlado com placebo e, após um ano, não houve diferenças nos desfechos de VEF₁ e na frequência de exacerbações; porém, os autores relataram que os pacientes com uma depleção maior de vitamina D no início do estudo (níveis de 1,25-dihidroxitamina D abaixo de 10 ng/mL) tiveram 43% menos exacerbações após a correção dos níveis de vitamina D (2,10,11).

A heterogeneidade da DPOC e o fato de pacientes estarem expostos aos mesmos fatores de risco e apenas uma parte deles desenvolverem a doença têm suscitado a busca de outros fatores de associação, e, entre eles, estão o gênero, a etnia, a raça e fatores genéticos. Historicamente, os homens sempre tiveram uma prevalência maior de DPOC; os dados do estudo PLATINO em 2003 mostram uma prevalência de 18% e 14%, respectivamente, em homens e mulheres acima de 40 anos na cidade de São Paulo. Entretanto, dados recentes dos EUA evidenciam que a prevalência de DPOC nas mulheres ultrapassou a

dos homens (6,7% vs. 5,2%) entre os americanos com mais de 18 anos. Dentro desse contexto, surge outro agravante em relação à doença, pois a DPOC parece ter um curso com mais sintomas e apresentação mais grave nas mulheres (4,5).

As avaliações genéticas relacionadas à DPOC trazem consigo a complexidade desses fatores estarem associados aos próprios fatores etiológicos. Os fatores genéticos podem influenciar diretamente a susceptibilidade à doença, mas eles também podem estar ligados à susceptibilidade ao tabagismo ou ao comportamento dos filhos em se tornarem fumantes como os pais ou de terem hábitos de vida prejudiciais, como a exposição à queima de biomassa ou a outras poeiras/gases nocivos (12).

Em um grande estudo de caso-controle, testou-se a hipótese de que a história familiar de DPOC seria um fator de risco independente do tabagismo ou da exposição passiva à fumaça de tabaco (13). Foram avaliados 821 pacientes com DPOC e 776 controles (tabagistas sem DPOC). Os pacientes com DPOC eram mais velhos e com uma história de tabagismo mais longa, havia mais brancos entre os pacientes com DPOC, mas não houve diferença na proporção entre homens e mulheres. A história familiar mostrou ser um fator de risco significativo (OR = 1,73; IC95%: 1,36-2,20), o que não aconteceu em relação à história de tabagismo ou à exposição passiva (13). Dessa forma, a história familiar de DPOC, que é muito pouco investigada quando comparada a de outras doenças crônicas, como doença cardiovascular, diabetes e câncer, deve fazer parte da avaliação clínica para o risco global de DPOC (Figura 3).

A busca ativa do diagnóstico de DPOC em indivíduos com fatores de risco tem sido preconizada como uma importante estratégia no manejo da doença. Para compreender essa realidade, um estudo foi desenvolvido em uma cidade da região metropolitana de Goiânia (14); foram avaliados 200 indivíduos, dos quais 63 (31,5%) apresentaram critérios espirométricos para o diagnóstico de DPOC. A média de idade do grupo com DPOC era mais elevada, com predomínio na faixa etária de 60-80 anos, e um subgrupo de 45 pacientes não relatava diagnóstico prévio, ou seja,

o subdiagnóstico de DPOC foi de 71,4% (14). Outro achado importante foi que somente 5,6% dos indivíduos com diagnóstico prévio tinham realizado espirometria. Considerando-se os 200 indivíduos estudados que teriam a indicação de espirometria devido aos fatores de risco tabagismo e exposição à fumaça de lenha, o grau de utilização da espirometria foi apenas de 1,5% (14).

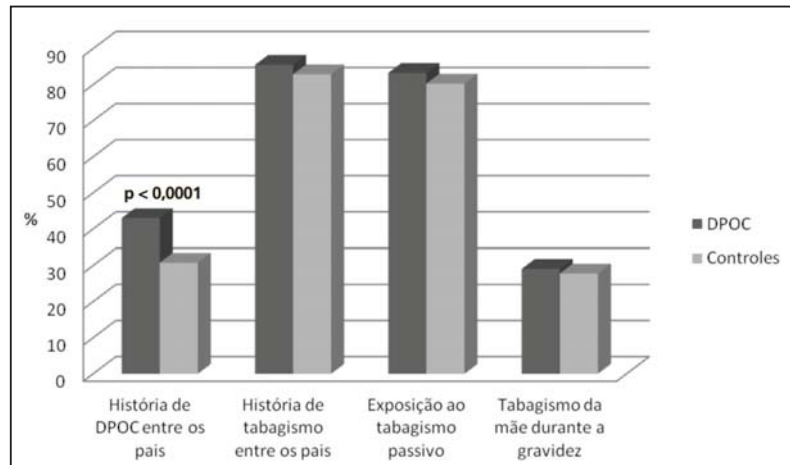


Figura 3 - História familiar e exposição ao tabagismo entre pacientes com DPOC e controles tabagistas com espirometria normal.

Adaptado da referência 13.

A subutilização da espirometria tem sido relatada como um fator determinante no subdiagnóstico da DPOC. Em uma análise sobre esse tema, destacou-se a importância de uma maior divulgação do método entre os médicos clínicos e foi ressaltado que essa medida poderia ajudar tanto no subdiagnóstico como no sobrediagnóstico de DPOC (15). Isso também foi mostrado no estudo PLATINO, no qual apenas 20% dos pacientes com DPOC já tinham realizado uma espirometria (5,15).

Dessa forma, considerando-se as atuais condições de saúde da população, com o aumento na expectativa de vida, a investigação recente de novos fatores determinantes da DPOC e as avaliações de impacto na utilização dos serviços de saúde (incluindo custos de assistência) devem contribuir para o melhor conhecimento da DPOC e, consequentemente, prover subsídios para o controle dessa enfermidade. Com isso, as atuais características epidemiológicas da DPOC realmente representam um grande desafio para médicos, pesquisadores e gestores de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2011 Dec 26]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
2. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nature* 2012; 489 (7417): Supl. S1-S44.
3. Ministério da Saúde do Brasil. [homepage on the Internet]. Brasília. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>
4. CDC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among

- Adults — United States, 2011. Morbidity and Mortality Weekly Report November 23, 2012; 61(46): 938-43.
5. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al . Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(5): 1565-1573.
 6. Ministério da Saúde do Brasil. [homepage on the Internet]. Brasília. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, 2011-2022. Available from http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31877
 7. Pereira SA. Detecção de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em pacientes hipertensos do Programa HIPERDIA [thesis]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2012.
 8. Moreira MA. Avaliação de aspectos pulmonares em mulheres expostas à fumaça de combustão de lenha [thesis]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2011.
 9. Jain NK, Thakkar MS, Jain N, Rohan KA, Sharma M. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? *Lung India*. 2011;28(4):258-62
 10. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buyschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65(3):215-20.
 11. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(2):105-14.
 12. Kim DK, Hersh CP, Washko GR, Hokanson JE, Lynch DA, Newell JD, et al. Epidemiology, radiology, and genetics of nicotine dependence in COPD. *Respir Res*. 2011;13:12-9.
 13. Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, Washko GR, Make BJ, Crapo JD, and COPD Gene Investigators. Family history is a risk factor for COPD. *Chest* 2011; 140(2):343-50.
 14. Queiroz MC, Moreira MA, Rabahi MF. Subdiagnóstico de DPOC na atenção primária em Aparecida de Goiânia, Goiás. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(6):692-699.
 15. Pessoa CLC, Pessoa RS. Epidemiologia da DPOC. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas* 2009;1(1):7-12.

Artigo original

Etiopatogenia da DPOC Etiopathogenesis of COPD

Rogério Rufino¹, Cláudia H. da Costa¹

RESUMO

A principal causa da DPOC é o tabagismo, que pode ser evitado. Apesar disso, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a DPOC será a quarta causa de mortalidade em 2020, atrás apenas das doenças vasculares, cardíacas e cerebrais, além das neoplasias.

O processo inflamatório crônico causado pelos gases da fumaça de tabaco acontece nas pequenas vias respiratórias (< 2 mm), sendo normalmente tênue e contínuo, originando a coalescência de alvéolos e ductos alveolares de forma irregular e definitiva. Várias teorias foram propostas para explicar o processo de início e progressão da doença, como a autoimunidade, a infecção viral latente, a deficiência de proteínas e vitaminas, a imaturidade pulmonar e os ambientes com maior quantidade de poluentes no ar.

É possível que os fatores, incluindo inflamação e a predisposição genética, estejam contribuindo com a progressiva destruição parenquimatosa e tendo como consequência final a DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/etiologia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/patologia; Inflamação.

ABSTRACT

The main cause of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is smoking, which is avoidable. Nevertheless, according to the World Health Organization, COPD will be the fourth leading cause of death in 2020, surpassed only by cardiovascular disease, stroke, and cancer.

The chronic inflammatory process caused by exposure to tobacco smoke occurs in the small airways (internal diameter < 2 mm); is typically mild and progressive; and leads to the coalescence of alveoli and permanently irregular alveolar ducts. Some factors have been proposed to explain the process involved in the onset and progression of COPD: autoimmunity; latent viral infection; protein or vitamin deficiency; lung immaturity at birth; and exposure to environments with high levels of air pollutants.

It is possible that multiple factors, including inflammation and genetic predisposition, contribute to the progressive destruction of the parenchyma, the end result of which is COPD.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/etiology; Pulmonary disease, chronic obstructive/pathology; Inflammation.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Rogério Rufino. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Secretaria de Pneumologia. Avenida Vinte e Oito de Setembro, 77, 2º andar, Vila Isabel, CEP: 20551-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel/Fax: 55 21 2868-8248. E-mail: pneumo.uerj@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é o principal fator de risco para a DPOC. Aproximadamente 1 em cada 5 fumantes desenvolverá a doença. Nos não fumantes, a relação é extremamente baixa (1), 1 em cada 20 não fumantes (~4%). Dessa forma, o tabagismo ativo e passivo está diretamente relacionado ao processo inflamatório e ao desenvolvimento da limitação ao fluxo aéreo, com baixa reversibilidade ao uso de medicamentos broncodilatadores.

A prevalência da DPOC em não fumantes nos EUA é em torno de 6,6% (1), mas, em alguns países, como Colômbia e África do Sul, esse número é muito elevado, chegando até a 50% (1). No mundo, estima-se que até 20% dos casos de DPOC sejam em não fumantes, ou seja, 1 em cada 5 pacientes. Fatores como deficiência de alfa-1 antitripsina, história pregressa de tuberculose pulmonar e/ou asma e constantes modificações do ar em decorrência de fontes energéticas oriundas da queima de biomassa (fonte enérgica da combustão de matéria orgânica) e da industrialização estão sendo relacionadas ao aumento da DPOC no mundo (2).

A DPOC é uma doença que está em crescimento. Atualmente, estima-se que haja no mundo 210 milhões de pacientes com esse diagnóstico (3). O envelhecimento populacional e, logicamente, pulmonar, o aumento da poluição atmosférica e os recentes e conhecidos fatores de risco fazem com que essa doença seja um dos principais desafios à saúde de indivíduos adultos. Muitas propostas de sua patogenia existem e são expostas no presente artigo.

INFLAMAÇÃO

A inflamação encontrada nos enfisemas centrociliares foi descrita inicialmente nos trabalhos realizados por Mc Lean em 1956 (4), e por Leopold & Goug em 1957 (5). Naquela época, houve a dificuldade de se aceitar a relação da inflamação com o enfisema. Em ambos os trabalhos, as amostras analisadas vinham de necropsias que podiam estar contaminadas por bactérias após o falecimento dos pacientes, mimetizando padrões de "broncopneumonia distal". Associada a esse fato, a visão da época sobre os mecanismos e respostas inflamatórias no pulmão era de que, isoladamente ou em conjunto, os processos patogênicos podiam curar sem cicatrizes, curar com cicatrizes (fibrose) e apresentar inflamação persistente, com distribuição heterogênea e de intensidade variável.

É atualmente conhecido que, em algumas circunstâncias, como na infecção e no fumo, células inflamatórias, especialmente leucócitos e macrófagos, migram em grande quantidade para o pulmão (Figura 1). Lá, eles são ativados e geram uma reação inflamatória que, ao longo dos anos, apresenta consequências na estrutura e na funcionalidade pulmonar. Esse processo inflamatório acontece nas pequenas vias respiratórias (< 2 mm), sendo normalmente tênue e contínuo, origi-

nando a coalescência de alvéolos e ductos alveolares de forma irregular e definitiva (6).

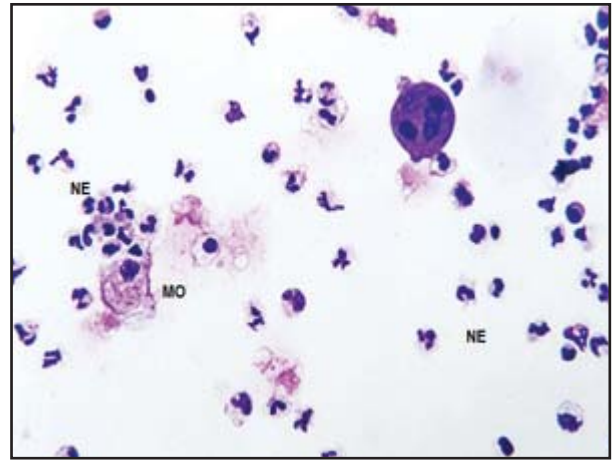


Figura 1 - Escarro induzido neutrofilico em um paciente com DPOC, sem exacerbação infecciosa, com predomínio de neutrófilos (NE). Não há visualização de bactérias intracitoplasmáticas ou no meio extracelular. Macrófagos (MO) e neutrófilos são as principais células encontradas nos pacientes com DPOC (H&E; aumento, 400x).

As células inflamatórias que são recrutadas na DPOC liberam substâncias como elastase, collagenases e produtos oxidantes, que superpostos aos oxidantes inalados da fumaça do cigarro, atuam modificando os componentes da matriz extracelular. Assim, o pulmão adquire um novo modelo, deformado (estiramento e desaparecimento dos tabiques alveolares formando espaços aéreos maiores e compressões brônquicas associadas a áreas de hiperinsuflação), irreversível e que leva ao prejuízo de uma das mais primitivas funções da vida, que é o próprio ato respiratório (7).

Em estudos histopatológicos com pacientes com DPOC, utilizando-se métodos imuno-histoquímicos, o linfócito T CD8⁺ encontra-se em quantidade significativamente superior àquela em grupos controle (Figura 2). A participação linfocitária na DPOC foi o principal e o mais recente avanço da sua patogenia (8).

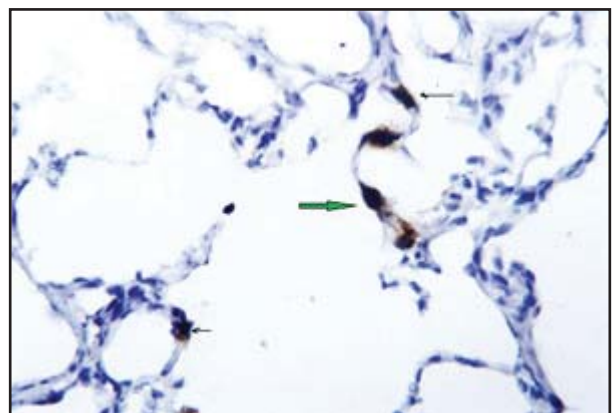


Figura 2 - Marcação das células CD8⁺ por técnica imuno-histoquímica —marcação por mieloperoxidase para células CD8⁺ (setas pretas) — em tecido pulmonar de um paciente com DPOC e enfisema. Note a tendência a agrupamentos. Área de atrofia septal (seta verde) com as células ocupando todo o septo (aumento, 400x).

LESÕES ESTRUTURAIS

O mecanismo inflamatório da DPOC envolve diferentes células, interleucinas e produtos oxidantes que formam um caldo inflamatório e oxidativo que se relaciona com a matriz extracelular, modificando o arranjo da estrutura pulmonar e de seus componentes, como as fibras elásticas e o músculo bronquiolar.

As fibras elásticas foram estudadas por vários patologistas e anatomistas até a década de 70 do século XX. Seus achados estabeleceram que o pulmão é um “órgão elástico” (Figura 3). Este fundamento talvez tenha sido a semente do conhecimento fisiopatológico, já que as mudanças funcionais encontradas na DPOC demonstraram a perda progressiva da capacidade elástica do pulmão (9).

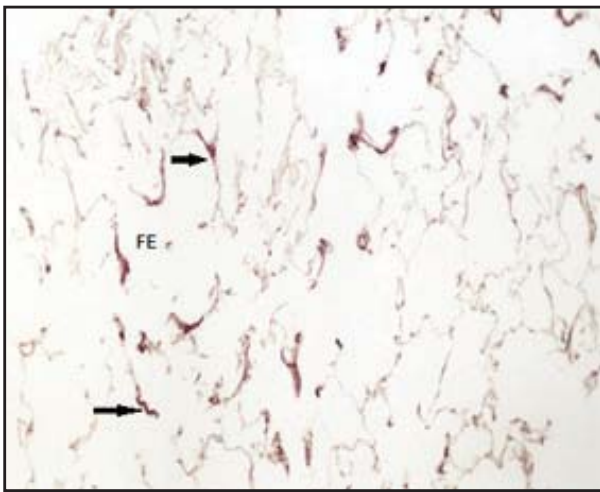


Figura 3 - Corte histológico panorâmico de amostra de pulmão em um paciente tabagista. As setas indicam as fibras elásticas (FE) que estão dispostas difusamente. Algumas áreas com maiores quantidades de FE (marrom escuro) (Resorcina-fucsina de Weigert; aumento, 100x).

A participação dos músculos das vias respiratórias na patogenia da DPOC é diferente na da asma. Aqui, apesar de os músculos apresentarem hiperplasia nos bronquíolos (Figura 4), a resposta de relaxamento da musculatura brônquica com o uso de broncodilatadores é limitada (10). Isso em parte se explica pela destruição e fibrose do pulmão, levando a um modelo estrutural que compromete a ação broncodilatadora efetiva.

TEORIAS FISIOPATOGÊNICAS DA DPOC

Teoria holandesa

Em 1961, Orié et al. (11) demonstraram que a hiper-reatividade brônquica (HRB), ou seja, a redução anormal do calibre brônquico a estímulos inalados, se correlacionava com o maior declínio do VEF₁ em fumantes. A partir dessa constatação, considerou-se que uma parcela de pacientes tabagistas poderia ter como gênese do desenvolvimento da DPOC a HRB. Tal proposta ficou conhecida como a “teoria holandesa” (12).

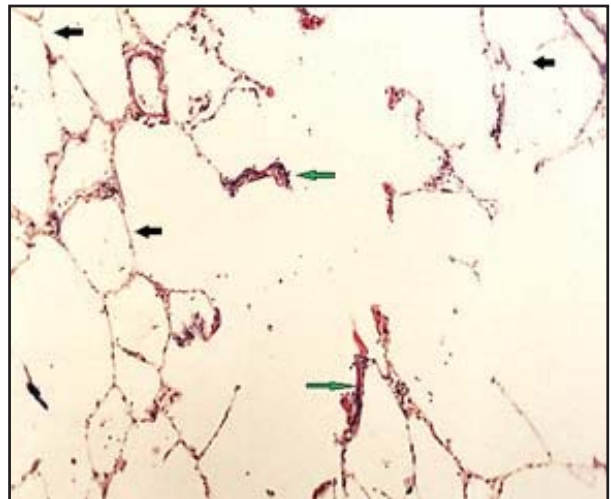


Figura 4 - Visão panorâmica do músculo liso respiratório em um paciente com DPOC. Há um aumento (ou rupturas) e uma diminuição da trama alveolar associada a áreas de septos muito finos (setas pretas) e aumento do tecido conjuntivo muscular (setas verdes; tricrômico de Masson; aumento, 100x).

A participação da HRB como um dos mecanismos de obstrução na DPOC está sendo revista. Observações de que fumantes não asmáticos podem apresentar maior sensibilização para certos alérgenos ocupacionais, assim como valores de IgE e de eosinófilos sanguíneos maiores do que nas pessoas não tabagistas e sem antecedentes alérgicos, contribuíram para que a teoria holandesa, apesar de antiga e frequentemente questionada, se revitalizasse (13). Em um recente estudo, verificou-se que o risco de desenvolvimento de DPOC em uma população de fumantes e com HRB é de 39%, enquanto o risco de desenvolvimento de DPOC apenas com o fumo é aproximadamente 15% (14). Outro dado é que, em pacientes com DPOC e reversibilidade da limitação ao fluxo aéreo, há um maior risco de progressão da doença (15). Esses pacientes (fenótipo DPOC asmático) estão sendo estudados geneticamente, na tentativa de identificação de associações genômicas de asma e DPOC; porém, até o momento, não houve uma convergência loci genética das doenças (16).

Teoria elastase-antielastase

Em 1963, Laurell & Erickson (17) conseguiram correlacionar o desequilíbrio de substâncias proteolíticas e antiproteolíticas (deficiência da alfa-1 antiprotease) com o enfisema pulmonar. Esse resultado foi um dos mais relevantes conhecimentos incorporados na patogênese da DPOC. Dessa forma, no caso de as proteases estarem em excesso ou as antiproteases estarem diminuídas, o parênquima pulmonar adquiriria uma nova estrutura, com o surgimento da limitação ao fluxo aéreo. Contudo, esse modelo de DPOC somente se adapta a 1% dos pacientes com DPOC, que apresentam deficiências sanguíneas de alfa-1 antiprotease.

Teoria oxidante-antioxidante

A fumaça do cigarro resultante da combustão do tabaco pode ser completa na porção distal (incandescente) dos cigarros, alcançando temperaturas de até 850°C, ou incompleta, na medida em que se distancia dessa zona. Os produtos dessa combustão sofrem oxidação pelos mecanismos de pirólise, de pirossíntese, além da destilação de alguns componentes do tabaco (por exemplo, nicotina). A combinação desses três mecanismos leva à formação de um combinado heterogêneo com duas fases: fase particulada e fase gasosa.

Mais de 4.000 substâncias podem ser geradas pelo ato de fumar. As substâncias mais estudadas são as seguintes: nicotina, fenóis, cresóis, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, cetonas, alcoóis, polioiso, dióxido de carbono, monóxido de carbono, hidrogênio, metano, carbonilas, ácido cianídrico, óxido de nitrogênio, dióxido de nitrogênio, acetaldeído, benzeno, tolueno, xileno, cloreto de metila, derivados carbonilas, vários ácidos orgânicos e hidrocarbonetos saturados e não saturados.

O trato respiratório é constantemente exposto aos efeitos da oxidação. As moléculas de oxigênio, ozônio, dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre e a fumaça do cigarro têm efeito oxidativo. Durante infecções respiratórias, os oxidantes também podem ser formados pelos granulócitos (neutrófilos) e macrófagos. Essas células têm produtos oxidantes que servem para destruir os microrganismos que alcançam as vias respiratórias. Entretanto, no curso desse processo, a atividade oxidativa também causa lesão direta nos tecidos circundantes. O trato respiratório é equipado com um sistema antioxidante que impede esses efeitos de oxidação direta e indireta (liberação de conteúdos celulares). Certas substâncias, como vitamina C, glutatona, ácido úrico, bilirrubina, vitamina E, vitamina A e albumina, possuem a capacidade de bloquear a ação de moléculas oxidativas. A teoria do desequilíbrio dos produtos oxidativos (em excesso) e antioxidativos (insuficientes) é demonstrada em vários modelos experimentais, pois os agentes oxidantes podem aumentar a quantidade de muco secretado pelas glândulas brônquicas, aumentar a migração de neutrófilos para o pulmão, inativar antiproteases e proliferar fibroblastos (18).

Teoria do desequilíbrio das subpopulações linfocitárias (CD4 e CD8)

Em 1995, Amadori et al. (19) determinaram que 5% da população de doadores saudáveis apresentavam no sangue periférico o valor da relação CD4/CD8 < 1. Sabendo-se que a DPOC somente acontece em uma parcela de fumantes, eles sinalizaram que a menor relação CD4/CD8 identificava os possíveis doentes, ou seja, tabagistas com diminuição prévia da relação CD4/CD8 no sangue periférico seriam as pessoas que desenvolveriam a DPOC.

Naquela mesma década, outros estudos com amostras de biópsia pulmonar demonstraram que os linfócitos T CD8⁺ estavam significativamente aumentados nas vias respiratórias inferiores em pacientes com DPOC (20). Assim, o modelo inflamatório da DPOC composto por neutrófilos e macrófagos apresentava um novo ator celular, o linfócito T CD8⁺. Alguns autores demonstraram o predomínio dessas células no escarro, no lavado broncoalveolar e no tecido pulmonar quando esses níveis foram comparados a amostras de voluntários sem obstrução brônquica (21). Além disso, a intensidade da inflamação linfocitária pode ser relacionada com o grau de obstrução. Assim, pacientes com pior função respiratória teriam maior infiltração linfocitária, o que poderia sugerir o papel dessas células na progressão da doença.

A polarização da inflamação brônquica em favor do tipo 1 propicia a liberação de citocinas específicas desse processo. Sendo assim, quimiocinas típicas dessa polarização (CXCL9, CXCL10, CXCL11 e CCR5) estão aumentadas no escarro de pacientes com DPOC quando comparados com tabagistas ou voluntários não tabagistas sem obstrução ao fluxo aéreo (22).

Embora se saiba que essa polarização inflamatória ocorra e seja necessária para a progressão da doença, é possível que outros fatores estejam atuando para facilitar esse cenário.

Teoria da infecção viral latente

Em 1997, Keicho et al. (23) propuseram a participação viral na patogenia da DPOC. A presença do adenovírus nas células epiteliais das vias respiratórias inferiores em doentes com DPOC foi encontrada em pacientes no período intercrise (sem exacerbação) da DPOC, o que poderia induzir a liberação de maiores quantidades de mediadores inflamatórios, como ICAM-1 e IL8, e ampliar o processo inflamatório já instalado pelo tabagismo. Tais defensores da participação viral no desenvolvimento e agravamento da DPOC demonstraram que o vírus sincicial respiratório, além do adenovírus, também pode ser encontrado em alguns doentes.

Teoria autoimune

A recente teoria imunitária vem no espaço do conhecimento científico do porquê pacientes que já pararam de fumar há anos desenvolvem DPOC. Sabe-se que o processo inflamatório pulmonar se assemelha ao processo articular na artrite reumatoide, uma doença com autoanticorpos bem definidos (24). A hipótese proposta foi a de que, na DPOC, a degradação da matriz extracelular (elastina) desencadeia uma produção de autoanticorpos contra as fibras elásticas. Esses autoanticorpos antielastina foram identificados no trabalho de Lee et al. (25), mas estudos posteriores não reproduziram esse achado.

Teoria britânica

No mesmo período da hipótese holandesa (HRB e desenvolvimento da DPOC), foi postulada a hipótese britânica, que preconiza que o declínio da função pulmonar é decorrente de infecções respiratórias recorrentes (26). Trabalhos posteriores (27,28) demonstraram que o volume bacteriano no escarro estava correlacionado ao declínio maior da função respiratória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ideia de que o enfisema resulta da injúria proteolítica dos septos alveolares tem se mantido como a teoria que mais se adapta aos conhecimentos adquiridos nos últimos anos. Na hipótese proteinase-antiprotease, ocorre uma liberação episódica ou regular de proteinases no tecido pulmonar capaz de digerir as proteínas de sustentação da estrutura

pulmonar. Normalmente, o pulmão é protegido pela ação de inibidores de proteases, principalmente provenientes do sangue, mas que também podem ser produzidos localmente. O enfisema resultaria num desequilíbrio da relação protease-antiprotease, favorecendo as proteases. O reparo pulmonar seria feito de forma insuficiente e deficiente e logo mudanças funcionais poderiam ser verificadas. É evidente que os fatores de risco já determinados seriam o principal determinante do início do processo inflamatório celular e do estresse oxidativo. Quando associados a uma predisposição genética, levariam a uma disfunção das células inflamatórias, como os linfócitos T CD8⁺ e os macrófagos, que se manteriam ativados no tecido pulmonar, acarretando uma progressiva destruição parenquimatosa, tendo como consequência final a DPOC (Figura 5).

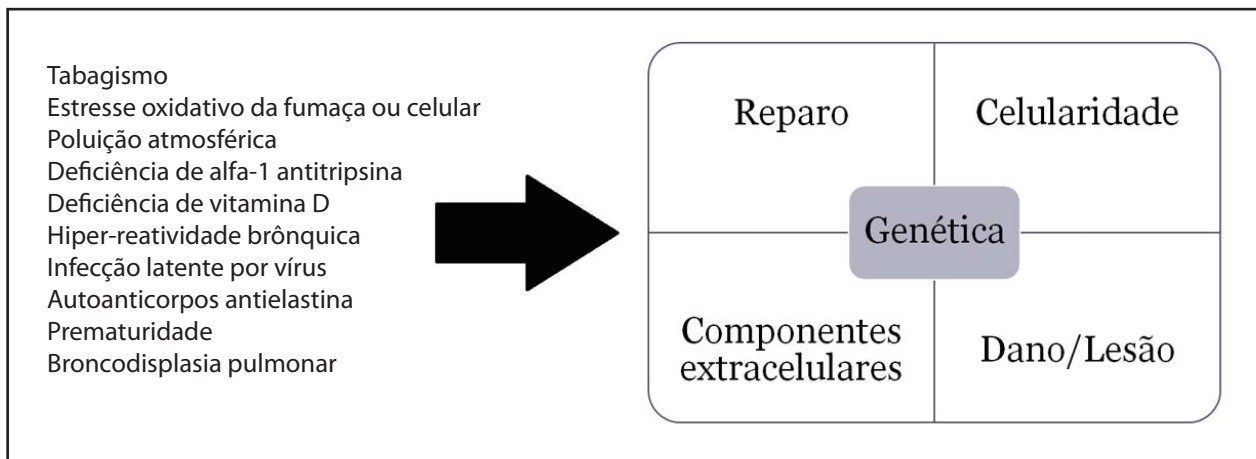


Figura 5 - Fatores etiológicos e mecanismos patogênicos. Vários fatores etiológicos isoladamente ou associados podem estar envolvidos na patogenia da DPOC, levando lentamente ao remodelamento brônquico distal e fusão de sacos alveolares.

REFERÊNCIAS

- Soriano JB, Lamprecht B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Worldwide Problem. *Med Clin N Am*. 2012; 96 (4): 671–680.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370 (9589):765–773.
- Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Cruz AA, Khaltayev N, Ait Khaled N, et al. Prioritized research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 2010;36 (5):995–1001.
- Mc Lean KH. Microscopic anatomy of pulmonary emphysema. *Aust Ann Intern Med*. 1956; 5 (2): 73-88.
- Leopold JG, Gough J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax*. 1957; 12 (2): 219-35.
- Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary functions tests. *N Engl J Med*. 1977; 298 (23): 1277-1281.
- Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease c2: pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax*. 2002; 57(9): 830-4.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(26): 2645-53.
- Wright RR. Elastic tissue of normal and emphysematous lungs. A tridimensional histologic study. *Am J Pathol*. 1961; 39: 355-363.
- Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132 (1): 25-9.
- Orie NG, Sluiger HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In Orie NGM, Sluiter HJ (eds): *Bronchitis, An International Symposium*. Netherlands: Assen 1961, 43-59.
- O'Connor GT, Sparrow P, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140(6): 225-232.
- Postma DS, De Vries K, Köeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of airflow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134(2): 276-280.

14. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000; 356(9238):1313–1317.
15. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second overtime in COPD. *N Engl J Med*. 2011; 365(13): 1184–1192.
16. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(12):1588–1594.
17. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic γ -globulin pattern of serum α -antitrypsin deficiency. *J Clin Invest*. 1963; 15:132-140.
18. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379 (9823):1341-1351.
19. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Antonio Danieli G, Clementi M, Chieco-Bianchi L. Genetic control of the CD/CD8 T-cell ratio in humans. *Nature Med*. 1995; 1(12): 1279-1283.
20. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2012; 84 (2): 89–97.
21. Costa CH, Rufino R, Lapa e Silva JR. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC. *RAMB*. 2009; 55(3): 347-357.
22. Costa CH, Rufino R, Traves SL, Lapa e Silva JR, Barnes PJ, Donnelly LE. CXCR3 and CCR5 chemokines in the induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2008;133(1):26-33.
23. Keicho N, Elliott WN, Hogg J, Hayashi S. Adenovirus E1A upregulates interleukin-8 expression induced by endotoxin in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol*. 1997; 272(6 Pt 1): L1046-1052.
24. Tam A, Sin D. Pathobiologic Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin N Am*. 2012: 96(4): 681–698
25. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi LZ, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13(5):567–569.
26. Fletcher CM. Chronic bronchitis. Its prevalence, nature, and pathogenesis. *Am Rev Respir Dis*. 1959; 80:483–494.
27. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3): 358–64.
28. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57(10):847–852.

Artigo original

Apresentações Clínicas da DPOC

Clinical Presentations of COPD

*Paulo Cesar de Oliveira¹***RESUMO**

A DPOC tem como essência o achado de limitação fixa ao fluxo aéreo. A inflamação é o determinante básico das manifestações pulmonares e extrapulmonares. A possibilidade de monitoração de marcadores do processo inflamatório tem facilitado o entendimento da progressão da doença e da existência de comorbidades.

Nesse contexto, a DPOC tem sido considerada uma doença sistêmica, com a possibilidade real de se expressar através diferentes fenótipos. Os fundamentos anteriores, limitando as apresentações clínicas da enfermidade aos tipos clássicos bronquítico e enfisematoso, têm sido confrontados com novos conceitos, embasados em estudos que demonstram a grande complexidade da doença. Múltiplos desfechos são buscados nas pesquisas realizadas, e isso tem permitido ampliar o conhecimento e identificar diversos padrões de comportamento evolutivo entre os portadores da DPOC.

Tais achados validam a hipótese de que a enfermidade pode, de fato, se manifestar através múltiplos fenótipos. Este capítulo pretende ser uma contribuição para o entendimento deste tema.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Mediadores da inflamação; Fenótipo.

ABSTRACT

The essence of COPD is a finding of fixed airflow limitation. Inflammation is the basic determinant of the pulmonary and extra-pulmonary manifestations of the disease. The ability to monitor markers of inflammation has facilitated understanding of the progression of the disease and of the existence of comorbidities.

In this context, COPD has been considered a systemic disease with the real possibility of expression via a number of phenotypes. The previous perspective that the clinical subtypes of COPD are typically limited to bronchitis and emphysema is confronted by the new concepts provided by studies that demonstrate the great complexity of the disease. Multiple outcomes are under investigation in prospective studies, which have expanded the knowledge of COPD and have identified various patterns of progression in patients with the disease.

These observations have validated the hypothesis that COPD can in fact manifest itself as any of a number of phenotypes. This chapter is aimed at increasing the understanding of this subject.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Inflammation mediators; Phenotype.

1. Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – Teresópolis (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Rua Professora Carmem Gomes, 333, Panorama, CEP: 25963-200, Teresópolis, RJ, Brasil. Tel: 55 21 9164-0967.
E-mail: pcotere@globo.com.

INTRODUÇÃO

A limitação ao fluxo aéreo nas vias respiratórias é um achado comum em diversas enfermidades pulmonares. Todavia, a denominação DPOC sempre foi usada para identificar a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. No passado, a DPOC foi estudada com a premissa de que apenas dois tipos de pacientes seriam enquadrados nesse grupo — o tipo bronquítico e o tipo enfisematoso. O tipo bronquítico tem seu conceito baseado em dados clínicos — tosse produtiva com expectoração por ao menos 3 meses por ano, com evolução mínima de 2 anos. O tipo enfisematoso tem sua definição calcada em achados radiográficos — hiperinsuflação pulmonar, tórax “em tonel”, aumento do diâmetro anteroposterior, retificação da cúpula diafragmática e oligoemia na periferia dos campos pulmonares. Para sua confirmação, era imperioso determinar a obstrução brônquica através de espirometria — relação $VEF_1/CVF < 0,7$. Agregando os achados morfofuncionais às manifestações semiológicas, surgiram as denominações *blue bloater* e *pink puffer* para identificar os dois tipos de DPOC. A associação do perfil de cada um desses tipos clínicos com dois dos principais personagens de Cervantes, Dom Quixote e Sancho Pança, surgiu como licença poética, estereotipando esses pacientes. Dom Quixote, o “soprador rosado”, esquelético, longilíneo, dispneico, representava o enfisematoso. Sancho Pança, “pletórico cianosado”, brevílino, obeso, tossidor crônico, personificava o bronquítico. Na virada do milênio, com o avanço da ciência e tecnologia e com as pesquisas clínicas buscando evidências confiáveis, outras formas de expressão da enfermidade foram encontradas. À luz dos conhecimentos atuais, a DPOC deixou de ser considerada uma pneumopatia crônica e obstrutiva simplesmente. Trata-se de uma doença sistêmica, com importante envolvimento de células inflamatórias, com marcadores que podem ser monitorizados. Interpretando melhor os sintomas e sinais clínicos, dosagens laboratoriais, parâmetros funcionais e a avaliação da resposta ao tratamento, é possível subcategorizar os pacientes em diferentes fenótipos. A complexidade da doença é tão grande que abriga manifestações extrapulmonares, tais como desnutrição proteica, redução de massa corporal, atrofia muscular, resistência insulínica, depressão, ansiedade, policitemia ou anemia, trombofilia, disfunção sexual, refluxo gastroesofágico e osteoporose. Atualmente, as diferentes formas de apresentação da doença são tantas que as figuras de Dom Quixote e Sancho Pança (Figura 1) ficam na literatura médica como uma imagem romântica da DPOC do passado (1-3).



Figura 1 - Dom “Pink Puffer” Quixote e Sancho “Blue Bloater” Pança

A HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A DPOC se caracteriza por uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a diversas substâncias inaladas. Embora já se saiba da importância da poluição ambiental e da queima de biomassa como desencadeadores dos fenômenos patogênicos, o cigarro continua sendo o principal determinante. É válido afirmar que “tudo começa na primeira tragada”. Um processo heterogêneo e agressivo, com participação multicelular — macrófagos, linfócitos, eosinófilos, células dendríticas e neutrófilos — tem início nas pequenas vias aéreas. A ativação e a quimiotaxia das células inflamatórias induzem a liberação de mediadores. Ocorre hiperplasia de células caliciformes e hipertrofia de glândulas mucosas. A secreção glandular aumentada, agravada por redução do transporte mucociliar, provoca estase de muco. O aumento da permeabilidade vascular local acrescenta o edema de mucosa. As alterações estruturais surgem e podem progredir com comprometimento “a montante”, remodelando e estreitando cada vez mais os bronquíolos até determinar a limitação irreversível ao fluxo aéreo, com fibrose intensa, caracterizando o subtipo bronquítico puro. Se a progressão se dá “a jusante” da agressão inicial, com o desequilíbrio entre proteases (elastases, proteinases, catepsinas e metaloproteinases) e antiproteases ($\alpha 1$ -antitripsina, $\alpha 1$ -antiquimotripsina, inibidor de leucoprotease, cistatinas e inibidores de metaloproteinases) irá ocorrer uma rutura de septos e paredes alveolares e aprisionamento aéreo nas unidades terminais, com hiperinsuflação, caracterizando o subtipo predomi-

nantemente enfisematoso. Alguns pacientes evoluem de forma duplamente infeliz, constituindo o “complexo bronquite-enfisema”. Em todos, o resultado final é má ventilação pulmonar com a progressão inexorável da doença (4,5).

A IMPORTÂNCIA DA INFLAMAÇÃO

É indiscutível que a evolução da doença guarda relação com a intensidade e a extensão do processo inflamatório. À semelhança da asma brônquica, a DPOC tem como essência uma resposta exagerada aos estímulos decorrentes dos mediadores inflamatórios. Na asma, o eosinófilo é o protagonista principal. Na DPOC, o neutrófilo é o responsável pelos eventos mais marcantes. Em ambas, há participação dos linfócitos. A inflamação, a hipoxemia e o stress oxidativo são determinantes nas alterações morfofuncionais das vias aéreas. A dosagem de óxido nítrico exalado e a citologia do escarro documentam esse envolvimento. A inflamação justifica as diferentes manifestações sistêmicas e as comorbidades. Avaliando as atrofias musculares e a desnutrição proteica, assim como a osteoporose, a resistência insulínica e a disfunção sexual, alguns estudos evidenciaram alterações significantes na dosagem de biomarcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa, linfócitos CD4/CD8, determinadas interleucinas, tais como IL6 e IL8, TNF- α , inibidor da ativação do plasminogênio 1, citocinas, quimiocinas, fatores hormônio-simile, leptina, adiponectina, entre outros (6,7).

OS FENÓTIPOS DA DOENÇA

O bronquítico crônico e o enfisematoso representam o padrão clássico da DPOC. O primeiro cursa com hipoxemia marcante, desenvolve hipertensão pulmonar secundária e progride para cor pulmonale. O segundo apresenta dispneia intensa, eventualmente atenuada com a “respiração de lábios semicerrados”. Sua evolução é agravada por hipercapnia, terminando seus dias em insuficiência respiratória severa. O bronquítico evolutivamente sofre exacerbações, motivadas por infecções recorrentes, com episódios de agudização. Nesses momentos, apresenta acentuação da dispneia, aumento do volume e mudança na coloração do escarro (8). Existe uma correlação entre o número de exacerbações, a frequência de hospitalizações e a mortalidade. Esse é um fenótipo importante. O paciente predominante enfisematoso não costuma evoluir com insuficiência cardíaca direta, mas sim com alteração da complacência pulmonar e hiperinsuflação dinâmica, reduzindo a capacidade inspiratória e aumentando o volume residual, com alteração progressiva da difusão dos gases. Esse é outro fenótipo. De modo interessante, independentemente do grau de obstrução medida pelo VEF₁, as mulheres costumam apresentar dispneia mais frequentemente que os homens, sendo essa diferença entre os gêneros um determinante de fenótipos distintos. Entre “bronquíticos puros” alguns exacer-

bam mais que outros. Esses exacerbadores frequentes têm pior qualidade de vida e morrem mais cedo, o que caracteriza mais um fenótipo específico. O estado nutricional avaliado pelo índice de massa corpórea (IMC) pode ser um traço diferencial fenotípico. Valores de IMC inferiores a 21 kg/m² são considerados como um fator preditivo de mortalidade, independente dos valores de VEF₁. Há pacientes, com o chamado “complexo bronquite-enfisema”, que apresentam, simultaneamente, as manifestações comuns aos dois padrões tradicionais. Por fim, há os indivíduos que apresentam *overlap syndrome* — superposição de asma e DPOC. Alguns são asmáticos típicos — com história familiar, eosinofilia e atopia, mas que evoluem com remodelamento, obstrução fixa das vias aéreas e difícil controle. Outros possuem características marcantes de DPOC, todavia exibem algum grau de resposta aos corticosteroides e a obstrução melhora na prova broncodilatadora. Seriam fenótipos diferentes de uma mesma doença? Não há, ainda, evidências para tal afirmação (9,10).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DPOC se constitui, hoje e certamente por muito tempo, em uma entidade desafiadora para os estudiosos. Quem desejar conhecer melhor as nuances da enfermidade e resolver investigar seus pacientes de forma mais abrangente terá que avaliar múltiplos desfechos, pois não há parâmetro isolado ideal. A avaliação da dispneia através de escalas, como a *Medical Research Council Dyspnea Scale* é um exemplo. A utilização de questionários de qualidade de vida, como *health-related quality of life* e *Saint George's Respiratory Questionnaire*, é outro exemplo, assim como a aferição do IMC. A monitorização dos marcadores inflamatórios é outra estratégia de estudo. Exames de imagem, como a radiografia ou TC de tórax ou de membros inferiores, têm sido usados como desfecho em alguns estudos. A avaliação funcional é fundamental para o diagnóstico e o prognóstico em qualquer caso. A medida do VEF₁, por espirometria, embora seja um exame simples e acessível, tem sido negligenciada na documentação dos casos (2). A aferição da fração inspiratória pela relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total é outra forma de avaliar a função ventilatória. Não se pode esquecer a gasometria arterial. É importante também avaliar a capacidade de resistência ao exercício pelo teste de caminhada de seis minutos ou através de cicloergometria. Há ainda uma avaliação multidimensional — o índice *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*, mais conhecido como índice BODE — que tem sido empregada na correlação com a mortalidade nesses pacientes. O desafio que, a nós, médicos, é colocado implica em descobrir modos e meios de atenuar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, assim como, dentro do possível, reduzir a mortalidade. Até

então, a batalha não tem sido vitoriosa. A progressão da doença, como já dito, é inexorável. O início e o final dessa história já são do conhecimento de todos — do primeiro cigarro ao último suspiro. Todavia, o grande desafio, a meu juízo, não está no começo ou no fim. A

grande batalha está no meio: depois que a inflamação começa e antes que o sopro da vida se acabe. Esse é o intervalo de tempo que a ciência médica precisa conhecer mais, estudar mais, intervir mais, para estendê-lo cada vez mais (11-13).

REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2009, 33(5) 1165-1185.
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopes MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*, 2005 Nov 25; 366(9500): 1875-81.
3. Cafarella P, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology*, 2012 May; vol 17 (4):627-638.
4. Gaki E, Kontogianni K, Loukides S et al. Associations between BODE Index and systemic inflammatory biomarkers in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011 Dec, vol 8 (6): 408-413.
5. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol*, 2012 Mar; 48(03):86-98.
6. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med*. DOI 10.1007/11739-011-0700-x – published online:01.10.2011.
7. Collins EG, Halabi S, Langston M, Schnell T, Tobin MJ, Laghi F. Sexual dysfunction in men with COPD: impact on quality of live and survival. *Lung*. 2012 Oct; 190(5): 545-56. DOI 10.1007/s00408-012-9398 - published online: 03.07.2012.
8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
9. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Fabbri LM, Rabe KF et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes - the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, Vol 182. pp 598–604.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A ET AL. Suscetibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N.Eng.J.Med*. 2010, 363: 1128-38
11. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, Torres JP, Celli BR et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictor of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*, 2008, 134(4): 746-752.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004, 350; 1005-12.
13. Oliveira PC. DPOC - o início, o fim e o meio. *Editorial. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009;1(1):5-6.*

Artigo original

Relação entre DPOC e Doença Cardiovascular

Relationship between COPD and Cardiovascular Disease

Cláudio D. S. Schettino¹, Flávia C. C. de Deus¹, Aline A. V. Gonçalves¹, Edno Wallace²

RESUMO

Este é um artigo de revisão que teve como objetivo analisar a relação entre a DPOC e a doença cardiovascular.

Pacientes portadores de DPOC apresentam alta prevalência de doença cardiovascular, sendo essa a causa mais comum de morte. Ainda não está claro se essa relação ocorre devido ao aumento dos fatores de risco cardiovasculares clássicos, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a dislipidemia, ou por processos inflamatórios presentes na DPOC que estão relacionados à resposta inflamatória sistêmica. Sabe-se que DPOC por se já é considerada um fator de prognóstico independente para a doença cardiovascular.

O estudo da fisiopatologia dessa relação torna-se importante para o avanço dos tratamentos.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/fisiopatologia; Doença das coronárias; Fatores de risco.

ABSTRACT

This review article aims to evaluate the relationship between COPD and cardiovascular disease.

In patients with COPD, cardiovascular disease is highly prevalent and is the leading cause of death. It is unclear whether cardiovascular disease in COPD is due to an increased presence of classic cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia, or to a relationship between the inflammatory process present in COPD patients and the systemic inflammatory response. It is known that COPD itself is an independent prognostic factor for cardiovascular disease.

Studies investigating the physiopathology of the relationship between COPD and cardiovascular disease could lead to advances in treatment.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/physiopathology; Coronary disease; Risk factors.

1. Clínica São Vicente, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Cláudio Domênico Sahione Schettino . Rua Joana Angélica, 232, Ipanema, CEP: 22420-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel: 55 21 2523-7393. E-mail: ednowallace@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma afecção pulmonar progressiva, caracterizada por obstrução não reversível das vias aéreas. É a quarta maior causa de morte em adultos nos EUA (1). É uma doença complexa, que não afeta somente as vias aéreas e pulmões, mas também os vasos sanguíneos, havendo uma associação importante entre DPOC e doença cardiovascular (2).

EPIDEMIOLOGIA

É de conhecimento que a prova de função respiratória demonstra que a redução do VEF_1 é um marcador de mortalidade cardiovascular, independente de idade, sexo e histórico de tabagismo (3). Também, estudos evidenciam que pacientes portadores de DPOC apresentam um excesso de outras comorbidades crônicas, principalmente cardiovasculares (4).

Um estudo com pacientes com DPOC acima de 50 anos mostrou que 50% apresentavam doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou hipertensão arterial sistêmica (5). Em outro, evidenciou-se que portadores de DPOC tinham cerca de cinco vezes mais doença cardiovascular do que pacientes sem DPOC. Após o ajuste dos fatores de confusão, como sexo, tabagismo e idade, a incidência de infarto agudo do miocárdio ainda foi maior nos portadores de DPOC (6).

Enquanto a causa principal de morte nos pacientes com DPOC grave é a doença respiratória, naqueles com doença leve a moderada, as causas mais frequentes são câncer e doença cardiovascular (5). A coexistência de DPOC e doença cardiovascular tem um importante impacto nos desfechos clínicos. Em um estudo observacional com cerca de 5.600 pacientes com DPOC, a morbidade e a mortalidade cardiovascular foram aproximadamente duas vezes maiores do que as no grupo controle, sendo a ICC de etiologia isquêmica a causa mais comum (7).

A DPOC também está associada a um risco aumentado de arritmias, sendo as mais frequentes extrassístoles ventriculares, em 83%; taquicardia supra-ventricular, em 69%; taquicardia ventricular, em 22%; e fibrilação atrial, em 8% (8). Uma evidência dessa associação é o aumento do intervalo QT corrigido do eletrocardiograma, que é proposto como um sinal de instabilidade elétrica ventricular. Uma vez mantendo o paciente em terapia de suplementação de oxigênio, essa alteração eletrocardiográfica é corrigida significativamente, sugerindo um papel importante da hipoxemia nessa anormalidade (9).

Os casos de DPOC grave com redução de VEF_1 $\geq 10\%$ geralmente cursam com maior mortalidade, e estima-se que, para cada 10% de queda percentual no VEF_1 , ocorra um aumento de 28% na mortalidade cardiovascular e de 20% nos eventos coronarianos não fatais (10). Enfatizando a inter-relação entre DPOC e doença cardiovascular, uma análise com 25.857 pacientes

com DPOC demonstrou que o risco de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico aumentou nos dias e semanas após a exacerbação do DPOC (11).

FISIOPATOLOGIA

Uma possível explicação para a associação de DPOC e doença cardiovascular é o tabagismo, fator de risco para ambos; porém, como mencionado anteriormente, é sabido que a redução do VEF_1 é um fator de risco para a doença cardíaca isquêmica independente do hábito de fumar (12).

Um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no DPOC e na doença cardiovascular é a hipoxemia. A hipoxemia ocorre regularmente nos pacientes com DPOC grave e pode ser precipitada pelo exercício, apneia do sono ou mesmo acessos de tosse. Quando associada a um transporte limitado de oxigênio devido a uma estenose coronariana, os episódios de hipoxemia podem exacerbar a doença isquêmica, sobretudo quando a hipoxemia for de duração maior que cinco minutos (13).

Um estudo evidenciou o aumento da prevalência, em portadores de DPOC, dos fatores clássicos de risco cardiovascular: hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, que estão relacionados diretamente ao aumento do risco de isquemia coronariana. Entretanto, não foi evidenciada nenhuma associação com a gravidade da obstrução pulmonar, indicada pela deterioração do VEF_1 (14).

A obesidade e a falta de exercícios físicos, presentes nos pacientes com DPOC, também são fatores associados à doença cardiovascular (15).

Em 2012, um estudo com análise multivariada (ajustada para idade, tabagismo e fatores de risco cardiovasculares clássicos) confirmou a hipótese de o DPOC ser um fator de risco independente de isquemia coronariana. Também foi considerado como fator de risco independente para a doença vascular periférica e a doença cerebrovascular (16).

Se a existência de fatores de risco comuns a ambas as doenças não explica totalmente a associação entre elas, deve haver outro processo patogênico comum. O estresse oxidativo, o aumento da ativação plaquetária e o processo inflamatório sistêmico, incluindo o aumento circulatório de citocinas (TNF- α , IL6, proteína C reativa [PCR] e fibrinogênio), ocorrem em pacientes com DPOC, particularmente no período de exacerbação. Essas citocinas também são comuns em várias outras condições inflamatórias, tais como a aterosclerose (17).

Um aspecto interessante a ser discutido é a relação entre doença cardiovascular e gravidade da DPOC. Embora a prevalência de cardiopatia isquêmica seja maior quanto maior for o estágio da DPOC, foi evidenciado um menor risco de novos eventos cardiovasculares naqueles com maior gravidade da DPOC quando comparados com pacientes portadores de DPOC em

estágios mais leves (18). Esse achado pode ser justificado pela diferença dos fenótipos da DPOC: existe um que corresponde à menor gravidade da doença pulmonar, mas à maior presença de fatores de risco cardiovasculares (19).

TRATAMENTO

Oxigênio suplementar

Sabe-se que a isquemia piora com a maior duração da hipoxemia —maior que cinco minutos (13) — que está associada à DPOC estável ou à sua exacerbação. O aumento do conteúdo arterial de oxigênio mantém a sua oferta corporal e permite a redução do débito cardíaco e, conseqüentemente, o trabalho do ventrículo esquerdo. Essa provavelmente é uma das razões para que a suplementação de oxigênio melhore a sobrevida desses pacientes (20). Apesar de ser bem tolerada, essa maior oferta de oxigênio pode exacerbar a hipercapnia; portanto, esse tratamento deve ser usado mediante as seguintes indicações (21):

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg ou $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ durante o repouso

- PaO_2 entre 56 e 59 mmHg ($\text{SaO}_2 = 89\%$) + evidência de cor pulmonale, falência de ventrículo direito ou eritrocitose (hematócrito $> 56\%$).

- $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg ou $\text{SaO}_2 > 90\%$ + comorbidades associadas, incluindo doença arterial coronariana significativa ou isquemia cardíaca ativa.

β_2 -agonistas

Os β_2 -agonistas inalatórios (albuterol, terbutalina, formoterol e salmeterol, por exemplo), embora sejam receptores β_2 adrenérgicos relativamente seletivos, podem causar os seguintes efeitos deletérios em pacientes com coronariopatias:

- Possível indução de arritmias pela estimulação de adrenoceptores β cardíacos.

- Vasodilatação periférica devido à ativação reflexa de mecanismos adrenérgicos.

- *Downregulation* de receptores β_2 miocárdicos, potencializando a ICC associada à disfunção ventricular esquerda.

- Hipocalemia e hipercapnia através da piora da relação ventilação-perfusão.

Recomendação: considerar como primeira alternativa, potencialmente mais segura, os glicocorticoides inalatórios ou tiotrópico.

Salmeterol + fluticasona

Recomendação: Como os dados não são conclusivos, quando há a indicação de uso de broncodilatadores de longa ação, deve-se iniciar com agentes anticolinérgicos de longa ação. Entretanto, a combinação de β_2 -agonista de longa ação + glicocorticoide inalatório pode ser utilizada seguramente quando o agente anticolinérgico é insuficiente. Entre os pacientes com DPOC leve a moderada, o uso do corticoide inalatório

fluticasona por 2 semanas foi capaz de reduzir os níveis de PCR em 50%, e o uso de prednisolona reduziu a PCR em 63% (22). Um estudo avaliou os efeitos dos corticoides inalatórios na mortalidade em pacientes internados por DPOC entre 90 e 365 dias após a alta. Os corticoides inalatórios foram associados a uma redução de 25% na mortalidade nos pacientes com mais de 65 anos e a uma redução de 50% na mortalidade dos pacientes com idade entre 34 e 65 anos. Essa redução parece estar associada a uma menor incidência de morte por causa cardiovascular (23).

Bloqueadores β_1 seletivos

Os bloqueadores β_1 seletivos (atenolol ou metoprolol, por exemplo) mostram-se seguros em pacientes com DPOC, mesmo quando há um componente broncoespástico. Em um estudo observacional com cerca de 2.200 pacientes portadores de DPOC, evidenciou-se que o uso de bloqueadores beta está associado a uma menor razão de risco tanto de mortalidade quanto de exacerbação da DPOC (24). Também é sugerido que bloqueadores beta e alfa (como labetalol ou carvedilol) podem ser mais bem tolerados do que os agente não seletivos (25).

Estatinas

Além de reduzir os níveis de lipídios, as estatinas têm um importante efeito pleiotrópico e anti-inflamatório nos pulmões e nos vasos, devido à inibição da síntese de isoprenoides, derivados do ácido mevalônico, responsável pela ativação de inúmeras células inflamatórias. Estudos observacionais demonstraram que as estatinas poderiam ser úteis na redução da mortalidade por DPOC (26,27).

Cirurgia de revascularização miocárdica

Há uma elevação na morbidade e mortalidade nos casos de pacientes com DPOC grave que são submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (28). A expectativa de mortalidade pós-operatória é de 2-4% para todos os pacientes, e de cerca de 1% para aqueles de menor risco.

Angioplastia percutânea coronariana

Um estudo com quase 14.500 pacientes submetidos à angioplastia percutânea coronariana evidenciou que a DPOC é um fator de risco independente de mortalidade geral, mortalidade cardíaca e infarto agudo do miocárdio (29). Outro estudo com pacientes também submetidos a angioplastia percutânea coronariana comparou 860 pacientes portadores de DPOC com cerca de 10.000 sem DPOC e mostrou uma fração de ejeção menor e um maior número de lesões coronarianas significativas no grupo com DPOC, além de uma maior taxa de mortalidade e um maior número de revascularizações repetidas nos anos subseqüentes (30).

Recomendação: deve-se considerar manejos não cirúrgicos nos casos de doença arterial coronariana + DPOC grave. Naqueles em que há a indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, deve-se otimizar a função pulmonar pré-operatória, atentando para distúrbios elétricos, e considerar a cirurgia minimamente invasiva.

Ventilação não invasiva por pressão positiva

A ventilação não invasiva por pressão positiva é eficaz no tratamento do edema agudo pulmonar cardiogênico ou da insuficiência respiratória aguda com hipercapnia por exacerbação da DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Petty TL. Definition, epidemiology, course and prognosis of COPD. Clin Cornerstone. 2003;5:1-10.
2. Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. Lancet. 2007;370 (9589):797-799.
3. Don D, Sin, Lieling Wu, Paul Man. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. Chest. 2005; 127: 1952-59.
4. Filkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis. 2009; 4: 337-49.
5. Reynolds RJ, Buford JG, George RB. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. J Respir Dis.1982;3:41.
6. Feary JR, Rodriguez JC, Smith CJ et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax. 2010;65:956.
7. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Respir Med. 2006; 100(1): 115-22.
8. Shih HT, Webb CR, Conway WA et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Chest 1988; 94:44.
9. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? Int J Cardiol. 1997;58:287.
10. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:8.
11. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest 2010; 137:1091.
12. Hole J, Watt Gc, Davey-Smith, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ.1996;313:711-5.
13. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol.2010;25(4):253-60.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há fortes evidências que sugerem a associação da inflamação pulmonar com a sistêmica, e pode ser esse o mecanismo primário da ligação entre DPOC e doença cardiovascular. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos que confirmem tal hipótese, além de estudos que avaliem tratamentos para atenuar esses processos inflamatórios.

É importante ressaltar que, independentemente da fisiopatologia, o cardiologista e o pneumologista devem atuar em conjunto no combate aos fatores de risco comuns e modificáveis com o objetivo de reduzir os eventos adversos e de melhorar tanto a qualidade de vida quanto a sobrevivência desses pacientes.

14. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M et al. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study. Arch Bronconeumol.2008;238(5):233-8.
15. Watz H, Wascki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. Eur Respir J.2009;33(2):262-72.
16. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor: Results of a case-control study (CONSISTE study). Int J of COPD.2012;7:679-86.
17. Valvi D, Mannino DM, Mullerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis.2012;7:173-82.
18. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) subtypes. Thorax.2011;66(5):430-37.
19. Gill NP, Wright B, Reilly CS. Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period. Br J Anaesth. 1992;68:471.
20. Petty TL. Supportive therapy in COPD. Chest. 1998; 113:256S.
21. Sassoon CS, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1987; 135:907.
22. Sin DD, Lacy P, York E, et al: Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 760-765.
23. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al: Inhaled corticosteroids and mortality in COPD: Chest 2006; 130: 640-646.
24. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010; 170:880.
25. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:497.
26. Lawes CM, Thornley S, Young R, et al: Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. Prim Care Respir J 2012 ;21: 35-40.

27. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, et al: Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort Study: *Clin Therap* 2012; 34: 374-84.
28. Medalion B, Katz MG, Cohen AJ et al. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest*. 2004; 125:56.
29. Konecny T, Somers K, Orban M et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2010; 138:621.
30. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from National Heart, Lung and Blood Institute dynamic registry. *Chest*. 2011; 140:604.

Artigo original

Avaliação Funcional Pulmonar na DPOC Pulmonary Function in COPD

Karen R. S. Azevedo¹

RESUMO

A avaliação da DPOC é fundamentada nos dados clínicos e nos testes de função pulmonar, que demonstram obstrução ao fluxo aéreo, predominantemente irreversível.

Diversos testes de função pulmonar são importantes no manejo terapêutico e na avaliação prognóstica dessa patologia. A espirometria é o primeiro teste funcional realizado e o mais importante na rotina da maioria dos pacientes. A medida da saturação de oxigênio, a mensuração de volumes estáticos e da capacidade de difusão e o teste de caminhada de seis minutos podem estar indicados nos pacientes mais sintomáticos. Outros testes de maior complexidade, como a pletismografia e a ergoespirometria, também podem estar indicados. A relevância clínica de estudos da função muscular e da mecânica pulmonar ainda não está definida.

A presente revisão descreve os testes funcionais mais importantes na prática clínica e evidências científicas recentes sobre a melhor forma de interpretá-los.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema; Testes de função respiratória.

ABSTRACT

The assessment of COPD is based on clinical findings and pulmonary function tests demonstrating airflow obstruction that is, in most cases, irreversible.

Various pulmonary function tests are important to the therapeutic management and prognostic evaluation of COPD. In the majority of patients, the first such test performed (and the most important) is spirometry. In COPD patients with greater symptom severity, the measurement of oxygen saturation, static volumes and diffusion capacity, as well as a six-minute walk test, can be indicated, as can other, more complex tests such as ergospirometry and plethysmography. The clinical relevance of studies of muscle function and respiratory mechanics has yet to be determined.

This review describes the major pulmonary functional tests used in clinical practice and recent scientific evidence regarding the interpretation of the results of those tests.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Emphysema; Respiratory function tests.

1. Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Karen Rosas Sodré Azevedo. Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, IDT-UFRJ. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 3º andar, sala 03F91, Cidade Universitária, CEP: 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2562-2536, Fax: 55 21 2562-2633. E-mail: Karensodre@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A DPOC, considerada uma doença prevalente e evitável, é caracterizada pela obstrução persistente do fluxo aéreo, usualmente progressiva e associada à resposta inflamatória crônica das vias aéreas e do pulmão a partículas e gases nocivos (1).

Na presença de um quadro clínico compatível, a espirometria se faz necessária para o diagnóstico da DPOC, caracterizando-se por obstrução persistente a partir do valor da relação VEF_1/CVF após a broncodilatação < 70 . Este critério é simples, independe dos valores de referência, e é utilizado em numerosos ensaios clínicos em pacientes portadores de DPOC. A relação entre o VEF_1 e a capacidade vital lenta (CVL) também pode ser utilizada. O grau de reversibilidade, pela variação da medida do VEF_1 antes e depois do uso de broncodilatador, não é útil no diagnóstico. A espirometria é um teste funcional amplamente utilizado, e seus parâmetros, sobretudo o VEF_1 , apresentam boa reprodutibilidade (2).

ACHADOS GERAIS

O papel do uso da espirometria para o rastreamento da DPOC na população em geral é controverso. Não há evidências que o diagnóstico espirométrico, antes do aparecimento de sintomas, altere o manejo terapêutico ou a evolução da doença. Dessa forma, não se advoga o rastreamento pela espirometria (1,3).

A utilização de um valor fixo da relação VEF_1/CVF para o diagnóstico funcional da doença traz alguns inconvenientes. Hansen et al. compararam o diagnóstico de obstrução considerando a relação $VEF_1/CVF < 70$ com o critério recomendado pela última padronização internacional de função pulmonar: VEF_1/CVF abaixo do percentil 5 do valor previsto (4). Estudaram 5.960 adultos saudáveis e não fumantes e 3.497 fumantes, afro-americanos, hispânicos e brancos, com idades variando de 20 a 79 anos. Mostraram uma alta prevalência de diagnóstico inadequado de obstrução em pacientes na 7ª e 8ª décadas de vida e uma baixa identificação de obstrução em pacientes entre a 3ª e 5ª décadas. Os autores sugerem a utilização da relação VEF_1/CVF para a caracterização de obstrução, mas acham inadequado o uso de um limite fixo para todas as idades (5). Outros sugerem a utilização de limites inferiores da normalidade para a relação VEF_1/CVF para o diagnóstico de obstrução na DPOC (3,6). Segundo o programa da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), não há estudos suficientes comparando o diagnóstico clínico baseado nessas duas abordagens (2). Deve-se salientar que a utilização de um limite estatisticamente significativo (percentil 5) implica no uso de valores de referência, dificultando a interpretação da espirometria por médicos clínicos.

Na DPOC, o processo inflamatório é encontrado em toda a via aérea, mas hoje é conhecido que o comprometimento das pequenas vias aéreas representa

um importante papel na sua fisiopatologia. A relação VEF_1/CVF , no entanto, traz pouca informação sobre esse comprometimento, sendo o aumento do volume residual (VR) o parâmetro que mais se correlaciona com o grau de envolvimento distal das vias aéreas na DPOC. A redução da CV ou CVF, na ausência de medida dos volumes estáticos, pode ser um marcador da hiperinsuflação pulmonar. O envolvimento das pequenas vias aéreas tem sido sugerido como o responsável pela dispneia em pacientes com DPOC leve (7).

ESPIROMETRIA: GRAVIDADE E PROGNÓSTICO

Uma das formas de se avaliar a gravidade da DPOC é através da função pulmonar, utilizando-se a medida do VEF_1 após a broncodilatação. Estabeleceram-se pontos de cortes específicos para a graduação da obstrução, conforme se vê na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo na DPOC (baseado no VEF_1 pós-broncodilatador).

Em pacientes com relação $VEF_1/CVF < 0.70$:		
Estágio GOLD	Gravidade	VEF_1 pós-broncodilatador
1	Leve	$VEF_1 \geq 80\%$ do previsto
2	Moderada	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto
3	Grave	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto
4	Muito grave	$VEF_1 < 30\%$ do previsto

Fonte: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2).

Apesar da recomendação dessa forma de avaliação, existe uma fraca correlação entre o valor de VEF_1 e sintomas/qualidade de vida nesses pacientes (8). Já se demonstrou, no entanto, um risco aumentado de exacerbações, hospitalização e morte com a piora da obstrução (9).

VOLUMES ESTÁTICOS

Na respiração normal, a inspiração só se inicia após uma expiração plena, quando o nível respiratório é dito em repouso e a pressão do sistema respiratório é zero. Em pacientes com obstrução brônquica, o nível respiratório de repouso pode permanecer acima do nível normal por vários ciclos respiratórios devido ao fenômeno denominado aprisionamento aéreo. Nos pacientes com doença obstrutiva da via aérea, o fluxo expiratório encontra-se limitado na respiração espontânea, havendo o início da inspiração antes que a expiração anterior se complete. Isto faz com que a diferença de pressão no sistema respiratório não chegue à zero, levando a chamada pressão positiva intrínseca ao final da expiração (PEEPi) (10). O estudo da hiperinsuflação dinâmica (HD), que começou com a observação da presença de PEEPi em pacientes com DPOC submetidos à ventilação mecânica, mostrou que ela também era verificada na respiração espontânea (10,11).

O aprisionamento aéreo ocorre tanto pela obstrução como pela compressão dinâmica das vias aéreas, que ocorre por perda do suporte elástico e pela

diminuição da força de retração elástica. As diferenças entre CV e CVF que ocorrem em pacientes com obstrução das vias aéreas são indicadores da compressão dinâmica.

Os pacientes com DPOC apresentam aprisionamento aéreo, caracterizado pela elevação da relação entre o VR e a CPT. Com a progressão da obstrução e do aprisionamento aéreo pode surgir a hiperinsuflação estática (aumento da CPT) e a redução da CV e da capacidade inspiratória (CI). Na DPOC, a CI é melhor preditora de sintomas, qualidade de vida e capacidade de exercício, do que a espirometria forçada (12). Foi demonstrado também que a relação CI/CPT é uma boa e independente preditora de mortalidade, sendo superior ao VEF_1 (13). O uso da relação CI/CPT pressupõe a medida da CPT pela pletismografia.

O VR e a capacidade residual funcional (CRF) se elevam proporcionalmente ao grau de obstrução, enquanto a CPT, dependente da força de retração elástica, não se correlaciona com a obstrução.

As alterações nos volumes estáticos são idealmente documentadas através da pletismografia, e de uma forma menos precisa, sobretudo em pacientes com obstrução grave, com a medida pela técnica de diluição do hélio em circuito espirométrico fechado (2,14).

Apesar de tradicionalmente a pletismografia ser considerada o padrão ouro para a medida dos volumes estáticos em pacientes obstrutivos, a sua superioridade,

sobretudo em pacientes com obstrução mais grave, pode ser questionada. O'Donnell et al. (15) mediram a CPT utilizando a pletismografia e a técnica de diluição do hélio em 132 pacientes com e sem obstrução e a compararam com a medida da CPT por tomografia computadorizada (TC). Observaram uma diferença maior que 1 L no grupo dos pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do teórico. Não houve diferença entre a medida da CPT pela técnica com hélio e pela TC. O trabalho sugere que, em pacientes com obstrução grave, a medida pela pletismografia superestima o valor da CPT.

HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA

A limitação ao fluxo aéreo expiratório, frente à redução do tempo expiratório que ocorre durante o exercício, leva à piora progressiva do aprisionamento aéreo e ao aumento do volume pulmonar expiratório final (VPEF). Na HD, ocorre o deslocamento da CRF em direção a CPT. Em baixas demandas de ventilação, como ocorre nos exercícios mais leves, essa estratégia determina um aumento da força da musculatura inspiratória e um maior fluxo expiratório. Em exercícios mais intensos, a CRF se aproxima muito da CPT, e a musculatura inspiratória não é mais capaz de gerar um ganho proporcional de volume, porque se encontra numa porção menos complacente do sistema respiratório (Figura 1). A consequência clínica é a interrupção do exercício por dispneia intensa (16).

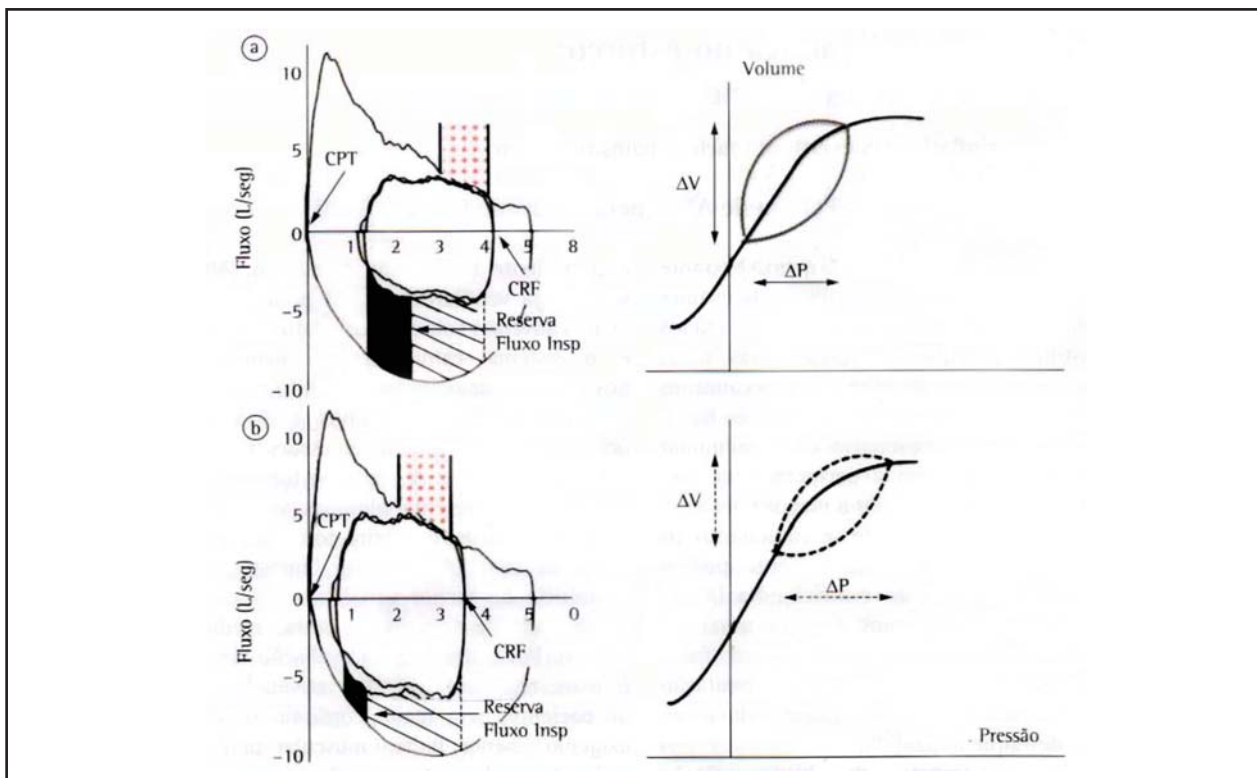


Figura 1 - Na condição a, paciente com DPOC com baixa demanda ventilatória. Na condição b, paciente com DPOC em alta demanda ventilatória com deslocamento da capacidade residual funcional (CRF) em direção a capacidade pulmonar total (CPT), aonde um maior gradiente de pressão gera pequeno ganho de volume.

Fonte: Albuquerque & Baldi (16).

Callens et al. (17) analisaram a presença de HD em 50 pacientes com DPOC através de medidas de CI antes e ao final do teste de caminhada de seis minutos (TC6) e demonstraram correlação desta variação com a variação da CI na ergoespirometria. Por outro lado, a variação da CI (antes e depois do TC6) não se correlacionou com a distância total percorrida (DTC6).

Em 2010, Hannink et al. (18) utilizaram a variação da CI durante e ao final de atividades rotineiras em 32 pacientes com DPOC, e encontraram HD frequente, independentemente do estágio GOLD. A variação do VPEF apresentou uma correlação inversa com a hiperinsuflação estática. O volume de reserva inspiratório durante a atividade diária apresentou uma correlação com o grau de obstrução.

Cordoni et al. (19), estudando 30 pacientes com DPOC moderada e grave com medidas seriadas de CI durante um teste de exercício com esteira encontraram uma prevalência de HD em 63% dos pacientes.

CAPACIDADE DE DIFUSÃO

Na presença de obstrução, a medida da difusão alterada sugere o diagnóstico de enfisema, na medida em que esse teste habitualmente se encontra normal nos pacientes com asma e naqueles com DPOC com predominância do padrão clínico de bronquite crônica. Nos pacientes com asma, a medida da difusão pode estar elevada. No enfisema, o comprometimento da capacidade de difusão se correlaciona com a severidade da obstrução das vias aéreas, da capacidade de exercício e com o escore na TC. Essa correlação provavelmente reflete a perda da área de superfície de troca e da perda do leito capilar pulmonar. Esse teste pode ser útil também naqueles pacientes com dispneia significativa e alterações obstrutivas discretas (14,20).

A importância clínica da medida da difusão no diagnóstico de DPOC é limitada porque aqueles com predomínio de bronquite crônica poderão ter valores normais, independentemente do grau de obstrução.

TROCAS GASOSAS

Com a evolução da doença, o paciente com DPOC pode evoluir inicialmente com hipoxemia leve ou moderada e, numa fase mais tardia, com hipoxemia grave e hipercapnia. A avaliação inicial deve ser feita por oximetria e está indicada nos pacientes com valor de $VEF_1 < 35\%$ do teórico, sinais de falência respiratória ou falência cardíaca direita. Em pacientes com $SpO_2 < 92\%$, deve-se complementar com a hemogasometria arterial (2). O principal mecanismo da hipoxemia são as alterações na relação ventilação-perfusão das unidades ventilatórias. Os distúrbios nas trocas gasosas pioram nas exacerbações agudas e podem piorar durante o exercício e o sono (20). A redução no *drive* ventilatório associado ao aumento do trabalho respiratório leva a diminuição da ventilação e consequente hipercapnia (1).

TESTES DE EXERCÍCIO

Medidas objetivas de exercício são importantes para avaliar o status clínico e para prever o prognóstico. Enquanto os testes de caminhada são úteis para avaliar a habilidade nas atividades diárias e os efeitos de intervenções terapêuticas, a ergoespirometria pode identificar mecanismos de limitação ao exercício, estabelecendo diagnósticos de condições coexistentes (2,6).

Teste de caminhada de seis minutos

O TC6 tem sido estudado com resultados positivos nos pacientes com DPOC. Tem sido demonstrada uma boa correlação entre a distância total percorrida no TC6 (DTC6) e escores de dispneia/gravidade da doença (21).

O TC6 fornece indicativos da capacidade funcional (DTC6), das alterações nas trocas gasosas (SpO_2), da resposta cardiovascular (frequência cardíaca) e do estresse sensorial (escores de dispneia e fadiga). Como os valores teóricos existentes apresentam baixos coeficientes de determinações, o efeito positivo de uma determinada intervenção é mais bem avaliado pela comparação dos valores encontrados com um teste basal (22).

Ergoespirometria

A capacidade de exercício, através da medida do consumo máximo de oxigênio, dá informações quanto ao prognóstico em pacientes com DPOC, na medida em que pode prever o risco de mortalidade. O achado típico da ergoespirometria é o aumento da relação entre a ventilação minuto e a produção de gás carbônico, que reflete relações de ventilação-perfusão elevadas. Ocorre um aumento da produção do gás carbônico e do consumo do oxigênio sem o aumento correspondente da ventilação minuto (2,23).

A limitação do exercício decorre do aumento da demanda ventilatória associada à diminuição da capacidade ventilatória. O paciente com DPOC atinge a capacidade respiratória máxima (respiração próxima à ventilação voluntária máxima) com níveis baixos de exercício. Durante o exercício, ocorre a piora no aprisionamento aéreo e, conseqüentemente, aumento do VPEF e diminuição da CI. Variáveis graus de hipoxemia podem ocorrer, sendo a hipercapnia menos comum (23).

As anormalidades da ergoespirometria decorrem não só das alterações ventilatórias, como também da resposta cardiovascular e da função muscular periférica.

A resposta cardiovascular pode ser inadequada, pela limitação do leito vascular recrutável, predispondo a aumentos exagerados nos níveis de pressão da artéria pulmonar e baixo débito cardíaco. Em um estudo com pacientes em estágios GOLD 3 e 4 submetidos a testes de exercício, observou-se um comprometimento hemodinâmico através da medida do pulso de oxigênio. A redução no pulso de oxigênio no pico do exercício esteve sempre presente nos pacientes com relação CI/CPT $> 25\%$ (24).

As alterações na massa e força muscular são intrínsecas da DPOC (23).

AValiação DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Os critérios mais usados para a avaliação da prova broncodilatadora têm sido os sugeridos no consenso da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* de 2005, que exige um aumento da CV ou CVF e do VEF₁ $\geq 12\%$ e ≥ 200 mL em relação ao valor basal (4).

A reversibilidade da obstrução nos pacientes com DPOC é muito variável. Um estudo, analisando a resposta na DPOC moderada e grave com tiotrópio e salbutamol, verificou uma resposta positiva (usando os critérios descritos acima) em 53,9% do grupo, assim como demonstrou que a proporção de resposta isolada na CVF foi maior no grupo com obstrução mais acentuada (25). Por outro lado, em função da fraca correlação da resposta do VEF₁ ao broncodilatador e a melhora da tolerância ao exercício, parâmetros adicionais de resposta vêm sendo estudados (18).

A broncodilatação se correlaciona com a diminuição da hiperinsuflação, que permite melhora na relação estiramento-tensão muscular. A contribuição das medidas de hiperinsuflação e da HD na explicação de sintomas, como a dispneia, mostra que a tradicional dependência do VEF₁ como única medida da mecânica respiratória não é mais aceita (4).

Para a variação de CI, não foi estabelecido, na última padronização de 2005, um critério definidor de resposta positiva após o uso de broncodilatador.

Da mesma forma, não existem critérios padronizados para a variação dos volumes estáticos após uma prova broncodilatadora. Newton et al., analisando 957 pacientes obstrutivos, consideraram uma queda $\geq 20\%$ no valor teórico do VR como uma resposta significativa ao broncodilatador, o que correspondeu a uma queda em torno de 300-500 mL na maioria dos pacientes (26).

Hartman et al. estudaram a magnitude de variação considerada minimamente importante no VR em pacientes com enfisema grave submetidos à redução de volume pulmonar via broncoscopia (27). A variação minimamente importante foi de -310 L a -430 L e, em variação percentual, de $-6,1\%$ a $-8,6\%$.

REFERÊNCIAS

1. Goldcopd.org [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Chapter 1: Definition and Overview [Revised 2011]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
2. Goldcopd.org [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Chapter 2: Diagnosis and Assessment [Revised 2011]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
3. Calverley P. Fulfilling the promise of primary care spirometry. *Eur Respir J.* 2008;31(1):8-10.
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung

Um aumento ≥ 54 m na DTC6 após uma intervenção tem sido considerado significativo quando comparado com uma medida inicial (28); porém, em pacientes com DPOC moderada ou grave, uma melhora de 35 m na DTC6 pode ser significativa (29).

TESTES DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MUSCULAR

Pode-se medir a força dos músculos inspiratórios pela Plmáx e a *endurance* do músculo inspiratório. Essa última medida, apesar de possivelmente mais relevante na avaliação do impacto do treinamento muscular, é menos usada.

Outro teste menos estudado é a eletromiografia do diafragma (EMGdi). É realizada em repouso, normalizada como um percentual da EMGdi individual máxima (EMGdi máxima durante a inspiração até a CPT), e expressa como EMGdi% máx. Um estudo realizado em pacientes com DPOC demonstrou uma marcada elevação do EMGdi% máx em repouso em relação ao grupo controle e uma correlação negativa desse parâmetro com VEF₁ e CV (30). A relevância clínica desse teste funcional ainda não está estabelecida.

MECÂNICA PULMONAR

A limitação ao fluxo aéreo é a maior consequência da DPOC e promove a HD. Pode ser mensurada pela técnica de oscilação forçada, que tem a vantagem de ser não invasiva e ser esforço independente. No entanto, sua utilidade no acompanhamento da DPOC ainda não está definida (6).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os testes de função pulmonar são fundamentais para o diagnóstico, sendo também importantes ferramentas para o acompanhamento dos pacientes portadores de DPOC. Descrevemos os principais testes e sua aplicabilidade e validação clínica. A espirometria é um método bastante útil e acessível, mas a complementação com outros testes está indicada nos pacientes mais sintomáticos. A avaliação funcional mais complexa deve ser realizada em centros de referências em casos específicos.

- function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
5. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not $< 70\%$. *Chest.* 2007;131(2):349-55.
6. Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):198-212.
7. BURGEL, P-R, Bourdin, A, Chanez, P, Chabot, F, Chaouat, A, et al. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20(119):7-22.
8. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD

- Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
9. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.* 2009;10:59.
 10. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J.* 2005;25(1):186-99.
 11. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(1):166-70.
 12. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):21-31.
 13. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):591-7.
 14. Hegewald MJ, Crapo RO. Pulmonary Function Testing. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed: Saunders; 2010. p. 522-53
 15. O'Donnell CR, Bankier AA, Stiebellehner L, Reilly JJ, Brown R, Loring SH. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? *Chest.* 2010;137(5):1108-15.
 16. Albuquerque AL, Baldi BG. Hiperinsuflação dinâmica no esforço: ainda muito a ser esclarecido. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):1-3.
 17. Callens E, Graba S, Gillet-Juvin K, Essalhi M, Bidaud-Chevalier B, Peiffer C, et al. Measurement of dynamic hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD. *Chest.* 2009;136(6):1466-72.
 18. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest.* 2010;137(5):1116-21.
 19. Cordoni PK, Berton DC, Squassoni SD, Scuarcialupi ME, Neder JA, Fiss E. Dynamic hyperinflation during treadmill exercise testing in patients with moderate to severe COPD. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):13-23.
 20. Shapiro SD, Rielly J, Rennard SI. Chronic Bronchitis and Emphysema. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed: Saunders; 2010. p. 919-67
 21. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):389-96.
 22. Neder JA. Teste de caminhada de seis minutos na doença respiratória crônica. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):1-3.
 23. Sietsema KE. Clinical Exercise Testing. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed: Saunders; 2010. p. 554-77
 24. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1275-82.
 25. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(4):742-50.
 26. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest.* 2002;121(4):1042-50.
 27. Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Boezen HM, de Greef MH, Slebos DJ. The minimal important difference for residual volume in patients with severe emphysema. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1137-41.
 28. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
 29. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(3):637-43.
 30. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(2):289-97.

Artigo original

Avaliação do Risco Cirúrgico em Pacientes com DPOC

Evaluation of Surgical Risk in Patients with COPD

Agnaldo J. Lopes¹, Rogério Rufino¹, Elizabeth J. C. Bessa²

RESUMO

A DPOC é um dos mais importantes fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias de cirurgias torácicas e extratorácicas. Esta revisão teve como objetivo apresentar os principais avanços na abordagem pré-operatória e nas medidas para prevenir a gravidade das complicações pulmonares pós-operatórias.

Na prática clínica, valores mínimos previstos para o pós-operatório de 40%, tanto para VEF₁ quanto para DLCO, têm sido sugeridos na tomada da decisão cirúrgica. Entretanto, o desarranjo na arquitetura pulmonar causado pelo enfisema tem dificultado a avaliação do risco cirúrgico em portadores de DPOC, especialmente no que tange às diferenças regionais na ventilação e perfusão. A TC por emissão de fóton único e a TC de múltiplos detectores têm sido propostas para resolver essa questão. No estado atual, o teste de exercício cardiopulmonar permanece o método de escolha para avaliar o risco cirúrgico, sendo o consumo máximo de oxigênio maior que 35% considerado o maior definidor de operabilidade.

Com o intuito de estimar o volume do enfisema, novas técnicas de imagem deverão ser incorporadas na avaliação pré-operatória de pacientes com DPOC e função pulmonar limitrofe.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Cirurgia torácica; Testes de função respiratória; Exercício.

ABSTRACT

It is known that COPD is a major risk factor for postoperative pulmonary complications following thoracic or non-thoracic surgery. The aim of this review is to present the main advances in the pre-operative approach and measures to prevent the severity of postoperative pulmonary complications.

In clinical practice, predicted post-operative values of 40% for FEV₁ and 40% for DLCO have been proposed as the minimum values for surgical decision making. However, the destruction of the lung architecture caused by emphysema has hampered the assessment of surgical risk in COPD patients because of regional differences in ventilation and perfusion. The use of single-photon-emission CT and multi-detector CT has been proposed as a means of addressing this issue. Currently, cardio-pulmonary exercise testing remains the method of choice to evaluate surgical risk, maximal oxygen consumption greater than 35% being considered the best criterion of operability.

To estimate the extent of emphysema, novel imaging techniques should be incorporated into the pre-operative evaluation of COPD patients with borderline pulmonary function.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Thoracic surgery; Respiratory function tests; Exercise.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia e Tisiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, CEP: 22745-271, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel/Fax: 55 21 2576-2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br.

INTRODUÇÃO

As complicações pulmonares são as causas mais frequentes de morbidade e mortalidade pós-operatórias, sobretudo nos portadores de DPOC; portanto, esses pacientes devem ser cuidadosamente avaliados no pré-operatório para estimar o risco de complicações pulmonares pós-operatórias (CPPs). Os procedimentos cirúrgicos, por sua vez, têm extensões e complexidades muito diversas, variando desde uma facetectomia sob anestesia local até uma pneumectomia (1,2).

A patogenia das CPPs é complexa e pouco compreendida. Na DPOC, as condições clínicas do paciente e os efeitos sinérgicos da anestesia geral e do procedimento cirúrgico na função do sistema respiratório são responsáveis pela ocorrência dessas complicações. Assim, o tipo de cirurgia, o tempo cirúrgico, a urgência cirúrgica, a reposição volêmica no peri e pós-operatório, a analgesia no pós-operatório, o *status* nutricional do paciente, a presença de outras comorbidades, o tempo de cessação do tabagismo e a abordagem fisioterapêutica pré e pós-operatória são as principais variáveis relacionadas com a morbidade cirúrgica (1-3).

Embora avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados pós-operatórios tenham melhorado o curso pós-operatório na cirurgia de ressecção pulmonar, os candidatos a esse procedimento continuam a enfrentar um risco significativo de complicações e morte. Ginsberg et al. revisaram 2.220 pacientes submetidos a toracotomias em hospitais de referência para cirurgias torácicas nos EUA e no Canadá e encontraram uma taxa de mortalidade de 1,4% para segmentectomia, de 2,9% para lobectomia e de 6,7% para pneumectomia. Entretanto, em um trabalho brasileiro recente de Fernandes et al., a taxa de mortalidade para pneumectomia foi de 19,4% (4,5).

As CPPs são importantes porque, além de elevar a morbidade e a mortalidade, determinam um tempo prolongado de hospitalização. Alguns autores consideram as CPPs mais frequentes do que as cardiovasculares nas cirurgias do andar superior do abdome, ocorrendo em 10%, enquanto as cardíacas ocorrem em 6% de todas as cirurgias. Além disso, os procedimentos cirúrgicos torácicos e do andar superior do abdome apresentam até 40% de complicações no pós-operatório imediato (1-3).

REPERCUSSÕES DO TRAUMA CIRÚRGICO NO APARELHO RESPIRATÓRIO

O trauma cirúrgico estabelece quatro alterações básicas no aparelho respiratório: redução da capacidade residual funcional, falta de uniformidade na relação ventilação-perfusão, aumento da resistência ao fluxo aéreo e prejuízo dos mecanismos de defesa (6,7). Es-

sas quatro alterações constituem a resposta normal do pulmão à lesão cirúrgica e é a base para o surgimento das complicações, conforme mostra a Figura 1.

A anestesia geral compromete a fisiologia respiratória nos seguintes aspectos: diminuição do número e funcionalidade dos macrófagos, redução da *clearance* mucociliar, aumento da permeabilidade alveolocapilar, diminuição da liberação de surfactante, aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase e hipersensibilidade da vasculatura pulmonar aos mediadores neuro-humorais. Após a indução, ocorre uma diminuição da capacidade residual funcional pelo deslocamento do diafragma cefalicamente, o que leva à formação de atelectasias nas porções dependentes dos pulmões e promove um aumento do desequilíbrio ventilação-perfusão. Essas alterações fisiopatológicas resultam no aumento do gradiente alveoloarterial de oxigênio e hipoxemia tissular (7).

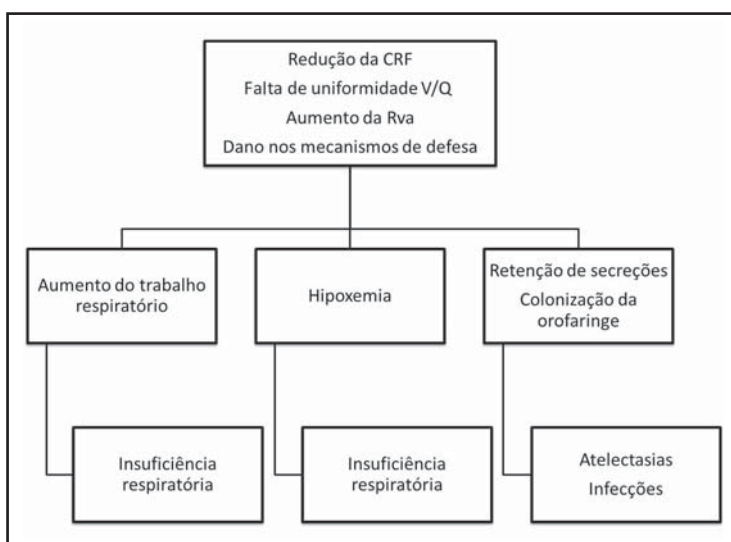


Figura 1 - Alterações que ocorrem no aparelho respiratório, secundárias ao ato cirúrgico. CRF: capacidade residual funcional; V/Q: ventilação-perfusão; Rva: resistência das vias aéreas.

Todas essas alterações trazem importantes repercussões nos volumes pulmonares, padrão ventilatório e troca gasosa, especialmente nas cirurgias torácicas e abdominais altas. Assim, a capacidade vital pode diminuir em até 50% nos primeiros quatro dias, retornando ao valor basal apenas no 10º dia de pós-operatório. O padrão de respiração modifica, tornando-se monótono e superficial, com a redução do volume corrente e o aumento da frequência respiratória. A PaO_2 pode ter uma queda de 13-19% nos primeiros dias após a cirurgia (1,8).

A DPOC E O RISCO DE CPPS

A maioria dos estudos que abordam o risco operatório concorda que a DPOC é um dos mais importantes fatores de risco para CPPs de cirurgias torácicas e extratorácicas (9). Sua incidência varia de acordo com o estadiamento da doença e o tipo de cirurgia. Um trabalho avaliando portadores de DPOC com $VEF_1 < 50\%$

do teórico encontrou 29% de CPPs após cirurgia geral, 56% após cirurgia abdominal e 60% após revascularização miocárdica (10). Os principais fatores preditores de risco que podem influenciar a função pulmonar e que aumentam o risco de CPPs nesses pacientes são o local da cirurgia, a presença de tabagismo ativo, o comprometimento do *status* geral, a idade, a presença de obesidade e a gravidade da doença (11).

O risco cirúrgico aumenta à medida que a incisão se aproxima do diafragma. Procedimentos periféricos apresentam baixas incidências de complicações e mortalidade nesses pacientes. Já as abordagens cirúrgicas de abdome superior têm taxas de complicações pulmonares mais elevadas e de maior gravidade do que aquelas de andar inferior, e a queda da função pulmonar é mais intensa no primeiro caso. Convém salientar que, em procedimentos realizados no andar superior do abdome por laparoscopia, a taxa de complicações no pós-operatório imediato é semelhante àquela observada na cirurgia convencional (11).

No portador de DPOC submetido à cirurgia cardíaca, a taxa de morbidade pós-operatória é 1,5 a 2 vezes maior em relação à população sem essa enfermidade (11). Além disso, a presença de DPOC em doentes submetidos à revascularização miocárdica é um fator de risco para a morbidade e mortalidade até o primeiro ano de pós-operatório; nessa eventualidade, as arritmias são mais frequentes e mais associadas à mortalidade do que as próprias CPPs.

Os procedimentos cirúrgicos que necessitam de ressecção pulmonar têm um risco elevado na DPOC. Nos pacientes com $VEF_1 < 80\%$ do valor previsto e que são submetidos à ressecção extensa do parênquima pulmonar, assim como naqueles com $VEF_1 > 80\%$ mas portadores de graves comorbidades associadas, as taxas de complicações moderadas e graves e de mortalidade são de 39%, 15% e 24%, respectivamente (12).

ABORDAGEM PRÉ-OPERATÓRIA

Quais testes devem ser feitos?

Na DPOC, o exame radiológico é fundamental, pois, além de mostrar outras possíveis doenças associadas à DPOC, permite estimar, no caso da cirurgia de ressecção pulmonar, o número de segmentos funcionantes e não funcionantes que serão extirpados. Enquanto os segmentos não funcionantes, uma vez ressecados, não afetam a função pulmonar, os segmentos funcionantes diminuem a função pulmonar, podendo produzir uma grave deficiência ventilatória no pós-operatório.

A avaliação funcional respiratória deve ser feita dentro de certa hierarquização, partindo-se de uma etapa mais simples até uma mais complexa, conforme o nível de dificuldade da decisão cirúrgica (Figura 2). A avaliação mínima da função pulmonar deve incluir a realização de espirometria e gasometria arterial. Vários investigadores avaliaram o valor preditivo dos parâmetros espirométricos na cirurgia do paciente com

DPOC; esses estudos sugerem fortemente que o VEF_1 pré-operatório, e especialmente o VEF_1 previsto para o pós-operatório, são inversamente correlacionados com mortalidade e CPPs (13,14).

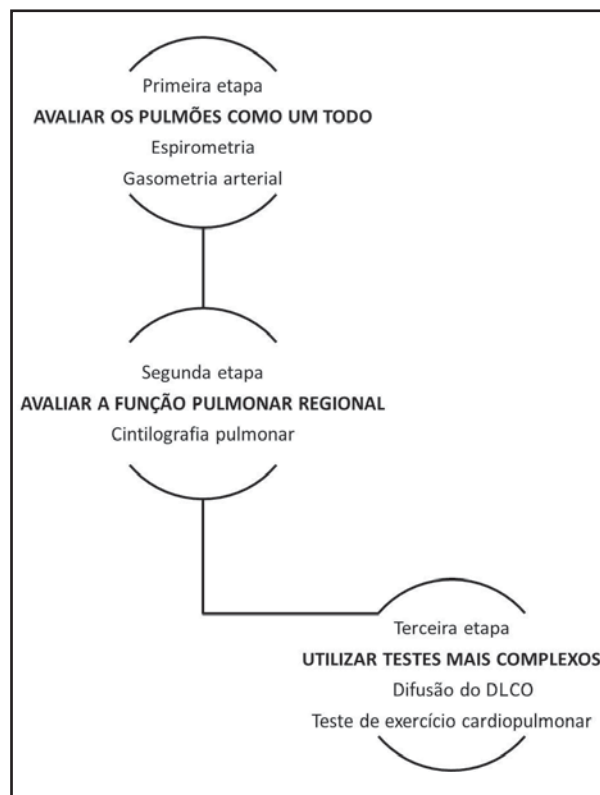


Figura 2 - Hierarquização dos exames a serem solicitados durante a avaliação pré-operatória.

A função pulmonar regional é avaliada pela cintilografia pulmonar, especialmente nos portadores de DPOC candidatos à ressecção pulmonar com valores espirométricos limítrofes durante a estimativa global da função pulmonar. A associação desse método com a espirometria proporciona uma estimativa mais precisa da função respiratória remanescente no pós-operatório. Isto é possível porque a cintilografia permite a quantificação regional do fluxo sanguíneo e da ventilação. Entretanto, por conta do enfisema, a arquitetura pulmonar pode estar grosseiramente alterada na DPOC. Como consequência dessas diferenças regionais na função pulmonar, muitos pacientes podem ter apenas uma perda não significativa do VEF_1 ou, até mesmo, uma melhora após a cirurgia de ressecção (13-15). Como alternativa à cintilografia, alguns investigadores têm proposto a TC por emissão de fóton único para avaliar a quantidade de enfisema em regiões específicas dos pulmões, já que não há perda de acurácia pela superposição de tecidos pulmonares (16-18). Com o mesmo intuito, também tem sido proposto o uso da TC de múltiplos detectores (19).

Numa última etapa, quando o risco cirúrgico permanece indefinido, é preciso recorrer a exames de maior complexidade, incluindo a medida de DLCO e o

teste de exercício cardiopulmonar. Na DPOC, as anormalidades na DLCO resultam geralmente da perda do leito capilar pulmonar em decorrência de enfisema, correlacionando-se com a morbidade após a ressecção pulmonar (20). Além da DLCO, o teste de exercício cardiopulmonar há muito vem sendo empregado na avaliação pré-operatória, sendo um preditor sensível de morbidade e mortalidade pós-toracotomia. Atualmente, o consumo de oxigênio no exercício máximo ($VO_{2m\acute{a}x}$) é considerado o melhor definidor de operabilidade (13,21). A $VO_{2m\acute{a}x}$ usualmente reduz 0-20% após a lobectomia e 20-28% após a pneumectomia (13,22).

Qual risco é proibitivo?

Os resultados da gasometria não são proibitivos; entretanto, fornecem informações importantes. A constatação de uma $PaCO_2 > 45$ mmHg indica um risco elevado para procedimentos cirúrgicos torácicos, mas, em casos selecionados, não deve ser tomada como uma contraindicação absoluta. A hipoxemia não tem a mesma importância que a hipercapnia para a decisão cirúrgica, pois, em alguns casos, a área de *shunt* pulmonar pode ser retirada e, assim, acarretar uma elevação da PaO_2 no pós-operatório tardio (11).

Na espirometria, o paciente que apresente $VEF_1 > 2$ L (ou $> 80\%$ do previsto) pode ser considerado apto para qualquer tipo de ressecção pulmonar, inclusive pneumectomia. Para pacientes que irão submeter-se à lobectomia, valores de corte do VEF_1 pré-operatório $> 1,5$ L (60% do teórico) são aceitos. Pacientes com valores de VEF_1 acima desses usualmente não necessitam de outros testes funcionais pré-operatórios (23,24).

Mais importante que os valores de função pulmonar pré-operatórios é saber o quanto restará no pós-operatório. Assim, se os valores do VEF_1 pré-operatório estiverem abaixo dos níveis críticos, é feita a avaliação da função pulmonar regional através da cintilografia. Associando-se os resultados desse exame aos do VEF_1 pré-operatório, calcula-se o VEF_1 no pós-operatório, conforme segue (23):

$$VEF_1 \text{ pós-operatório} = VEF_1 \text{ pré-operatório} \times \frac{\text{n}^\circ \text{ de segmentos funcionantes no pós-operatório}}{\text{n}^\circ \text{ de segmentos funcionantes no pré-operatório}}$$

A interpretação do VEF_1 pós-operatório é mostrada na Figura 3. Considera-se que um valor mínimo de VEF_1 pós-operatório $> 40\%$ deva ser respeitado para a manutenção da indicação cirúrgica (6,23). Valores de VEF_1 pós-operatório $< 35\%$ (ou $< 0,8$ L) não possibilitam a realização de lobectomia ou pneumectomia, sendo permitida apenas a ressecção em cunha. Se os cálculos mostrarem valores entre 35% e 40%, os riscos de complicação aumentam, e deve-se proceder a realização de exames complementares (11).

Usando a mesma fórmula descrita para o VEF_1 pós-operatório, podem-se estimar outros índices. Valores mínimos de 40% e 35% para DLCO pós-operatória

e $VO_{2m\acute{a}x}$ pós-operatório, respectivamente, têm sido sugeridos na tomada da decisão cirúrgica (6).

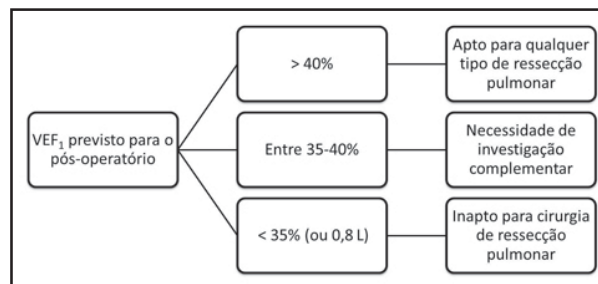


Figura 3 - Esquema proposto para interpretação do VEF_1 previsto para o pós-operatório.

MEDIDAS PARA PREVENIR A GRAVIDADE DAS CPPS

Cabe à equipe que avalia o paciente no pré-operatório tentar impedir que se rompa o tênue limite entre a alteração fisiopatológica esperada e a complicação pulmonar que põe em risco a vida do paciente. Para tanto, estão incluídas entre as recomendações de rotina no pré-operatório de cirurgias eletivas a cessação do tabagismo por pelo menos oito semanas antes do ato cirúrgico, além da espera pela resolução de processos agudos que envolvam o aparelho respiratório por pelo menos duas semanas (9). É importante melhorar e estabilizar a função pulmonar, utilizando-se, para isso, antibioticoterapia, broncodilatadores e medidas fisioterápicas que auxiliem na remoção de secreções. Os pacientes que tenham recebido acima de 20 mg de prednisona ou equivalente por três semanas ou mais, no último ano, são potenciais candidatos à insuficiência adrenal e deverão receber reposição de corticoide no período perioperatório — 100 mg de hidrocortisona parenteral ou equivalente, a cada 8 h, iniciando-se imediatamente antes do ato operatório, até 24 h depois ou até a estabilização do quadro pulmonar (11). Outras medidas importantes são o incentivo à deambulação precoce no pós-operatório, a instituição de profilaxia da trombose venosa profunda e a realização de exercícios respiratórios pelo período mínimo de uma semana (25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DPOC é um dos principais fatores de risco para CPPs de cirurgias torácicas e abdominais. Nesses pacientes, os valores mínimos previstos para o pós-operatório são de 40% para o VEF_1 e para a DLCO, e de 35% para a $VO_{2m\acute{a}x}$. Todavia, na DPOC, a avaliação pré-operatória do risco cirúrgico pode ser dificultada pelo desarranjo da arquitetura pulmonar. Por conta disso, muitos pacientes podem apresentar queda na função pulmonar menor do que a estimada no pré-operatório, especialmente quando as medidas são tomadas por meio da cintilografia pulmonar. Assim, novas técnicas têm sido propostas para melhor avaliar o enfisema e, por conseguinte, estimar o risco cirúrgico. Dentre essas, uma grande expectativa tem sido criada em relação a TC por emissão de fóton único e TC de múltiplos detectores.

REFERÊNCIAS

1. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002;121(4):1106-10.
2. Bingol H, Cingoz F, Balkan A, Kilic S, Bolcal C, Demirkilic U, et al. The effect of oral prednisolone with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 2005;20(3):252-6.
3. Powell CA, Caplan CE. Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. *Clin Chest Med* 2001;22(4):703-14.
4. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(5):654-8.
5. Fernandes EO, Teixeira C, Silva LCC. Cirurgia torácica: fatores de risco para complicações pós-operatórias na ressecção pulmonar. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(3):292-8.
6. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23(1):159-72.
7. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation: identifying and reducing risks for pulmonary complications. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 1):S36-41.
8. Fuso L, Ciesternino L, Di Napoli A, Di Cosmo V, Tramaglino LM, Basso S, et al. Role of spirometric and arterial gas data in predicting pulmonary complications after abdominal surgery. *Respir Med* 2000; 94(12):1171-6.
9. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010;65(9):815-8.
10. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152(5):967-71.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol* 2004;30(Supl 5):S18-20.
12. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000;70(4):1161-7.
13. Bobbio A, Chetta A, Carbognani P, Internullo E, Verdure A, Sansebastiano G, et al. Changes in pulmonary test and cardiopulmonary exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(5):754-8.
14. Nishikawa S, Chihara K. Lung resection for patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Kyobu Geka* 2012;65(8):706-13.
15. Baldi S, Ruffini E, Harari S, Roviato GC, Nosotti M, Bellaviti N, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;130(6):1616-22.
16. Piai DB, Quagliatto R Jr, Toro I, Cunha Neto C, Etchbehere E, Camargo E. The use of SPECT in preoperative assessment of patients with lung cancer. *Eur Respir J* 2004;24(2):258-62.
17. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshimura M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT and SPECT. *Am J Roentgenol* 2007;189(2):400-8.
18. Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, Nogami M, Kotani Y, Nishimura Y, et al. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Acad Radiol* 2007;14(7):830-8.
19. Suga K, Tsukuda T, Awaya H, Matsunaga N, Sugi K, Esato K. Interactions of regional respiratory mechanics and pulmonary ventilator impairment in pulmonary emphysema assessment with dynamic MRI and xenon-133 single-photon emission CT. *Chest* 2000;117(6):1646-55.
20. Hortman MJ, Mertens FW, Schotborg D, Hoogsteden HC, Stam H. Comparison of total-breath and single-breath diffusing capacity in healthy volunteers and COPD patients. *Chest* 2007;131(1):237-44.
21. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29(1):185-209.
22. van Tilburg PMB, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *Eur Respir J* 2009;33(5):1206-15.
23. Wang JS, Abboud RT, Wang LM. Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise. *Chest* 2006;129(4):863-72.
24. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS Guidelines: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56(2):89-108.
25. Nery FPOS, Lopes AJ, Domingos DN, Cunha RF, Peixoto MG, Higa C, et al. CPAP increases 6-minute walk distance after lung resection surgery. *Respir Care* 2012;57(3):363-9.

Artigo original

DPOC e Depressão

Depression and COPD

Mariana S. Araujo¹, Jairo S. Araujo^{2,3}

RESUMO

A DPOC cursa com múltiplas comorbidades. A depressão, juntamente com a ansiedade, é uma das associações mais comuns e, provavelmente, a menos diagnosticada e tratada no contexto da DPOC. As implicações da falta de diagnóstico e de tratamento adequado da depressão vão desde uma menor aderência ao tratamento da DPOC e pior qualidade de vida até o aumento no número de consultas, admissões hospitalares, exacerbações e óbitos.

A necessidade de investigação de depressão em todos os pacientes portadores de DPOC já é um consenso, e existem vários questionários validados para tal. Poucos estudos prospectivos avaliaram o manejo da depressão nessa situação; entretanto, as evidências atuais sugerem um benefício da terapia com medicamentos antidepressivos, terapia cognitivo-comportamental e, em especial, dos programas de reabilitação.

Há uma carência de estudos, em especial de ensaios clínicos randomizados, para definir o real impacto da depressão na DPOC, bem como os benefícios de sua detecção precoce e definição da melhor abordagem terapêutica nesses pacientes. Entretanto, os trabalhos existentes têm demonstrado a importância do diagnóstico e a eficácia do tratamento da depressão nos pacientes portadores de DPOC. Os médicos responsáveis pelo tratamento desses pacientes não podem continuar negligenciando essa associação.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Depressão; Reabilitação.

ABSTRACT

There are multiple comorbidities associated with COPD. Depression and anxiety are some of the most common such comorbidities and are probably underdiagnosed and undertreated in COPD patients. The implications of depression going undiagnosed and untreated include low adherence to COPD treatment and a poorer quality of life, as well as an increase in the number of physician consultations, hospital admissions, exacerbations, and deaths.

There is a consensus that patients with COPD should be screened for depression, and a number of questionnaires have been validated for that purpose. Although there have been few prospective studies evaluating the management of depression in COPD patients, current evidence suggests that there are benefits provided by treatment with antidepressants, cognitive behavioral therapy and, in particular, rehabilitation programs.

There is lack of studies, especially randomized clinical trials, evaluating the true impact of depression in COPD patients, as well as the benefits of early detection, and defining the best therapeutic approach in such patients. However, there have been studies demonstrating the importance of diagnosing depression in COPD patients and the effectiveness of treating depression in such patients. Physicians responsible for treating patients with COPD cannot continue to neglect this association.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Depression; Rehabilitation.

1. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

3. Departamento de Defesa Profissional, Associação Médica do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Mariana Sponholz Araujo. Rua Antônio Pietruza, 266, apto. 181, Portão, CEP: 80610-320, Curitiba, PR, Brasil.

Tel: 55 11 98502-4275, fax: 55 41 3329-7857. E-mail: mari_sponhoz@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

A DPOC cursa com múltiplas comorbidades. A depressão, juntamente com a ansiedade, é uma das associações mais comuns e, provavelmente, a menos diagnosticada e tratada no contexto da DPOC (1,2).

As estimativas de prevalência da depressão são bastante variadas (10-42%), mas em geral são mais altas do que as descritas em outras doenças crônicas (3,4). Em uma revisão sistemática que estudou pacientes com DPOC grave, a prevalência da depressão variou entre 37-71%, o que é comparável e até mais alta do que a encontrada para doenças como câncer, AIDS, cardiopatias e nefropatias crônicas (5). Os índices também sobem em pacientes com história recente de exacerbação aguda — 19,4-50,0% (6) — e nos dependentes de oxigênio — 62% (7). Outras variáveis relacionadas à maior frequência de depressão nos pacientes com DPOC são incapacidade física (3), índice de massa corpórea baixo (3), dispneia grave (8), $VEF_1 < 50\%$ do predito (9), baixa qualidade de vida (6,8), presença de comorbidades (9), morar sozinho (9), sexo feminino (3,8), persistência do tabagismo (3,6) e baixo nível socioeconômico (3).

Poderíamos atribuir a maior prevalência de depressão na DPOC a sua associação com o tabagismo, uma vez que já é conhecida a associação entre tabagismo e doenças psiquiátricas (10). Entretanto, um estudo de coorte encontrou uma prevalência de depressão de 26% em portadores de DPOC e de 12% em fumantes sem a doença, caracterizando um risco adicional conferido pela DPOC (2). A mesma coorte foi utilizada para estudar os determinantes de depressão na DPOC. No grupo DPOC, a maior prevalência de depressão foi encontrada em mulheres, que persistiam fumando e com doença mais severa. Na análise multivariada, os principais determinantes para a ocorrência de depressão foram variáveis clínicas: aumento de fadiga, maiores escores no *Saint George's Respiratory Questionnaire*, menor idade, sexo feminino, doença cardiovascular e tabagismo atual (2). Determinantes fisiológicos tiveram uma correlação fraca. Em termos de função pulmonar, VEF_1 e CVF foram menores nos pacientes com a associação de DPOC e depressão; porém, essa diferença foi muito pequena e de relevância clínica questionável. Aqueles pacientes também tiveram um pior desempenho no teste de caminhada de seis minutos comparados com os pacientes sem depressão (331 m vs. 382 m; $p = 0,001$). Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação a biomarcadores séricos, como por exemplo, fibrinogênio, IL-6, IL-8 e TNF- α (2).

Tais achados permitem a hipótese de que a depressão na DPOC ocorre primariamente por uma percepção do paciente de uma doença crônica limitante e de que essa não está relacionada à inflamação sistêmica que ocorre na DPOC (2).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser complicado pelo fato de a DPOC e a depressão possuírem uma série de sintomas comuns. Entretanto, humor depressivo persistente e perda de interesse por atividades anteriormente prazerosas não devem ser atribuídos somente à doença pulmonar (1). É importante conhecermos esse conceito, porque um paciente deprimido sem o diagnóstico correto pode ter um aparente descontrole da DPOC, quando na verdade apresenta uma depressão associada. Estima-se que até 18% das alterações no domínio físico nos portadores de DPOC podem ser atribuíveis a sintomas depressivos (11).

Em termos de intensidade, os estudos mostram que aproximadamente dois terços dos pacientes com DPOC e depressão apresentam depressão moderada a severa (12). Depressão menor e subclínica pode acometer uma parcela ainda maior da população (13).

Propõe-se que os pacientes portadores de DPOC devem ser triados para depressão ao diagnóstico e sempre que houver alguma mudança clínica, econômica ou psicossocial significativa (1). As diretrizes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (14) já incluem a necessidade de se investigar sentimentos de depressão ou ansiedade; porém, não existe um consenso sobre qual seria a melhor ferramenta para essa triagem. Há diversos questionários validados para esse fim (15,16). Os mais utilizados são o *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*, através do *Patient Health Questionnaire 2* (PHQ-2), que consiste em duas perguntas (15), e o PHQ-9, que compreende nove questões que resultam em uma pontuação que, além de diagnóstica, pode ser utilizada para o seguimento (16). Questionários mais detalhados, como a escala autoadministrada do *Center for Epidemiologic Studies of Depression*, composta de 20 itens, também podem ser utilizados (1).

TRATAMENTO

Poucos estudos prospectivos avaliaram o manejo da depressão na DPOC. Muitos pacientes apresentam alterações transitórias de humor após uma exacerbação que melhoram juntamente com o melhor controle da doença. Não existe nenhuma evidência de benefício em se tratar esses pacientes. Entretanto, um diagnóstico de depressão maior deve requerer tratamento (17).

O tratamento da depressão em pacientes portadores de DPOC tem sido negligenciado ou insuficiente (9). Estudos mostram que menos de um terço dos pacientes recebem tratamento apropriado (1,2). As implicações desse tratamento inadequado vão desde uma menor aderência ao tratamento da DPOC e pior qualidade de vida até o aumento no número de consultas e admissões hospitalares (18), com estadas mais prolongadas (3,6), aumento no número de exacerbações (19) e no de óbitos (6,18).

Outros trabalhos mostraram a depressão como um preditor de fadiga, dispneia e limitação funcional em pacientes cardiopatas ou com DPOC, mesmo após o ajuste para severidade da doença (20).

Antidepressivos

Evidências no que concerne a terapia antidepressiva na DPOC são bastante limitadas. A experiência clínica sugere que antidepressivos, como inibidores da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos, podem ser efetivos no tratamento de depressão e ansiedade no DPOC (1).

Embora a segurança dessas medicações não tenha sido avaliada no contexto da DPOC, os inibidores de recaptação da serotonina têm sido usados com segurança em outras doenças crônicas (1).

Um pequeno estudo randomizado controlado com pacientes com depressão maior mostrou uma alta eficácia da nortriptilina (antidepressivo tricíclico) em melhorar desfechos de curto prazo em depressão (21). No entanto, outros autores (22) destacaram a relutância de pacientes portadores de DPOC em terem mais uma medicação adicionada a sua prescrição e o fato de que estudos mostrando a eficácia exclusiva do tratamento medicamentoso são bastante limitados (1).

Terapia cognitivo-comportamental

O tratamento com psicoterapia também foi pouco estudado para essa população. A terapia cognitivo-comportamental ajuda a reduzir a sensação de dispneia, bem como os sintomas de depressão e ansiedade. Ela se baseia na teoria de que indivíduos sob stress emocional tendem a interpretar suas experiências de vida de maneira distorcida. Essas distorções se transformam em "erros sistemáticos de pensamento" em que, por exemplo, um problema menor ganha proporções enormes. Com o tempo, esses "erros de pensamento" se tornam frequentes até que se tornem um reflexo natural ou se convertam em pensamentos automáticos. A terapia cognitivo-comportamental consiste na educação do paciente para identificar esses "erros de pensamento" e em treinamento para corrigi-los para uma maior proximidade com a realidade. Pode ser usada como tratamento isolado para depressão ou combinada com medicamentos antidepressivos, como é proposto na depressão maior (23).

Em um estudo piloto, uma única intervenção intensiva, com uma sessão de 2 h de terapia cognitivo-comportamental, resultou em uma melhora dos sintomas de depressão e ansiedade quando comparada a uma intervenção educativa isolada (24).

Modelos de cuidado colaborativo e reabilitação

Os chamados modelos de cuidado colaborativo, que compreendem abordagens complementares por diferentes profissionais de saúde, têm sido utilizados na atenção primária com melhora significativa do trata-

mento e desfechos em depressão (25). Uma revisão sistemática de 37 ensaios clínicos randomizados mostrou o dobro de aderência à medicação antidepressiva nesse modelo e um melhor controle de sintomas depressivos comparativamente com o tratamento usual (26).

Os programas de reabilitação pulmonar são definidos como uma intervenção multidisciplinar, baseada em evidência. São exemplos de cuidado colaborativo que englobam a doença física bem como os fatores psicológicos nela envolvidos. É direcionado aos pacientes com doença respiratória crônica sintomática com impacto nas atividades diárias. Tem por objetivo reduzir sintomas, melhorar o status funcional, aumentar a participação do paciente em seu tratamento, reduzir custos em saúde e tratar manifestações sistêmicas das doenças (1).

Desfechos principais, como capacidade de exercício e qualidade de vida relacionada à saúde, são monitorados. Seus pilares são o exercício supervisionado, educação e suporte psicológico (1).

A participação nesse tipo de programa costuma tornar o paciente mais ativo em relação a sua doença e ser efetiva em derrubar mitos, além de ajudar a dessensibilizar pacientes excessivamente sensíveis à dispneia. O paciente percebe que pode aumentar seu nível de atividades e sentir um aumento da dispneia sem que isso signifique uma crise (1).

Programas de reabilitação baseados em atividades físicas são as intervenções de maior consistência no controle de sintomas depressivos menores em DPOC (1,27). Estudos mostram uma redução de sintomas de depressão e ansiedade após um programa de reabilitação de seis semanas, com manutenção de redução significativa na depressão em 12 meses de seguimento (27). Outro trabalho mostrou uma redução de depressão e ansiedade somente entre pacientes que tiveram suporte educacional e psicológico associados à atividade física. Naquele estudo, o exercício físico isolado não pareceu ter efeitos benéficos em depressão e ansiedade (28). Entretanto, o único estudo que efetivamente investigou o efeito de um programa de reabilitação em depressão maior diagnosticada encontrou uma resposta clínica significativa em 51% e remissão da depressão em 39% dos participantes (29). Os indivíduos com maior limitação basal foram os que apresentaram uma melhora expressiva da depressão ao fim do programa.

Apesar desse resultado positivo, podemos considerar que há evidências fortes de que a reabilitação melhora a capacidade de exercício e a qualidade de vida, enquanto seu impacto na depressão e ansiedade está menos definido. Tampouco está bem definido se os efeitos desses programas se prolongam após o término dos mesmos.

Existem mecanismos biológicos associados à atividade física que são potencialmente benéficos no controle de sintomas de depressão e ansiedade. Entre

eles, destacam-se alterações nas monoaminas no sistema nervoso central, aumento da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumento da liberação de opioides endógenos e redução da inflamação sistêmica.

Pacientes com depressão maior têm menor chance de responder exclusivamente a programas de reabilitação, sendo recomendado o acompanhamento por especialistas em saúde mental.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há uma carência de estudos, em especial de ensaios clínicos randomizados, para definir o real impacto da depressão na DPOC, bem como os benefícios de sua detecção precoce e a definição da melhor abordagem terapêutica nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4):435–565.
- Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):604–11.
- Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. 2005;127(4):1205–11.
- Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Psychiatry*. 1990;147(2):200–1.
- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):58–69.
- Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brøndum E. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med*. 2006;100(1):87–93.
- Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(2):80–6.
- Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006; 100(10):1767–74.
- van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002; 57(5):412–6.
- Valença A, Nascimento I, Nardi AE, Zin W, Guitmann G, Figuera I, et al. Nicotina, ansiedade e depressão. *J Bras Psiq*. 1998; 47(5):243–50.
- Felker B, Katon W, Hedrick SC, Rasmussen J, McKnight K, McDonnell MB, et al. The association between depressive symptoms and health status in patients with chronic pulmonary disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):56–61.
- Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(12):1090–6.
- Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Prevalence of sub-threshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(5):412–6.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532–55.
- Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV 3rd, Hahn SR, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study. *JAMA*. 1994;272(22):1749–56.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606–13.
- Koenig HG. Predictors of depression outcomes in medical inpatients with chronic pulmonary disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(11):939–48.
- Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT, et al. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(21):2345–53.
- Aydin IO, Ulusahin A. Depression, anxiety comorbidity, and disability in tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease patients: applicability of GHQ-12. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):77–83.
- Von Korff M, Katon W, Rutter C, Ludman E, Simon G, Lin E, et al. Effect on disability outcomes of a depression relapse prevention program. *Psychosom Med*. 2003;65(6):938–43.
- Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C, et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics*. 1992;33(2):190–201.
- Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwin RC. A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(5):451–4.
- Kraus CA, Kunik ME, Stanley MA. Use of cognitive behavioral therapy in late-life psychiatric disorders. *Geriatrics*. 2007;62(6):21–6.
- Kunik ME, Braun U, Stanley MA, Wristers K, Molinari V, Stoeber D, et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Med*. 2001;31(4):717–23.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Simon G. Rethinking practitioner roles in chronic illness: the specialist, primary care physician, and the practice nurse. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(3):138–44.

26. Gilbody S, Bower P, Fletcher J, Richards D, Sutton AJ. Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Arch Intern Med.* 2006;166(21):2314–21.
27. 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. *Lancet.* 2000;355(9201):362–8.
28. de Godoy DV, de Godoy RF. A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(8):1154–7.
29. Alexopoulos GS, Sirey JA, Raue PJ, Kanellopoulos D, Clark TE, Novitch RS. Outcomes of depressed patients undergoing inpatient pulmonary rehabilitation. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(5):466–75.

Artigo original

Câncer do Pulmão e DPOC Lung Cancer in COPD

Mauro Zamboni^{1,2}

RESUMO

A DPOC e o câncer do pulmão são duas doenças fatais. Há na literatura dados que demonstram uma incidência crescente do câncer do pulmão em pacientes portadores de DPOC. Cada vez mais se aponta para um mecanismo fisiopatológico comum para as duas enfermidades. A inflamação crônica da DPOC parece desempenhar um papel significativo no desenvolvimento do câncer do pulmão. Este artigo descreve aspectos relacionados com a incidência, mecanismos de associação e opções terapêuticas para o câncer de pulmão em portadores de DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia; Neoplasias pulmonares/terapia.

ABSTRACT

Lung cancer and COPD are common diseases, and both are fatal. Data in the literature demonstrate that the incidence of lung cancer is on the rise among COPD patients. There is increasing evidence that the two diseases share a common pathophysiology. The chronic inflammation associated with COPD appears to play a role in the development of lung cancer. This review describes aspects of the incidence of lung cancer in COPD, as well as the mechanistic links between the two diseases, together with treatment options and outcomes.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology; Pulmonary disease, chronic obstructive/therapy; Lung neoplasms/therapy.

1. Grupo Multidisciplinar de Oncologia Torácica, Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Curso de Especialização em Pneumologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Mauro Zamboni. Rua Sorocaba 464/302, Botafogo, CEP: 22271-110, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel/Fax: 55 21 2537-5562. E-mail: mauro.zamboni@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A DPOC deverá ser a quarta causa de morte em 2030 (1). O câncer de pulmão e a DPOC são duas doenças fatais. Há na literatura inúmeras informações demonstrando o aumento do câncer de pulmão em pacientes portadores de DPOC. Parece que ambas as doenças partilham da mesma trilha fisiopatológica. A inflamação crônica que ocorre na DPOC parece desempenhar um papel importante e significativo no aparecimento do câncer de pulmão nesses pacientes.

Os pacientes idosos portadores de DPOC avançada estão expostos a um maior número de comorbidades, incluindo o câncer do pulmão (2-4). Entre 50% e 80% dos pacientes com câncer do pulmão são portadores também de DPOC, e essa associação é independente da intensidade do tabagismo (2,5). Portanto, o enfisema pulmonar é um fator de risco para o aparecimento do câncer do pulmão, independentemente da carga tabágica a que o paciente foi exposto (6). O objetivo da presente revisão foi descrever a incidência e os mecanismos de associação entre a DPOC e o câncer do pulmão, os tratamentos desses pacientes e sua evolução.

INCIDÊNCIA DO CÂNCER DO PULMÃO EM PACIENTES COM DPOC

Em 1975, o trabalho de Caplin & Festenstein já sugeria uma forte associação entre a DPOC e o câncer do pulmão, como uma variável independente, embora a exposição ao tabaco seja um fator causal significativo (7). Uma revisão sistemática de Brenner et al. (8), em 2011, destacou a evidência epidemiológica que demonstrava que a DPOC prévia era um fator de risco significativo e importante para o câncer do pulmão. Os autores analisaram 39 estudos, publicados entre 1960 e 2010, que estudaram o risco estimado para o tabagismo e a associação entre DPOC, enfisema ou bronquite crônica e o câncer do pulmão. O risco relativo de câncer de pulmão em pacientes com DPOC comparados com os pacientes não portadores de DPOC foi de 1,83 (8). Um estudo de Kiri et al. encontrou uma incidência de câncer de pulmão em pacientes com DPOC entre quatro e cinco vezes maior do que na população geral (9). Durante os 13 anos do estudo, a incidência anual de câncer do pulmão aumentou significativamente na população geral — de 10 para 15/100.000 habitantes entre os homens e de 5 para 10/100.000 habitantes entre as mulheres. No mesmo período, também houve um aumento significativo no número de pacientes com DPOC — de 45 para 64/100.000 habitantes entre os homens e de 29 para 48/100.000 habitantes entre as mulheres. Em 2011, um estudo prospectivo acompanhou 2.507 pacientes com DPOC nos estádios I-IV segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) durante um período médio de 60 meses com o objetivo de determinar a incidência e os fatores de risco associados ao desenvolvimento do cân-

cer do pulmão (10). Naquele estudo, os pacientes que desenvolveram câncer do pulmão foram aqueles com menor obstrução ao fluxo aéreo, pior hiperinsuflação pulmonar, menor DLCO, menor índice de massa corpórea e maior carga tabágica. Observou-se também uma relação inversa entre a severidade da obstrução ao fluxo aéreo e o risco de câncer de pulmão, ao contrário da crença habitual que a incidência do câncer de pulmão aumentava com a piora da obstrução brônquica (10-12).

ASSOCIAÇÃO ENTRE DPOC E CÂNCER DO PULMÃO

Tanto a DPOC quanto o câncer do pulmão resultam do binômio exposição ao tabaco e hospedeiro geneticamente suscetível. Nos últimos anos, diversos mecanismos moleculares relacionando a DPOC ao câncer do pulmão foram estudados. A inflamação crônica da mucosa brônquica observada na DPOC pode ser a responsável pelo desenvolvimento do câncer do pulmão do mesmo modo que a inflamação crônica contribui para a transformação maligna em outros órgãos (13-15). A inflamação crônica associada ao tabagismo e a DPOC já é conhecida de muito tempo e causa efeitos locais e sistêmicos (14,16). Parece que a inflamação da via aérea resultante da exposição ao tabaco resulta em dano repetido da célula epitelial, provocando sua rápida substituição e, subsequentemente, levando a uma propagação de erros no DNA celular e uma amplificação da carcinogênese (17). Baseado nessa hipótese, foi sugerido como prevenção do câncer do pulmão o tratamento de pacientes portadores de DPOC (enfisema e bronquite) utilizando-se corticosteroides inalatórios (17). Em 2007, Miller & Keith sugeriram que o uso de corticosteroide inalatório para o tratamento de pacientes com DPOC diminuía a incidência do câncer do pulmão (18). Outro trabalho demonstrou que os pacientes com DPOC tratados com a associação de corticosteroides e β_2 -agonistas de longa duração inalatórios tiveram um risco reduzido para o desenvolvimento de câncer do pulmão quando comparados com os pacientes que utilizaram somente β_2 -agonistas de curta ação (19). Embora não haja uma redução estatisticamente significativa para o risco de câncer do pulmão entre todos os pacientes com DPOC tratados com corticosteroides inalatórios, existe uma significância estatística para a redução do câncer do pulmão naqueles pacientes tratados com altas doses deles — 1.200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de equivalentes da triancinolona (20).

TRATAMENTO DO CÂNCER DO PULMÃO EM PACIENTES COM DPOC

A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão para o câncer do pulmão nos estádios iniciais. Entretanto, somente 25% dos pacientes com esse tipo de neoplasia possuem doença ressecável no momento do diagnóstico (21). Embora a doença em estágio avançado exclua vários doentes do tratamento cirúrgico, mui-

tos outros são inoperáveis devido às suas comorbidades. Os indicadores de inoperabilidade são $VEF_1 < 40\%$ do previsto; VEF_1 previsto para o pós-operatório $< 30\%$ do previsto; $DLCO < 40\%$ do previsto; hipoxemia ou hipercapnia; e hipertensão arterial pulmonar severa (22,23). Essas recomendações excluem muitos pacientes com DPOC do tratamento cirúrgico com potencial curativo. A sobrevivência entre os pacientes inoperáveis tratados com quimioterapia e radioterapia é limitada. Em um estudo de Cai et al., os pacientes portadores de carcinoma do pulmão não pequenas células nos estádios de I a IV e tratados com radioterapia tiveram uma sobrevida de 5 anos de 11% e uma mediana de tempo de sobrevida de 12,2 meses (24). Assim, métodos terapêuticos alternativos para esses pacientes vêm sendo explorados.

RESSECÇÕES CIRÚRGICAS LIMITADAS

Os pacientes submetidos à ressecção pulmonar para o câncer do pulmão têm baixo risco de óbito hospitalar e de complicações pós-operatórias. O desfecho ainda é melhor se param de fumar antes da cirurgia (25). A lobectomia anatômica é melhor do que a cirurgia sublobar (tanto a segmentectomia quanto a ressecção em cunha) em pacientes com carcinoma do pulmão não pequenas células no estágio I (26,27). A ressecção sublobar está associada a um elevado índice de recidiva local (> 3 vezes) e não é a cirurgia ideal para esses pacientes (28). Dados recentes demonstram que a recorrência local associada às ressecções sublobares pode ser minimizada se atenção especial for dada às margens cirúrgicas, à abordagem dos linfonodos e ao uso da braquiterapia (29-31). Técnicas cirúrgicas menos invasivas podem beneficiar significativamente os pacientes portadores de DPOC. A cirurgia torácica videoassistida permite uma rápida recuperação, com menos dor e menos complicações, especialmente em pacientes de alto risco selecionados (32). A preocupação com a função pulmonar no pós-operatório pode excluir alguns pacientes com DPOC grave e câncer do pulmão da possibilidade do tratamento cirúrgico. Entretanto, há evidências de que, na realidade, esses pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico uma vez que a ressecção de áreas de pulmão hiperinsufladas não funcionantes é bem tolerada e pode melhorar o VEF_1 pós-operatório (33). Nesses pacientes, mesmo quando a lobectomia é realizada sem a ressecção das áreas hiperinsufladas, pode ocorrer a preservação ou a melhora da função pulmonar (34). Nesses pacientes, as alterações na mecânica da parede torácica e do diafragma se adaptam favoravelmente após a lobectomia, favorecendo a melhora na função pulmonar pós-operatória (35).

RADIOTERAPIA

A radiocirurgia estereotáxica foi desenvolvida inicialmente na década de 50 para o tratamento de neoplasias intracranianas (36). Essa técnica utiliza múlti-

plos feixes convergentes com altas doses por fração de radiação. É mais precisa e tem mais acurácia irradiando principalmente o tumor e poupando os tecidos normais ao seu redor. Ela é conhecida como radioterapia estereotáxica ou radioterapia estereotáxica ablativa e está indicada especialmente para pacientes portadores de câncer do pulmão em suas fases iniciais, sem condições para serem submetidos ao tratamento cirúrgico. Em 2009, Fakiris et al. incluíram pacientes inoperáveis com câncer de pulmão no estágio I e tratados com essa técnica. O resultado mostrou um índice de controle local de 88,1%, mediana de sobrevivência de 32,4 meses e uma sobrevida global em 3 anos de 43,7% (37). Em 2011, Palma et al. incluíram 176 pacientes portadores de DPOC nos estádios III-IV do GOLD e com carcinoma de pulmão não pequenas células no estágio I tratados com radioterapia estereotáxica. O índice de controle local em 3 anos foi de 89% e a sobrevida em 1 e 3 anos foi de, respectivamente, 79% e 47% (38). A complicação mais comum dessa modalidade terapêutica é a pneumonite actínica; entretanto, o grau de toxicidade não se relaciona com a gravidade da DPOC (39).

ABLAÇÃO COM RADIOFREQUÊNCIA

A radioablação é um procedimento percutâneo minimamente invasivo que consiste na colocação de um cateter, guiado por fluoroscopia, no interior do tumor, seguida pela administração de calor por 2-12 min, tendo como finalidade a indução de necrose de coagulação (40). O parênquima pulmonar aerado que circunda o tumor funciona como um isolante e confina o calor gerado a uma pequena área, preservando a função pulmonar. A principal complicação do método é o pneumotórax, que acontece em até 30% dos casos, especialmente em pacientes com enfisema bolhoso e que quase necessitam de drenagem subaquática (40). O acompanhamento radiológico após o procedimento não está padronizado, mas alguns estudos sugerem a realização da TC do tórax a cada três meses (41). Não há estudos clínicos randomizados comparando a radioablação com a ressecção cirúrgica ou a quimioterapia/radioterapia. Em 2008, Lencioni et al. publicaram um estudo prospectivo, de braço único e multicêntrico com 106 pacientes não candidatos a tratamento cirúrgico e com tumores de pulmão $\leq 3,5$ cm, comprovados por biópsia (42). O estudo foi desenhado para estudar a possibilidade, segurança e efetividade da radioablação para os tumores de pulmão. Não houve nenhuma morte associada ao procedimento. Trinta e um pacientes tiveram pneumotórax ou derrame pleural, necessitando drenagem. A mediana de VEF_1 dos pacientes foi de 1,91 L (68,8% do previsto), e 40% dos pacientes tinham reserva respiratória insuficiente para serem submetidos à cirurgia. Entre os pacientes tratados, não houve piora da função pulmonar após 1 ano do procedimento. A resposta completa foi alcançada em 88% dos casos. O índice de sobrevida em 1 e 2 anos

foi de, respectivamente, 70% e 48%. Com base nesses achados, a radioablação foi considerada factível, bem tolerada e com bons índices de resposta para os pacientes inoperáveis (42).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre DPOC e câncer de pulmão está cada vez mais evidente e independe da carga tabágica dos pacientes. O risco de um paciente com DPOC adoecer por câncer de pulmão é elevado: 16,7/100.000 paciente-ano. Os mecanismos pelos quais a associação entre DPOC e câncer de pulmão ocorre ainda necessitam de uma mais completa investigação, e isso tem uma importância significativa

tanto na prevenção quanto no tratamento de ambas as enfermidades. A ressecção cirúrgica é o padrão ouro para o tratamento de pacientes com câncer do pulmão nos estádios iniciais e é aquela que oferece a maior chance de cura para os pacientes. A ressecção sublobar e a lobectomia através da cirurgia torácica videoassistida são técnicas muito úteis para o paciente com DPOC, e há evidências crescentes demonstrando que pacientes com função pulmonar limítrofe podem tolerar esses procedimentos melhor do que anteriormente se esperava. Embora ainda não tenhamos dados definitivos na literatura sobre a radioterapia estereotáxica e a radioablação, a literatura atual mostra que esses métodos são promissores.

REFERÊNCIAS

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of diseases from 2002 to 2030. *PloS Med.* 3, e442(2006).
- Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences: clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5:235-256.
- Yohanes AM. Management of anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2:337-338.
- Goodridge D, Lawson J, Duggleby W, Marciniuk D, Rennie D, Stang MR. Health care utilization of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the last 12 months of life. *Respir Med* 2008; 102:885-891.
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 34:380-386.
- Smith BM, Schwartzman K, Kovacina B et al. Lung cancer histologies associated with emphysema on computed tomography. *Lung Cancer* 2012; Apr; 76(1):61-6.
- Caplin M, Festenstein F. Relation between lung cancer, chronic bronchitis, and airways obstruction. *Br Med J* 1975; 3:678-680.
- Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systemic review and meta-analysis. *PloS One* 2011; 6:e1749.
- Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J* 2000; 19:57-61.
- De Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with COPD: Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:913-919.
- Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163:1475-1480.
- Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518.
- Sundar IK, Mullapudi N, Yao H, et al. Lung cancer and its association with chronic obstructive pulmonary disease: update on nexus of epigenetics. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17:279-285.
- Adolck IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration* 2011; 81:265-284.
- Tauler J, Mulshine JL. Lung cancer and inflammation: interaction of chemokines and hnRNPs. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9:384-388.
- Chung KF, Adolck IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31:1334-1356.
- Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. *Exp Lung Res* 2005; 31:57-82.
- Miller YE, Keith RL. Inhaled corticosteroids and lung cancer chemoprevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:636-637.
- Parimon T, Chien JW, Decensi A, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:712-719.
- Veronesi G, Szabo E, Decensi A, et al. Randomized phase II trial of inhaled budesonide versus placebo in high-risk individuals with CT screen-detected lung nodules. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4:34-42.
- Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2005; 128:1461-1467.
- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:161S-177S.
- Brunelli A, Charloux A, Boliger CT, et al. ERS/ESTA clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:17-41.
- Cai XW, Xu LY, Wang L et al. Comparative survival in patients with post-resection recurrent versus newly diagnosed nonsmall-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1100-1105.
- Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thoracic Surg* 2009; 88:362-370.
- Nakamura H, Kazuyuki S, Kawasaki N, et al. History of limited resection for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 11:356-362.
- Bilfinger TV, Baram D. Sublobar resection in nonsmall cell

- lung carcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:292-296.
28. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 nonsmall cell. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-622.
 29. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2400-2405.
 30. Schuchert MJ, Petitford BL, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:926-932.
 31. Okada M, Koike T, Higashyma M, et al. Radical sublobar resection for small-sized nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:769-775.
 32. Park BJ. Is surgical morbidity decreased with minimally invasive lobectomy? *Cancer J* 2011; 17:18-22.
 33. Choong Ck, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1323-1331.
 34. Yacoub WN, Meyers BF. Surgical resection in combination with lung volume reduction surgery for stage I nonsmall cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22:38-43.
 35. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:356-361.
 36. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scan* 1951; 102:316-319.
 37. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al. Stereotaxic body radiation therapy for early-stage nonsmall cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 758:677-682.
 38. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, et al. Curative treatment of stage I nonsmall-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3):1149-56.
 39. Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:483-491.
 40. Healey TT, Dupuy DE. Radiofrequency ablation: a safe and effective treatment in nonoperative patients with early-stage lung cancer. *Cancer J* 2011; 17:33-37.
 41. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary nonsmall cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology* 2010; 254:301-307.
 42. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumors: a prospective, intention-to-treat, multicenter clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; 9:621-628.

Artigo original

Diagnóstico Radiológico da DPOC

Radiological diagnosis of COPD

*Dequitier C. Machado¹, Gustavo B. Camilo¹, Arnaldo J. Noronha²,
Oswaldo V. D. Montessi¹, Rafael Capone¹, Domenico Capone^{1,2}*

RESUMO

O conhecimento da DPOC ganhou extrema relevância na sociedade moderna, visto que essa é a quarta causa de morte nos EUA, afetando 14 milhões de pessoas. No Brasil, a DPOC é a quinta maior causa de internação de adultos no sistema público de saúde, com cerca de 200.000 internações ao ano.

Achados de imagem classicamente são manifestações tardias na história natural dessa doença e nem sempre se associam a alterações funcionais. Porém, os avanços na área de TCAR tornaram-na o método de escolha para a quantificação in vivo do enfisema, sendo mais sensível que a espirometria para esse fim. Além disso, os métodos de imagem são capazes de auxiliar o diagnóstico das principais complicações associadas à DPOC, sendo uma arma fundamental para o clínico no manejo desses pacientes.

Devido à alta prevalência e gravidade da doença, o diagnóstico precoce e a adequada avaliação das complicações associadas são fundamentais para o estabelecimento da terapêutica apropriada e consequente melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Tomografia; Enfisema pulmonar.

ABSTRACT

Knowledge of COPD has become extremely relevant in modern society because COPD is the fourth leading cause of death in the United States, affecting 14 million people. In Brazil, COPD is the fifth leading cause of hospitalization of adults within the public health care system, accounting for approximately 200,000 hospitalizations per year.

Imaging findings are classically observed late in the natural history of COPD and do not always correlate with functional changes. However, advances in HRCT techniques have made it more sensitive than is spirometry for quantifying emphysema and therefore the method of choice for that purpose. In addition, imaging studies can facilitate the diagnosis of major complications associated with COPD, making them a fundamental tool for clinicians who are involved in the management of patients with COPD.

Due to the high prevalence and severity of COPD, the early diagnosis and proper evaluation of associated complications are fundamental to establishing the appropriate therapy and consequently improving patient quality of life.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Tomography; Pulmonary emphysema.

1. Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Dequitier Carvalho Machado. Disciplina de Radiologia – Boulevard 28 de Setembro 77, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel: 55 21 6905-0159 e 55 21 2868-8346. E-mail: dequitier@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

A DPOC é definida como uma condição caracterizada por limitação fixa ao fluxo aéreo, e seus protótipos clínicos e patológicos são a bronquite crônica e o enfisema pulmonar (1,2). Seu diagnóstico baseia-se em dados funcionais respiratórios, manifestações clínicas características, achados radiológicos sugestivos e, por fim, alterações anatomopatológicas definitivas.

A DPOC apresenta distribuição cosmopolita, uma vez que seu principal fator causal é o fumo de tabaco (1), hábito difundido pela maioria das sociedades do planeta. Sua patogenia é complexa, mas dois mecanismos são muito importantes: em primeiro lugar, a fragilidade estrutural provocada pela elastólise, que pode ser secundária a um distúrbio constitucional ou a um aumento da proteólise, e, em segundo, a obstrução de vias aéreas provocada por perda da tração elástica ou por alterações inflamatórias (3). A evolução clínica é variável, desde a limitação mínima às atividades cotidianas até a insuficiência respiratória crônica, com necessidade de oxigenoterapia domiciliar.

A preocupação com o estudo das alterações dos pulmões acometidos por enfisema é bastante antiga na medicina e vem adquirindo ainda maior importância com o passar dos anos, especialmente em decorrência do grande aumento do tabagismo. Atualmente, o enfisema é a quarta causa de morte nos EUA, afetando 14 milhões de pessoas, e contribui de forma significativa para colocar as doenças respiratórias como a quarta causa de mortalidade no Brasil (3,4). A DPOC é a quinta maior causa de internação no sistema público de saúde do Brasil de pessoas com idade superior a 40 anos, com cerca de 200 mil internações/ano (5).

Na presente revisão, abordaremos as alterações radiológicas relacionadas à DPOC e suas principais complicações, considerando os quatro tipos morfológicos do enfisema, a saber (6,7):

- **Enfisema bolhoso:** ocasionado pela destruição bolhosa do parênquima, geralmente associa-se a outras formas de enfisema (Figura 1).

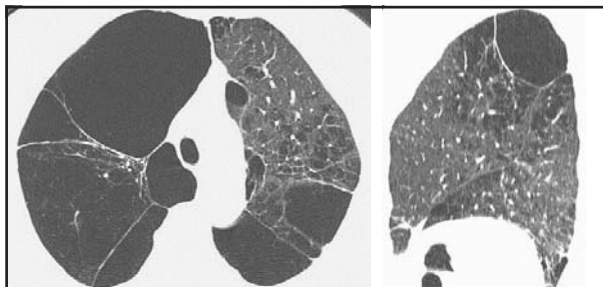


Figura 1 - Corte axial em janela de parênquima evidenciando enfisema bolhoso e centroacinar (à direita). Reformatação sagital mostrando enfisema bolhoso no ápice pulmonar associado a enfisema centroacinar (à esquerda).

- **Enfisema centroacinar ou centrolobular:** resultante da destruição das paredes dos alvéolos centroacinares associada à dilatação ou à destruição dos

bronquíolos respiratórios. É a forma mais comumente associada com o fumo de tabaco. Ocorre predominantemente nos ápices pulmonares (Figura 2).

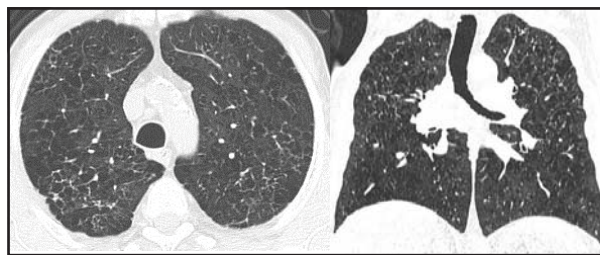


Figura 2 - Corte axial demonstrando enfisema centroacinar (à direita). Reformatação coronal evidenciando enfisema centroacinar com predomínio nos lobos superiores (à esquerda).

- **Enfisema panacinar ou panlobular:** acomete todas as porções do ácino e, mais ou menos uniformemente, o lóbulo pulmonar secundário. Predomina nos lobos inferiores e representa a forma de enfisema associada à deficiência de alfa-1 antitripsina (Figura 3).

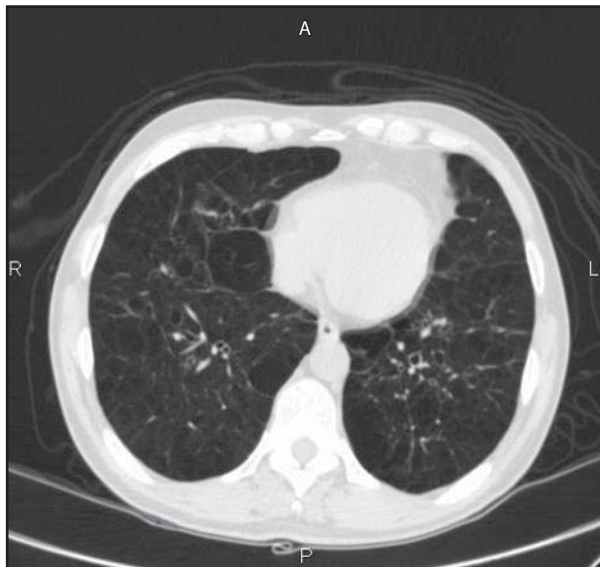


Figura 3 - Enfisema panacinar difuso nas bases pulmonares.

- **Enfisema paraseptal:** enfisema que envolve predominantemente os alvéolos distais, seus ductos e sacos alveolares. Caracteristicamente, é delimitado por qualquer superfície pleural ou septos interlobulares e pode causar pneumotórax espontâneo. Geralmente ocorre de forma concomitante com os subtipos descritos anteriormente (Figura 4).

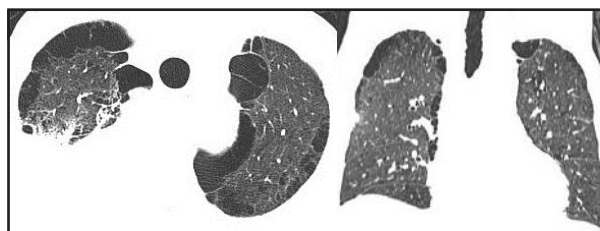


Figura 4 - Enfisema paraseptal nos ápices pulmonares (à direita). Reformatação coronal demonstrando enfisema paraseptal (à esquerda).

DIAGNÓSTICO E CORRELAÇÃO CLÍNICO-RADIO-LÓGICA DA DPOC

Como o padrão ouro para o diagnóstico de enfisema pulmonar é o achado anatomopatológico de destruição de septos alveolares, o diagnóstico durante a vida baseia-se numa combinação de achados clínicos, funcionais e radiográficos, visando estabelecer, com elevado grau de segurança, o diagnóstico da DPOC (8).

As apresentações clínicas compatíveis com o diagnóstico de DPOC são inúmeras, principalmente se levarmos em consideração a variação de gravidade decorrente do tempo de doença e do grau de exposição ao fator causal. A tosse é o sintoma mais encontrado e pode preceder a dispneia ou aparecer simultaneamente a ela. No fumante, é tão frequente que muitos pacientes não a percebem como sintoma de doença. A dispneia é o principal sintoma associado à incapacidade, redução da qualidade de vida e pior prognóstico, tendendo a ser progressiva com a evolução da doença. Os pacientes com pequenos volumes de enfisema são geralmente assintomáticos, tornando o seu diagnóstico clínico difícil (5,10).

Achados radiológicos, em geral, são manifestações tardias na história natural dessa doença e nem sempre se associam a alterações funcionais. Porém, os avanços na área da TCAR tornaram-na o método de escolha para a quantificação *in vivo* do enfisema, sendo mais sensível que a espirometria para esse fim (2,3), ressaltando a importância do estudo radiológico na avaliação desses pacientes.

RADIOGRAFIA SIMPLES NA DPOC

As radiografias de tórax frontais e laterais constituem os primeiros exames radiográficos obtidos em pacientes com suspeita de enfisema, por serem de simples execução e baixo custo (8). Os achados de enfisema na radiografia incluem aumento da transparência pulmonar, caracterizada por hiperinsuflação (Figura 5), presença de bolhas e alterações vasculares. Porém, o maior valor da radiografia simples é excluir outros diagnósticos, como pneumonia, insuficiência cardíaca e pneumotórax (5). Esse método de imagem apresenta baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DPOC; no entanto, há um acréscimo na sensibilidade à medida que a doença progride.

A hiperinsuflação é o achado mais importante, refletindo a perda da tração elástica dos pulmões. A retificação ou o rebaixamento do diafragma abaixo do sexto espaço intercostal anterior, na inspiração máxima; o aumento do espaço aéreo retroesternal (maior que 3 cm); e o alongamento e a verticalização do diâ-

metro transverso do coração, na sua maior extensão, inferior a 11,5 cm e permanecendo afilado mesmo com aumento do ventrículo direito, são critérios de hiperinsuflação pulmonar (5,11).



Figura 5 - Radiografia de tórax em incidência posteroanterior demonstrando sinais de hiperinsuflação pulmonar (à esquerda). Radiografia de tórax em perfil evidenciando aumento do diâmetro anteroposterior do tórax e retificação da cúpula diafragmática (à direita).

O aumento da radiotransparência pulmonar resulta de um incremento do volume de ar em relação à quantidade de tecidos pulmonares e sangue que os feixes de raios X encontram em seu trajeto (5). Porém, sua detecção torna-se difícil em consequência da hiperinsuflação pulmonar e da atenuação da trama vascular periférica, visto que esse achado está sujeito a diversos fatores técnicos e constitucionais do paciente, representando, portanto, um indicador não acurado de enfisema (9).

Alterações vasculares também podem ser percebidas em pacientes portadores de DPOC, representando uma expressão radiológica da destruição dos septos alveolares implicados na gênese do enfisema pulmonar. Observa-se proeminência dos vasos hilares em contraste com o estreitamento periférico, determinando oligoemia (12). Porém, esse achado não é sinal específico de DPOC, estando presente na hipertensão arterial pulmonar e no tromboembolismo pulmonar, por exemplo (6).

Por fim, a identificação de bolhas é o único achado específico de enfisema na radiografia, estando presente em apenas um terço dos casos (5). É caracterizada por uma área de maior radiotransparência e zona avascular medindo mais de 1 cm de diâmetro, podendo ou não estar delimitada por fina linha radiopaca que constitui sua parede. Representa um lóbulo pulmonar distendido ou um grupo de lóbulos, podendo chegar a 20 cm de diâmetro, como resultado da coalescência de alvéolos rotos (12). São responsáveis pela piora funcional respiratória atribuída à compressão de tecido preservado adjacente, além de ser potencial gerador de pneumotórax.

TC NA DPOC

A TC trouxe um significativo avanço no diagnóstico por imagem em todas as áreas da medicina e tornou-se uma técnica de amplo uso, fornecendo dados inquestionáveis, antes apenas acessíveis aos patologistas, contribuindo de forma contundente para o diagnóstico e a avaliação da gravidade do enfisema pulmonar (2). As alterações apenas sugeridas na radiografia convencional podem ser vistas de forma direta e inquestionável pela TCAR, já que o enfisema é facilmente distinguível do parênquima normal pelo seu baixo valor de atenuação quando comparado ao tecido adjacente.

O enfisema centroacinar é a forma mais comum de enfisema em tabagistas, caracterizando-se pela presença de múltiplas e pequenas áreas arredondadas de atenuação anormalmente baixa distribuídas pelo parênquima, com predileção pelos terços superiores dos pulmões. As áreas de hipodensidade frequentemente parecem estar agrupadas perto do centro dos lóbulos pulmonares secundários, envolvendo os ramos das artérias centrolobulares. Essas áreas correspondem à destruição alveolar e ao aumento dos bronquíolos respiratórios, geralmente sem paredes visualizadas. Inicialmente, identifica-se a artéria intralobular no centro ou na periferia da área de diminuição da atenuação; porém, com a progressão da doença, essas áreas se tornam confluentes, podendo simular o aspecto do enfisema panlobular (5,13).

O enfisema panacinar se manifesta na TC com diminuição generalizada da atenuação pulmonar e redução do calibre dos vasos sanguíneos nas áreas acometidas. Caracteriza-se pela destruição uniforme do lóbulo pulmonar secundário, dando a impressão de “pobreza” ou “simplificação” do interstício pulmonar. Há predominância nos lobos inferiores, e ocorre tipicamente em pacientes com deficiência de alfa 1-antitripsina, geralmente associada a bronquiectasias (7,11,13).

O enfisema parasseptal é caracterizado pelo envolvimento da parte distal do lóbulo secundário, sendo então mais proeminente na região subpleural. Apresenta-se como áreas hipoatenuantes arredondadas com paredes visíveis, menores que 1 cm, mas que, diferentemente do faveolamento pulmonar, são finas e se dispõem em fileira única; quando maiores que 1 cm de diâmetro, são denominadas bolhas subpleurais (11,13).

O enfisema bolhoso, frequentemente encontrado em jovens do sexo masculino, não representa uma entidade patológica específica, mas sim a presença de enfisema parasseptal ou centrolobular associada à formação de grandes bolhas. Essas predominam na região subpleural dos ápices pulmonares, são assimétricas e ocupam um significativo volume no hemitórax, podendo apresentar entre 1 e 20 cm de diâmetro (5,13).

Além da avaliação morfológica do pulmão enfisematoso, as novas técnicas de análise por TC permitem a identificação mais precoce do enfisema e a quantificação

dos volumes pulmonares e das áreas de enfisema de forma não invasiva. O diagnóstico de doença enfisematosa em fase incipiente pode ser aperfeiçoado pela técnica de *minimum intensity projection*, que utiliza programas capazes de identificar apenas áreas de parênquima pulmonar com baixa atenuação e, simultaneamente, suprimem da imagem o parênquima pulmonar normal e vasos pulmonares, o que torna a detecção do enfisema mais sensível. A avaliação da densidade pulmonar na TC através da técnica de *density mask* permite a quantificação objetiva do enfisema, considerando como áreas enfisematosas aquelas com densidade igual ou inferior a -910 UH (14). Dessa forma, é possível localizar e classificar tais áreas segundo a gravidade do aprisionamento aéreo (15,16). A aquisição de imagens torácicas em apenas uma inspiração, com TC *multislice*, permite reconstruções tridimensionais do pulmão e a mensuração dos volumes pulmonares. Estudos comparando os volumes pulmonares obtidos por TC e pletismografia apontam uma significativa correlação entre as duas técnicas; porém, a TC subestima a capacidade pulmonar total, provavelmente devido à posição supina do paciente no tomógrafo, em comparação com a posição sentada durante a pletismografia.

AValiação Radiológica das Principais Complicações da DPOC

A avaliação radiológica mostra-se particularmente útil na identificação das principais complicações relacionadas à DPOC, como processos infecciosos, neoplasias, pneumotórax e cor pulmonale.

A pneumonia comunitária é a complicação mais frequentemente associada à DPOC, sendo a principal responsável por hospitalização. A radiografia de tórax constitui o método de imagem de escolha na abordagem inicial do paciente com suspeita de pneumonia por sua ótima relação custo-efetividade, baixa dose de radiação e ampla disponibilidade. Classicamente, descrevem-se dois padrões radiológicos predominantes. A pneumonia lobar tipicamente progride da região subpleural e atravessa segmentos adjacentes para envolver a maior parte do lobo pulmonar, caracterizando-se por opacidade homogênea geralmente associada a broncograma aéreo e derrame pleural. A broncopneumonia progride da região centrolobular para o restante do lobo pulmonar, podendo determinar uma consolidação subsegmentar, segmentar ou lobular. As áreas de consolidação podem ser esparsas ou confluentes e frequentemente afetam mais de um lobo pulmonar. A TC de tórax é útil quando há dúvidas sobre a presença ou não de anormalidades na radiografia, na detecção de complicações, como abscesso e empiema, para diferenciar pneumonia de massas pulmonares e em casos com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento (11-13).

A tuberculose encontra um papel de destaque nesse grupo devido ao uso de corticoides e a consequente imunossupressão associada. Os achados radio-

lógicos nesses pacientes não diferem dos encontrados classicamente. Na radiografia de tórax, as alterações parenquimatosas são as manifestações mais comuns, sendo descritas como opacidades focais ou consolidações heterogêneas que predominam nos segmentos apicais e posteriores dos lobos inferiores, algumas vezes evoluindo para escavações. Na TC, os principais achados consistem em nódulos centrolobulares e padrão de árvore em brotamento, nódulos do espaço aéreo ou acinares, áreas de consolidação lobar ou opacidades em vidro fosco e cavidades (5).

A neoplasia pulmonar, assim como a DPOC, tem relação direta com o tabagismo, sendo, portanto, esperado certo grau de sobreposição entre a ocorrência de tais comorbidades. Além disso, a DPOC é considerada um fator de risco independente para carcinoma broncogênico (17). Na radiografia de tórax convencional, as manifestações compatíveis com o tumor são nódulo, massa, atelectasia secundária a lesões endobrônquicas, massa mediastinal, doença intersticial difusa e derrame pleural. Na TC, os achados são semelhantes; porém, o método apresenta maior sensibilidade e especificidade, permitindo a detecção precoce e uma melhor avaliação da extensão tumoral (18).

O pneumotórax é uma complicação mecânica da DPOC, ocorrendo principalmente em pacientes com doença avançada, portadores de bolhas pulmonares

e enfisema paraseptal (5,19). À radiografia convencional, pode ser identificado como uma linha pleural fina delimitando área hipertransparente com ausência de parênquima (12). A TC pode ser utilizada em casos duvidosos para uma melhor avaliação do tamanho do pneumotórax, bem como do satisfatório posicionamento de drenos torácicos (5).

A DPOC acarreta um progressivo aumento da pressão arterial pulmonar, o que pode provocar disfunção ventricular direita. Alguns sinais de insuficiência cardíaca direita podem ser observados na radiografia convencional, tais como o aumento e a horizontalização da área cardíaca (12). O aumento do calibre das artérias centrais, com rápido aflamento dos vasos à medida que progridem para a periferia pulmonar, bem como a presença de calcificações vasculares, são achados compatíveis com hipertensão arterial pulmonar, devendo-se prosseguir a investigação (5).

Atualmente, a DPOC é a quinta maior causa de internação no sistema público de saúde do Brasil de pessoas com idade superior a 40 anos, com cerca de 200 mil internações/ano (4). Dada a elevada prevalência e gravidade da doença, o diagnóstico precoce e a adequada avaliação das complicações associadas são fundamentais para o estabelecimento da terapêutica apropriada, com conseqüente melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. The global strategy for the management and prevention of COPD – Updated 2007 – www.goldcopd.com.
2. Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, Kurihara Y, Nakajima Y, Hatabu H. Quantitative CT Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Radiographics*.2010;30:55-66.
3. Irion KL, Hochhegger B, Marchiori E, Porto NS, Baldisserotto SV, Santana PR. Radiograma de tórax e tomografia computadorizada na avaliação do enfisema pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):720-732.
4. Ministério da Saúde – www.datasus.gov.br.
5. Silva CIS, D'Ippolito G, Rocha AJ. Tórax Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem 2010. Elsevier.
6. W. Richard Webb. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR* 1997;169:637-647.
7. Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123.
8. Brant W, Helms CA. Fundamentos de Radiologia e Diagnóstico por Imagem 2008. Guanabara Koogan.
9. Jayne Holme and Robert A. Stockley. Radiologic and Clinical Features of COPD Patients with discordant Pulmonary Physiology. *Chest* 2007;132:909-915.
10. David M. Mannino. COPD. *Chest* 2002;121:1215 – 1265.
11. Prando A, Moreira FA. Fundamentos de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. 2007. Elsevier.
12. Lacey G, Morley S, Berman L. Radiografia do Tórax: Um Guia Prático. 2010. Saunders Elsevier.
13. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. TC de Alta Resolução do Pulmão. 2002. Guanabara Koogan.
14. Mets OM, Jong PA, Van Ginneken B, Gietema HA, Lammers JWJ. Quantitative Computed Tomography in COPD: Possibilities and Limitations. *Lung*. 2012;190:133–145.
15. Paul J. Friedman. Imaging Studies in Emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:494–500.
16. John D. Newell, Jr. Quantitative Computed Tomography of Lung Parenchyma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:915–918.
17. Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging Pulmonary and Cardiovascular Radiology 2005 Lippincott Williams & Wilkins.
18. Gurney JW, Muran HTW, Rosado-de-Christenson ML, Mohammed TLH, Abbott GF, Maier MH. HRCT of the LUNG Anatomic basis, imaging features, differential diagnosis 2009. Amirsys.
19. Bruno LP, Capone D, Motta JPS, Lopes AJ, Nunes DH, Oliveira JGP, Capone R. Imagem em DPOC. *Pulmão RJ - Atualizações temáticas* 2009;1(1):38-34.

Artigo original

DPOC: Desafios da Abordagem Medicamentosa na Doença Estável

COPD: Challenges in the Pharmacologic Management of Stable Disease

Ronaldo Nascentes¹

RESUMO

O objetivo desta revisão foi apontar as potenciais dificuldades práticas na abordagem farmacológica da DPOC estável.

Relatamos a nova proposta de classificação clínico-funcional do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Além disso, mencionamos a necessidade da intervenção terapêutica crônica multidisciplinar, da abordagem para a cessação do tabagismo, da identificação de fenótipos de pacientes com DPOC e de solucionar a baixa aderência ao tratamento inalatório diário. Relacionamos as estratégias e os fármacos mais recentemente recomendados para serem usados na DPOC estável. Enfatizamos a necessidade de uma abordagem específica para o ensino e treinamento do uso dos dispositivos inalatórios. Recomendamos a prevenção infecciosa respiratória e a oxigenoterapia domiciliar prolongada quando necessária. Fazemos menção ao elevado custo financeiro, direto e indireto, do tratamento.

Esperamos, com isso, que o médico possa se tornar mais preciso e seguro na prática diária da abordagem farmacológica no paciente com DPOC estável.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/quimioterapia; Abandono do hábito de fumar.

ABSTRACT

The objective of this review was to highlight the potential practical difficulties in the pharmacological approach to patients with stable COPD.

We report the new clinical-functional classification proposed by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. In addition, we address the need for multidisciplinary therapeutic intervention in chronic COPD, smoking cessation therapy, the identification of COPD phenotypes, and measures to improve adherence to daily inhaled therapy. We also report on the most recently recommended drugs and strategies for the treatment of stable COPD. Furthermore, we emphasize the need for specific instruction and training in the use of inhalers. Moreover, we encourage measures to prevent respiratory infection in COPD patients and recommend long-term home oxygen therapy if necessary. We also address the high direct and indirect financial costs of managing stable COPD.

With this article, we hope that our analysis will help physicians might be more accurate and confident in their day-to-day approach to the pharmacological treatment of patients with stable COPD.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy; Smoking cessation.

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Conflitos de interesse: Astra-Zeneca, Glaxo Smith Kline, Novartis e Nycomed.

Endereço para correspondência: Ronaldo Nascentes. Avenida Visconde de Pirajá, 550, sala 1310, Ipanema, CEP: 22410-002, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2512-8183, Fax: 55 21 2274-2775. E-mail: ronaldonascentes@ig.com.br.

PRIMEIRO DESAFIO: CONDIÇÃO SISTÊMICA COM MUITAS LESÕES BRONCOPULMONARES DESTRUTIVAS IRREVERSÍVEIS

A DPOC é uma doença respiratória crônica e progressiva, caracterizada por redução do fluxo aéreo expiratório não completamente reversível. Usualmente está acompanhada de manifestações patológicas extrapulmonares que demandam uma abordagem diagnóstica e terapêutica multidisciplinar. Por esses motivos, a abordagem terapêutica medicamentosa na DPOC é complexa e permanente. Trata-se de uma condição patológica na qual, em muitos casos, existem lesões destrutivas que são irreversíveis e, em muitos outros, coexistem lesões inflamatórias, passíveis de uma maior atuação farmacológica terapêutica (1-4).

Nenhuma das medicações existentes para o tratamento da DPOC se mostrou capaz de modificar o declínio da função pulmonar ao longo do tempo.

As recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) estabelecem os seguintes objetivos da abordagem terapêutica na DPOC estável (5):

- Reduzir os sintomas: reduzir a dispneia, melhorar a capacidade para o exercício e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida relacionada à doença.
- Reduzir o risco futuro: reduzir a queda da função pulmonar, reduzir a frequência das exacerbações e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade.

SEGUNDO DESAFIO: IDENTIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS

A identificação de fenótipos, pelos quais os pacientes compartilham um mesmo mecanismo biológico ou fisiopatológico subjacente, permite prever um perfil similar de resposta terapêutica. Alguns grupos farmacológicos estão indicados apenas para alguns fenótipos da DPOC, apresentando melhor eficácia (6).

TERCEIRO DESAFIO: ABORDAGEM DO VÍCIO DO TABAGISMO

A cessação do tabagismo retira do paciente a agressão de milhares de substâncias químicas com potencial nocivo ao aparelho respiratório nas pessoas susceptíveis.

É a medida mais efetiva e com melhor custo-efetividade na redução do risco de desenvolvimento e na interrupção da progressão da DPOC. O benefício fisiopatológico respiratório de parar de fumar é mais pronunciado quanto mais precoce ele ocorrer (7,8), já que reduz a progressão do dano broncopulmonar e promove a queda na velocidade da perda funcional.

A cessação do tabagismo requer uma grande motivação por parte do paciente, muitas vezes incentivada pelo seu médico e/ou por campanhas públicas. Existem várias terapias farmacológicas parcialmente efetivas para a abordagem da dependência do tabaco, que devem ser utilizadas, preferencialmente, de forma combinada (9). A terapêutica de reposição de nicotina

aumenta a tolerância à abstinência ao tabaco, sendo mais eficaz quando combinada ao uso de alguns antidepressivos, à terapia comportamental e à psicoterapia. Os antidepressivos devem ser iniciados uma semana antes da data prevista para a cessação definitiva do tabagismo e devem ser utilizados com acompanhamento psiquiátrico.

As contraindicações à terapêutica de reposição de nicotina são a doença coronariana instável e/ou o acidente vascular encefálico recente e/ou a doença péptica não tratada.

QUARTO DESAFIO: MOMENTO ADEQUADO PARA A INDICAÇÃO DE CADA ESTRATÉGIA FARMACOLÓGICA

O tratamento farmacológico na DPOC é utilizado para reduzir os sintomas e/ou suas complicações. Os pacientes devem ser periodicamente monitorados para se determinar o momento adequado para o início da abordagem farmacológica e para os necessários ajustes terapêuticos evolutivos. Embora a espirometria forçada avalie objetivamente a intensidade fisiopatológica da obstrução ao fluxo aéreo expiratório, mais recentemente tem-se sugerido que a melhor abordagem terapêutica da DPOC deva ser determinada pela sua combinação com a intensidade dos sintomas (escala do *Medical Research Council* ou *COPD Assessment Test*) e com a frequência anual de exacerbações do paciente (5). A nova graduação se divide em A (classe funcional GOLD 1 ou 2, oligossintomáticos e “não exacerbadores”); B (classe funcional GOLD 1 ou 2, sintomáticos e “não exacerbadores”); C (classe funcional GOLD 3 ou 4, oligossintomáticos e “exacerbadores frequentes”); e D (classe funcional GOLD 3 ou 4, sintomáticos e “exacerbadores frequentes”).

QUINTO DESAFIO: NECESSIDADE DE USO DIÁRIO DE VÁRIOS MEDICAMENTOS

A aderência ao tratamento é um determinante primário do sucesso do tratamento (10). A necessidade do uso de medicações inalatórias, várias vezes ao dia e por todos os dias restantes de vida do portador de DPOC, requer um grande exercício de confiança na orientação médica e de autodisciplina pelo paciente. Esse uso farmacológico constante pode acrescentar inúmeros efeitos colaterais adversos. Nesse momento, caberá ao médico utilizar o seu poder de convencimento (evidências objetivas e carisma) para que o paciente possa atingir um bom desfecho clínico.

Os broncodilatadores são fármacos que podem reduzir as medidas de resistência ao fluxo aéreo expiratório com conseqüente melhora no esvaziamento pulmonar, reduzindo a hiperinsuflação em repouso e durante o esforço (5). Os broncodilatadores devem ser prescritos na presença de sintomas, embora a resposta clínica, muitas vezes, possa ser modesta. Essas drogas devem ser empregadas preferencialmente pela via inalatória, como terapêutica de uso regular e como tera-

pêutica de resgate. Os broncodilatadores mais estudados para esse fim são os seguintes:

- β 2-agonistas (com efeitos de curta duração, longa duração e de ultralonga duração)
- Anticolinérgicos (com efeitos de curta duração e de ultralonga duração)
- Teofilina (de liberação prolongada)
- A combinação, parcial ou total, dessas drogas

Os β 2-agonistas adrenérgicos e/ou os anticolinérgicos de curta duração são sugeridos como acréscimo, quando necessário, em qualquer estágio da doença. Os broncodilatadores de longa duração ou de ultralonga duração são mais convenientes, pois aumentam a eficiência broncodilatadora e facilitam a aderência ao tratamento (11,12).

Os broncodilatadores anticolinérgicos podem ser prescritos isoladamente ou em associação com os beta-adrenérgicos, podendo produzir maior broncodilação do que quando usados isoladamente (13).

Os principais anticolinérgicos são o brometo de ipratrópio, de curta duração (entre 4 e 6 h de duração), e o tiotrópio, com efeito aproximado de 24 h de duração. O tiotrópio é um anticolinérgico com seletividade para receptores muscarínicos M1 e M3.

Os glicocorticosteroides na terapêutica da DPOC estável estão limitados a indicações específicas. Os glicocorticosteroides por via inalatória (14,15), embora não alterem a taxa de declínio do VEF₁ na DPOC, podem reduzir em cerca de 20% o número de episódios de exacerbação nos pacientes com VEF₁ < 50% do previsto, sendo recomendados para pacientes graves ou muito graves, com fenótipo bronquítico e com frequentes exacerbações.

Um estudo (16) com três anos de observação da utilização da associação de um β 2-agonista de longa duração (salmeterol) com um glicocorticosteroide inalatório (propionato de fluticasona) identificou que houve uma significativa redução na taxa de declínio do VEF₁ em portadores de DPOC graves ($p < 0,003$). Outro estudo também revelou que os portadores de DPOC grave e muito grave que usaram essa associação tiveram menos exacerbações que aqueles que usavam salmeterol isoladamente (17).

As metilxantinas podem ser utilizadas como drogas coadjuvantes, já que possuem um efeito clínico apenas modesto e frequentes efeitos colaterais (18).

Um novo grupo de fármacos, os inibidores seletivos da fosfodiesterase 4 (iPDE4), reduz a inflamação pela inibição da degradação do AMP cíclico intracelular. O roflumilast, droga de uso oral, usada em portadores de DPOC moderada e grave, com fenótipo bronquítico e com exacerbações frequentes, reduz a frequência das exacerbações e melhora a qualidade de vida relacionada à saúde (19,20).

Não existem evidências consistentes de que a nebulização com solução salina, o uso de agentes mucolíticos, de xaropes expectorantes (ambroxol e carbo-

cisteína), de imunorreguladores, de antitussígenos ou de antioxidantes tenham um papel relevante na abordagem terapêutica da DPOC estável (21).

SEXTO DESAFIO: MINIMIZAR E/OU CONTORNAR OS EFEITOS COLATERAIS ADVERSOS EM TRATAMENTOS CONTÍNUOS

Os efeitos adversos dos β 2-agonistas adrenérgicos são dose dependente, sendo mais comuns a palpitação e o tremor fino de extremidades. Hipocalemia, hiperglicemia, arritmias cardíacas e outros efeitos colaterais podem ocorrer ocasionalmente em pacientes susceptíveis (22).

Os anticolinérgicos inalatórios atualmente disponíveis são pouco absorvidos. Efeitos colaterais, como boca seca, retenção urinária e eventos cardíacos, são incomuns. Pode ocorrer aumento da pressão ocular quando o produto é direcionado para os olhos em pacientes com glaucoma.

Os pacientes que usaram o glicocorticoide inalatório isolado ou em combinação apresentaram maior probabilidade de pneumonia (23).

Todos os medicamentos de uso inalatório podem ter seus efeitos sistêmicos minimizados com a lavagem da cavidade oral com água imediatamente após o seu uso.

A glicocorticoterapia sistêmica regular não está recomendada nos pacientes estáveis. Em geral, esses pacientes apresentam resistência aos efeitos anti-inflamatórios dessas drogas, implicando em marcantes efeitos colaterais adversos (24).

As metilxantinas podem apresentar frequentes efeitos colaterais (náuseas, vômitos, cefaleia, insônia, pirose, arritmias cardíacas e crises convulsivas do tipo "grande mal") e interações medicamentosas (macrolídeos e fluoroquinolonas) que dificultam o seu manejo. A terapêutica com essas drogas deve ser acompanhada com a mensuração periódica do seu nível sérico, devendo, no caso da aminofilina, ser mantido idealmente entre 8 e 12 $\mu\text{g/mL}$.

Os efeitos colaterais mais comuns dos iPDE4 são náuseas, hiporexia, dor abdominal, diarreia, alterações do sono e cefaleia, que poderão ser minimizados com a redução da dose e no decorrer do seu uso (25).

SÉTIMO DESAFIO: NECESSIDADE DE UMA ABORDAGEM ESPECÍFICA APENAS PARA O ENSINO E TREINAMENTO DO USO DOS DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

A escolha do dispositivo inalatório depende da disponibilidade, dos custos e da avaliação do médico em relação à habilidade cognitiva de cada paciente. Vários pacientes, especialmente os idosos, podem ter problemas na coordenação entre o tempo de liberação da droga e o início da inspiração quando utilizam inaladores pressurizados ("bombinhas"). Nessas situações, os inaladores de pó, por serem dependentes do fluxo inspiratório, parecem ser mais apropriados,

sobretudo aqueles em que se é permitido verificar se a droga alvo foi completamente inalada pelo paciente. Na presença de fluxos inspiratórios muito baixos, a deposição da droga pode ser predominantemente nas vias aéreas centrais, não permitindo atingir o benefício desejado. Nesses casos, a veiculação de drogas broncodilatadoras através da nebulização ou de inaladores pressurizados (com hidrofluoralcão como gás propolente) pode ser mais eficiente.

O ensino específico inicial para a utilização de cada dispositivo inalatório requer a dispensação de um tempo adicional nas consultas médicas ou um atendimento adicional de enfermagem ou de fisioterapia, com profissionais treinados para esse específico fim. Esse tempo adicional de consulta também é aconselhável em atendimentos subsequentes para a verificação da correção do uso e, frequentemente, o reforço do ensino da técnica de uso do dispositivo empregado.

OITAVO DESAFIO: PREVENÇÃO INFECCIOSA RESPIRATÓRIA

A proposta de vacinação pode ser considerada um desafio de conscientização, já que há, por grande parcela da população, o receio das potenciais complicações das vacinas.

A vacinação anual para o vírus influenza reduz a frequência da gripe (e suas complicações) e a mortalidade em pacientes com DPOC em cerca de 50%. A aplicação da vacina antipneumocócica está recomendada para todos os pacientes com DPOC, com o objetivo de prevenir exacerbações infecciosas bacterianas graves que possam implicar em hospitalização.

NONO DESAFIO: MITO E RECEIO DA UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS GASOSOS: OXIGÊNIO MEDICINAL

Nos portadores de DPOC, a oxigenoterapia domiciliar prolongada está indicada nos pacientes com insuficiência respiratória crônica ou aguda (26-28). Fica re-

servada apenas para aqueles com acentuada hipoxemia ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) em repouso ou com PaO_2 entre 56 e 59 mmHg acompanhada de policitemia ou cor pulmonale. Deve ser empregada por pelo menos 15 h diárias. A oxigenoterapia também deve ser utilizada durante o exercício em pacientes que apresentem dessaturação ($\text{SpO}_2 \leq 89\%$) apenas durante o esforço físico. Objetiva-se manter a $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ ou $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg, suficiente apenas para corrigir a hipoxemia grave (sobretudo naqueles que apresentam insuficiência ventilatória crônica), potencialmente causadora de hipertensão arterial pulmonar, cor pulmonale, arritmias cardíacas ou insuficiência coronariana aguda. Os concentradores de oxigênio, movidos a corrente elétrica ou portáteis, costumam ser mais adequados para esses pacientes.

DÉCIMO DESAFIO: SITUAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes com deficiência absoluta de alfa-1 antitripsina, glicoproteína natural protetora do dano pulmonar, são candidatos à reposição da mesma. Essa reposição, que é parenteral e periódica, está limitada para aqueles com dosagem de alfa-1 antitripsina abaixo de 30 mg/dL e quando o paciente encontra-se na classificação funcional GOLD 2 ou 3. Trata-se de um tratamento de elevado custo financeiro e de resultados clínicos ainda duvidosos (29).

DÉCIMO PRIMEIRO DESAFIO: CUSTO FINANCEIRO DO TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da DPOC sintomática possuem um elevado custo financeiro direto mensal. São pacientes com múltiplas comorbidades que demandam uma grande variedade de fármacos para abordá-las. Deve-se ainda levar em consideração o custo indireto, como a falta ao trabalho, o aumento do consumo da energia elétrica, as medicações de resgate, o deslocamento para as unidades emergenciais de saúde, entre outros.

REFERÊNCIAS

- Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2000; 343:269-280. (PATOLOGIA)
- Hogg JC. Pathophysiology of Airflow Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet.* 2004; 364:709-721.
- Agusti A, Noguera A, Saucedo J, Sala E, Pons J et Busquets X. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J.* 2003; 21:347-360. (co-morbidades)
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ and Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5:549-555. (co-morbidades)
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Revisited 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>
- Shirtcliffe P, Weatherall M, Traversa J and Beasley R. The Multiple Dimensions of Airways Disease: Targeting Treatment to Clinical Phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17:72-8.
- Fletcher C, Peto R. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction. *Br Med J.* 1977; 1:1645-8.
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, and Soriano JB. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:3-10.
- Araújo AJ, Menezes AMB, Dórea AJPS, Torres BS, Viegas CAA, Silva CAR et al. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *J Bras Pneumol.* 2004; 30:suppl2.
- WHO. Chronic Diseases and Health Promotion. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Batram C, Charlton SJ, Cuenoud B, Dowling MR, Fairhurst RA, Farr D, et al. In vitro and in vivo Pharmacological Characterization of 5-[(R)-2-(5,6-Diethyl-indan-2-

- ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (Indacaterol), a Novel Inhaled β_2 Adrenoceptor Agonist with a 24-h Duration of Action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317:762–70.
12. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:1543-1554).
 13. 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; 105:1411-19.
 14. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Fluticasone Propionate in Patients with Moderate to Severe COPD: the ISOLDE Trial. *BMJ.* 2000; 320:1297-1303.
 15. The Lung Health Study Research Group. Effect of Inhaled Triamcinolone on the Decline in Pulmonary Function in COPD. *N Eng J Med.* 2000; 343:1902-9.
 16. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178:332-8.
 17. Kardos P, Wencker M, Glaab T, et Vogelmeier K. Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:144-9.
 18. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax.* 2006; 61(9):742.
 19. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast - an Oral Anti-inflammatory Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005; 366:563-571.
 20. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh D, Brose M, Martinez FJ et Rabe KF, for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Long Acting Bronchodilators: Two Randomised Clinical Trials. *Lancet.* 2009; 374:695-703.
 21. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a Randomized Placebo-controlled Trial. *Lancet.* 2005; 365:1552-1560.
 22. Rennard SI. Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet.* 2004; 364:791-802. (Efeitos colaterais medicamentosos na DPOC)
 23. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:775-789.
 24. McEVoy CE, ENSRUD KE, BENDER E, GENANT HK, YU W, GRIFFITH JM and NIEWOEHNER DE. Association between Corticosteroid Use and Vertebral Fractures in Older Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998; 157:704-709.
 25. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, et Fabbri LM. Effect of 1-Year Treatment with Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:154-161.
 26. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or Nocturnal Oxygen Therapy in Hypoxemic Chronic Obstructive Lung Disease: a Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 1980; 93:391–398.
 27. Medical Research Council Working Party. Long-term Domiciliary Oxygen Therapy in Chronic Hypoxic Cor Pulmonale Complicating Chronic Bronchitis and Emphysema. *Lancet.* 1981; 1:681–686.
 28. Croxton TL and Bailey WC for the NHLBI Working Group on Long-term Oxygen Treatment in COPD. Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:373-378.
 29. American Thoracic Society/European Respiratory Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:818–900.

Artigo original

Acompanhamento Ambulatorial da DPOC Outpatient Monitoring of COPD

Fernando L. C. Lundgren¹

RESUMO

No acompanhamento do paciente com DPOC em ambulatório, dados relativos à resposta clínica ao tratamento estabelecido e aos riscos futuros devem ser colhidos de forma objetiva, permitindo um melhor conhecimento sobre o paciente e a evolução da sua doença.

Esta revisão sobre o acompanhamento do paciente portador de DPOC em ambulatório utilizou dados de publicações recentes a respeito da importância dos sintomas como balizador da gravidade da DPOC e das mudanças obtidas sobre esses sintomas com o tratamento, mostrando uma redução da morbidade e mortalidade da DPOC. A possibilidade de avaliarmos o risco futuro da DPOC e podermos manejar o tratamento de forma mais individualizada, envolvendo dados de espirometria, qualidade de vida, atividades de vida diária, graus de sintomas e número de exacerbações, são apresentados e discutidos neste artigo.

A DPOC deve ser seguida em ambulatório durante o tratamento, utilizando dados que permitam avaliar os sintomas atuais e calcular o risco futuro da doença de forma que esses possam ser utilizados no ambiente de consultório, trazendo benefícios aos nossos pacientes.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Assistência ambulatorial; Administração dos cuidados ao paciente.

ABSTRACT

In the outpatient management of COPD, data related to the clinical response to treatment and to future risk should be collected in an objective manner, which will provide better information about a given patient and the course of the disease.

This review addresses the monitoring of COPD patients on an outpatient basis using recent data from the literature regarding the importance of symptoms as markers of severity and the responses to appropriate treatment, which has been shown to reduce the morbidity and mortality associated with COPD. We discuss the ability to evaluate the future risk of COPD and to manage its treatment in a more individualized manner, on the basis of information related to spirometric parameters, quality of life, activities of daily living, degree of symptom severity, and number of exacerbations.

Individuals with COPD should be followed up during outpatient treatment, and data that can be used in assessing current symptoms and calculating the risk of future disease should be described in such a way that they can be used in clinical practice, which will provide benefits to the patients.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Ambulatory care; Patient care management.

1. Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren. Hospital Otávio de Freitas. Rua João Eugênio de Lima, 235, Boa Viagem, CEP: 51030-360, Recife, PE, Brasil. Tel: 55 81 3326-7098. E-mail: lundgrenf@gmail.com.

INTRUDUÇÃO

Ao planejarmos o tratamento da DPOC, levamos em consideração vários fatores que nos permitem avaliar o risco da doença e o prognóstico. No acompanhamento dos pacientes, necessitamos avaliar a resposta desses fatores ao tratamento, a presença de novas exacerbações e o aparecimento de novos sintomas que possam indicar complicações da DPOC ou de comorbidades presentes (1-3).

Dados objetivos que possibilitem essa avaliação sistematizada (Tabela 1) da resposta ao tratamento, a evolução da doença, a presença de comorbidades e o aparecimento de complicações devem ser procurados, permitindo ao médico assistente e ao paciente avaliarem a melhora obtida (1,2).

Tabela 1 - Fatores envolvidos no acompanhamento da DPOC em ambulatório.

Acompanhamento ambulatorial	
Resposta ao tratamento	
Evolução da DPOC	
Complicações	
Comorbidades	

FERRAMENTAS DE ACOMPANHAMENTO

A necessidade de conhecimento da resposta dos sintomas ao tratamento iniciado deve ser coletada de uma forma objetiva, facilitando o entendimento e permitindo um melhor ajuste dos medicamentos utilizados (Tabela 2). A resposta ao tratamento, além dos sintomas, envolve a melhora das atividades de vida diária, a redução do número e da intensidade das exacerbações e a melhora do estado de saúde (qualidade de vida). A coleta inicial na primeira consulta sistematizada facilita a avaliação posterior, permitindo, no retorno do paciente, a coleta de dados objetivos de forma segura, com menor tempo de consulta (1-3).

Tabela 2 - Avaliação da resposta ao tratamento.

Resposta ao tratamento	
Sintomas	mMRC
	Tosse e secreção
Atividades diárias	Mudanças notadas
Exacerbações	Aumento dos sintomas
	Atendimento não marcado
	Uso de BD mais que o "normal"
Qualidade de Vida	CCQ: CAT

mMRC: escala *modified Medical Research Council*; BD: broncodilatador; CCQ: *COPD Control Questionnaire*; e CAT: *COPD Assessment Test*.

SINTOMAS

A procura de assistência médica ocorre devido à presença de sintomas; o paciente quer melhorar dos seus sintomas de uma forma rápida, e a maioria não

conhece a sua doença, seus riscos e a necessidade de tratamento por longos períodos de tempo (1,3). Torna-se necessário explicar ao paciente a necessidade de tratamento dos sintomas e que os sintomas são crônicos, ou seja, ao interromper o tratamento, os mesmos sintomas irão retornar.

Dispneia

A escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada é de fácil aplicação e fornece uma medida objetiva da dispneia; pela facilidade de seu uso, ela deve ser realizada em toda a consulta médica (1,3,4).

Tosse e secreção

Avaliar objetivamente a tosse é uma tarefa difícil sem instrumentos de medida práticos. A presença desses sintomas está relacionada à presença de inflamação brônquica. Assim, pergunte e registre a presença de tosse e secreção, assim como sobre modificações desde a última consulta (5-8).

ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA

Pergunte sobre a realização de atividades diárias e anote se ocorreu uma modificação da realização de atividades diárias (9,10).

A dificuldade de realizar atividades de vida diárias pode ser não reconhecida como uma consequência da DPOC; o paciente pode acreditar que isso seja devido à idade ou a outro fator. Ao ser observada uma atividade que foi suspensa e que o paciente passa a perceber como causa da DPOC, como, por exemplo, ir à padaria para comprar pão, essa atividade servirá de base inicial da resposta ao tratamento. Além disso, estimule a realização de atividades físicas.

EXACERBAÇÃO

As exacerbações são relacionadas diretamente com o maior risco de gravidade da DPOC, relacionadas com o prognóstico e com a mortalidade (1,11,12).

O reconhecimento de um episódio no período anterior a visita deve ser procurado e anotado.

A exacerbação pode ser definida através do aumento dos sintomas ou por necessidade de procura de serviço de saúde em uma visita não agendada para o tratamento de uma crise da DPOC. O uso de medicamentos de alívio por mais de três dias, a necessidade de uso de antibióticos ou corticoides orais são relatos clínicos de uma exacerbação (1,13,14).

QUESTIONÁRIOS DE SAÚDE

A aplicação de questionários de saúde apresenta como principal obstáculo o tempo de aplicação, tornando difícil o seu uso em atendimento em consultórios. Novos questionários que possam ser preenchidos no ambiente da sala de espera e entregues ao médico assistente durante a consulta são desejados. No momento, *COPD Assessment Test* permite a coleta de infor-

mações de uma forma objetiva, O CCQ (COPD Clinical Questionnaire) também pode ser utilizado (1,15).

EVOLUÇÃO DA DPOC

A DPOC, em sua definição, é considerada uma doença com perda progressiva da função pulmonar e com o aparecimento de exacerbações e complicações (Tabela 3).

Tabela 3 - Avaliação função pulmonar.

Avaliação da Função Pulmonar	
Espirometria	Oxigenação
VF ₁ pré e pós BD	Oximetria
	Gasometria arterial

BD: broncodilatador.

A espirometria permite avaliar a perda da função pulmonar. A função pulmonar acompanhada pelo VEF₁ apresenta uma excelente relação com a morbidade e a mortalidade na DPOC (1). Ao iniciarmos o tratamento do paciente, podemos observar, em relação ao VEF₁ inicial antes do tratamento, a persistência da queda dos valores, a melhora inicial dos mesmos ou, em alguns casos, a não modificação desses com o transcorrer do tratamento. Pode-se observar também o retorno da perda da função pulmonar em pacientes que apresentaram uma melhora inicial (1,16,17).

A hipoxemia, que pode ocorrer nos pacientes, deve ser pesquisada inicialmente com o uso da SpO₂, e essa avaliação deve ser realizada em toda consulta médica (1).

Espirometria

A realização da espirometria deve ocorrer pelo menos uma vez ao ano. O valor do VEF₁ a longo prazo pode apresentar uma queda anual; porém, alguns pacientes podem apresentar uma estabilização dos valores ou mesmo um aumento dos mesmos com o tratamento (1,16-18).

Oxigenação

A medida da oximetria permite avaliar a evolução da DPOC em pacientes com suspeita de hipoventilação (VEF₁ < 45% do previsto). Nesses casos, a gasometria arterial deve ser realizada (1,19).

COMORBIDADES E COMPLICAÇÕES

O paciente com DPOC apresenta doenças associadas. Quanto mais grave a DPOC, maior é o número de doenças associadas relatadas. As doenças cardiovasculares, as síndromes metabólicas, a síndrome da apneia do sono e as alterações de ansiedade ou depressão podem ocasionar agravos dos sintomas do paciente, prejudicando o seu controle (1,21-23). A DPOC pode apresentar complicações, como o aparecimento do câncer de pulmão, pneumonia e episódios de pneumotórax, que devem ser lembrados ao ocorrer agravos dos sintomas respiratórios.

O conhecimento da existência dessas doenças permite um tratamento associado, produzindo uma melhor resposta clínica (Tabela 4).

Tabela 4 - Riscos futuros da DPOC.

Riscos futuros da DPOC	
Comorbidades	Coronariopatia
	Osteoporose
	Ansiedade/Depressão
Complicações	Cancer de pulmão
	Pneumonia
	Pneumotórax

Ao aparecer um novo sintoma ou ocorrer uma modificação de sintomas, exames complementares devem ser coletados e comparados com os exames iniciais (1).

EXAMES DE IMAGEM

Os seguintes exames de imagem devem ser solicitados nas seguintes condições:

- Radiografias de tórax em projeção posteroanterior e em perfil, e os achados devem ser normais (1,20).
- A TC de tórax deve ser solicitada quando as informações existentes não permitem a exclusão de outras doenças ou na avaliação do grau de doença enfisematosa existente (1,20).
- Ecocardiograma: na suspeita de doença cardiovascular coexistente ou na suspeita de hipertensão pulmonar (21).
- Eletrocardiograma: a presença de doenças coronarianas é muito frequente no portador de DPOC (1,22).
- Polissonografia: a coexistência da síndrome de apneia e hipopneia do sono vem sendo descrita em portadores de DPOC, ou seja, a polissonografia deve ser solicitada na suspeita clínica dessa síndrome e nos casos mais graves da DPOC (1,23).

EDUCAÇÃO

Educar o paciente envolve inúmeros aspectos; ao ser orientado e ter respondidas suas dúvidas sobre a doença, haverá uma participação mais consciente ao tratamento prescrito. Ao educarmos sobre a sua doença, obtemos maior adesão e redução de abandonos ao tratamento (Tabela 5).

Tabela 5 - Pontos chaves para a educação.

Educação	
Medicamentos	Uso correto do inalador
	Adesão a medicação
	Vacinação
Geral	Fator de risco
	Atividade física
	Nutrição

Na consulta, aproveite para educar o paciente em relação aos seguintes pontos (1,24):

- Uso correto do inalador: confirme que o uso do inalador foi entendido e reveja como utilizar cada inalador de forma correta (25).

- Uso regular da medicação: discuta a necessidade de ser mantido o uso da medicação, explicando que o uso não pode ser apenas quando necessário. Lembre que o tratamento é crônico, e seu uso deve ser regular e por um longo período (1,26).

- Vacinas: pergunte sobre a carteira de vacinação do adulto e solicite que as vacinas indicadas se-

jam realizadas (1,18,27).

- Fatores de risco: confirme a suspensão de exposição a fatores de risco. O cigarro é a causa principal, e, em toda consulta, deve ser perguntado o estado tabágico do paciente (1,18,19).

- Atividade física: estimule a realização de atividade física regular, orientando sobre 30 min de caminhada por quatro dias da semana (1,19,28,29).

- Nutrição: indique alimentação saudável sem abuso de álcool, sal e conservantes. Se necessário, encaminhe o paciente ao nutricionista (1,18,19).

REFERÊNCIAS

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2011; Available from: www.goldcopd.com
2. Esteban C, Arostegui I, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Pérez-Izquierdo J, et al. Development of a decision tree to assess the severity and prognosis of stable COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Mar 20];38(6):1294–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565913>
3. Bestall JC, Paul E a, 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* [Internet]. 1999 Jul;54(7):581–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1745516&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, Pagani M, Rossi G, Costa F, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Jul 7];36(5):1042–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413540>
5. Kelsall A, Decalmer S, Webster D, Brown N, McGuinness K, Woodcock A, et al. How to quantify coughing: correlations with quality of life in chronic cough. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2008 Jul;32(1):175–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287128>
6. Burgel P, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* [Internet]. 2009 Apr [cited 2010 Aug 9];135(4):975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017866>
7. Leidy NK. The Breathlessness, Cough, and Sputum Scale: The Development of Empirically Based Guidelines for Interpretation. *Chest* [Internet]. 2003 Dec [cited 2010 Jun 28];124(6):2182–91. Available from: <http://www.chestjournal.org/cgi/doi/10.1378/chest.124.6.2182>
8. Burgel P, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* [Internet]. 2009 Apr [cited 2010 Aug 9];135(4):975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017866>
9. Welte T. Optimising treatment for COPD—new strategies for combination therapy. *International journal of clinical practice* [Internet]. 2009;63(8):1136–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624783>
10. Senjyu H, Tanigushi H, Honda S, Ariyoshi K, Yosa Y. Development of an activity of daily living scale for patients with COPD: The Activity of Daily Living Dyspnoea scale. *Respirology*. 2009;14(May 2008):429–35.
11. Celli B, Barnes P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2007;29(6):1224–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540785>
12. Teixeira C, Cabral C, Hass J. Patients admitted to the ICU for acute exacerbation of COPD: two-year mortality and functional status. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2011 [cited 2012 May 27];37(December 2010):334–40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132011000300009&script=sci_arttext
13. Aaron S., Donaldson GC, Whitmore G a., Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* [Internet]. 2012 Mar 18 [cited 2012 Mar 9];67(3):238–43. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thoraxjnl-2011-200768>
14. Celli B, Barnes P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2007;29(6):1224–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540785>
15. Ringbaek T, Martinez G, Lange P. A Comparison of the Assessment of Quality of Life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD Patients Participating in Pulmonary Rehabilitation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Internet]. 2012 Feb [cited 2012 Feb 26];9(1):12–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22292593>
16. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* [Internet]. 2012 Jan;7:95–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3282601&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

17. Vestbo J, Edwards L, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 Sep 29;365(13):1184–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991892>
18. Niewoehner DE. Outpatient Management of Severe COPD. *The New England journal of medicine*. 2010;326(15):1407–16.
19. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2004;30(Suppl 5):S1–S42. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:II+CONSENSO+BRASILEIRO+SOBRE+DOEN+A+PULMONAR+OBSTRUTIVA+CR+NICA#0>
20. Schroedl C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine* [Internet]. 2012 Mar [cited 2012 Sep 2];18(2):131–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262137>
21. Macchiaa, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Apr 1];39(1):51–8; quiz. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700606>
22. Jordan B. Cardiac injury in patients with COPD presenting with dyspnea: a pilot study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Sep 2];395. Available from: <http://www.dovepress.com/cardiac-injury-in-patients-with-copd-presenting-with-dyspnea-a-pilot-s-peer-reviewed-article-COPD>
23. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine* [Internet]. 2011 Mar [cited 2012 Aug 16];17(2):79–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169840>
24. Rice KL, Dewan N, Bloomfield HE, Grill J, Schult TM, Nelson DB, et al. Disease Management Program for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2010 Jan [cited 2010 Sep 15];(C):1–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075385>
25. Luiza M, Souza DM, Meneghini AC. Knowledge of and technique of using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol*. 2009;35(May):824–31.
26. Han MK. Medication adherence in COPD: what have we learned? *Thorax* [Internet]. 2009;64(11):922–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864538>
27. H GR, Ae WJ, Phillippa P, J LT, Punam M, Christopher C, et al. INJECTABLE VACCINES FOR PREVENTING PNEUMOCOCCAL INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC. *The Cochrane Library*. 2010;CD001390(7):1–17.
28. Polkey MI, Rabe KF. Chicken or egg: physical activity in COPD revisited. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2009;33(2):227–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19181910>
29. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2009;33(2):262–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010994>

Artigo original

Exacerbação da DPOC Exacerbations of COPD

Alexandre P. Cardoso^{1,2}

RESUMO

Realizamos uma revisão dos aspectos mais relevantes da exacerbação da DPOC com vistas a capacitar o leitor das condutas mais apropriadas ao seu manuseio e às repercussões de longo prazo desses episódios.

O reconhecimento recente de que as exacerbações, além dos efeitos imediatos, são marcadores de prognóstico para a mortalidade e a morbidade modifica o enfoque do tratamento. É relevante também o reconhecimento de fenótipos que mais frequentemente agudizam, mesmo nas fases iniciais.

Em consequência, a abordagem terapêutica deve ultrapassar o período crítico e sinalizar para condutas a serem adotadas durante a fase de estabilidade da doença.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/quimioterapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade; Progressão da doença.

ABSTRACT

Here, we review the most relevant aspects of exacerbations of COPD to provide the reader with an understanding of the long-term impact of these episodes, as well as of the best practices in their management.

The recent recognition of the fact that, beyond their immediate effects, COPD exacerbations are prognostic factors for morbidity and mortality, has changed the focus of treatment. The identification of COPD phenotypes in which exacerbations occur more often, even in the early stages, is also relevant to the discussion.

The therapeutic approach to exacerbations of COPD should encompass more than the critical period, during which physicians and clinicians should look for signs to guide the strategies employed in the intervals between exacerbations.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/mortality; Disease progression.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Alexandre Pinto Cardoso. Avenida Visconde de Albuquerque, 184/401, Leblon, CEP: 22400-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 3495-3512, fax: 55 21 2239-6099. E-mail: pneumoalex@globo.com.

INTRUDUÇÃO

A história natural da DPOC caracteriza-se por exacerbações recorrentes, que se manifestam como alterações da situação clínica habitual do paciente, com um aumento dos sintomas respiratórios. Existem dados disponíveis na América Latina que dão conta de que esse grupo de pacientes procura com muita frequência emergências e/ou consultas de urgência (1).

Está consolidado o conceito de que aqueles pacientes que sofrem mais de duas agudizações por ano apresentam deterioração mais rápida de sua função respiratória. É um desdobramento esperado, já que se trata de uma patologia inflamatória ligada principalmente aos neutrófilos, mastócitos e, nos episódios críticos, também aos eosinófilos. Estão envolvidos também outros marcadores de inflamação, como TNF- α , N'-formil-quinurina, beta-integrinas e metaloproteases, cuja expressão aumenta durante a exacerbação (2).

Esses episódios repetidos têm também um impacto negativo na sobrevida, como foi demonstrado por um grupo de autores (3).

DEFINIÇÃO DE EXACERBAÇÃO

As exacerbações nem sempre são facilmente caracterizáveis. O documento da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2009 (4) assim a define: "Um evento no curso natural da doença, de caráter agudo, caracterizado por mudanças nos sintomas habituais do paciente: dispneia, tosse ou expectoração, além das variações normais do dia a dia, resultando na necessidade de se alterar a medicação habitual". As exacerbações podem ser leves, moderadas ou graves.

Estudos mais recentes procuram identificar uma relação da depressão com a exacerbação (5,6).

Sintomas noturnos também têm sido associados à piora da qualidade de vida e a exacerbações. A síndrome de sobreposição contribui para isso (7).

PROFILAXIA

Existem evidências de que a melhor maneira de se evitar exacerbações é seguir corretamente as orientações e prescrições médicas. Quanto mais avançada é a doença, maior é a chance de exacerbações.

Os resultados de um estudo mostraram que todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao uso de placebo na redução do risco de exacerbações moderadas e graves, isto é, que requerem esteroides sistêmicos (8).

Os resultados de outro estudo indicaram que o uso de tiotrópio foi associado à redução no número médio de exacerbações em 14% ($p < 0,001$) (9). Naquele mesmo estudo, as exacerbações que levaram a internações foram pouco frequentes e não diferiram significativamente entre os dois grupos de estudo. Foram incluídos 5.993 pacientes naquele estudo; 2.987 no grupo utilizando tiotrópio e 3.006 no grupo placebo.

Um estudo interessante incluiu 449 pacientes

com DPOC moderada a grave para determinar se a combinação de tiotrópio com salmeterol ou fluticasona e salmeterol melhoraria os resultados clínicos nesses pacientes em comparação com o uso de tiotrópio isolado (10). Os resultados do estudo demonstraram que a proporção de doentes no grupo com uso de tiotrópio mais placebo (62,8%) que sofreram uma exacerbação não diferiu do grupo com uso de tiotrópio mais salmeterol (64,8%) ou naquele com o uso de tiotrópio mais fluticasona e salmeterol (60,0%). Todos protegem de forma semelhante (10).

Uma nova droga recém lançada no mercado (roflumilaste) parece reduzir as taxas de exacerbações em fenótipos específicos de DPOC. Em uma análise post hoc de dados obtidos a partir de estudos de 12 meses de duração, o roflumilaste reduziu significativamente a taxa de exacerbação média (por paciente por ano) em todos os grupos de pacientes (11). No entanto, os efeitos da roflumilaste foram maiores em pacientes com mais de duas exacerbações no ano anterior (1,51 vs. 1,95 nos grupos roflumilaste e placebo), com uma diferença de -22,3% (11).

As vacinações contra a gripe sazonal e antipneumococos protegem, em graus diferentes, contra a exacerbação infecciosa.

Os programas de reabilitação também são úteis, haja vista que usualmente esses pacientes têm uma aderência maior aos programas terapêuticos a que estão submetidos.

CLASSIFICAÇÃO DAS EXACERBAÇÕES

As exacerbações podem ser leves, moderadas ou graves. As exacerbações leves poderiam ser descritas como aquelas em que o paciente tem um aumento da necessidade de medicação, mas que pode cuidar disso em seu ambiente. Nas exacerbações moderadas, o paciente tem um aumento da necessidade de medicação e sente que necessita de ajuda médica adicional; por vezes, antecipa uma consulta ou vai a uma sala de emergência. Na exacerbação grave, o paciente e/ou seu cuidador reconhece uma piora óbvia e/ou rápida da condição clínica, procura atendimento e acaba necessitando de hospitalização.

Existem pequenas nuances nessa última em relação à velocidade de instalação, com repercussão quanto à duração do episódio e ao espaço livre de doença (12).

Há estudos que apontam para fenótipos (tipos clínicos) com mais chance de sofrerem agudizações; são aqueles caracterizados por pacientes com tosse crônica e que produzem mais expectoração independentemente do estágio de gravidade (13).

Os sintomas primários são piora da tosse, dispneia e aumento do volume e/ou purulência do escarro. Esses sintomas, dependendo do contexto clínico subjacente, isto é, do estadiamento prévio, podem ser febre, fadiga fácil, insônia, sonolência e ansiedade/depressão (Figura 1).

Diagnóstico de exacerbação na DPOC	
HISTÓRIA	EXAMES LABORATORIAIS
<ul style="list-style-type: none"> • Duração de sintomas ou de novos sintomas • Episódios de exacerbações anteriores • Esquema de tratamento atual 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografia do tórax • ECG • Oximetria de pulso/ Gasometria arterial • Hemograma • Bacterioscopia escarro e cultura

Figura 1 - Diagnóstico de exacerbação na DPOC.

ECG: eletrocardiograma.

Exacerbações leves

As agudizações leves usualmente são controladas pelo próprio paciente segundo recomendações prévias de seu médico e quase nunca significam uma antecipação de consulta. Resolvem-se com o uso de broncodilatadores de resgate e/ou a antecipação de uso de uma prescrição de base.

Exacerbações moderadas

Quando as exacerbações são moderadas, devemos nos preocupar com o tempo em que se iniciou o desconforto, que pode ser a piora da tosse, o aumento e a mudança das características de sua expectoração e da dispneia e a presença ou não de febre, assim como a medicação usada e se corretamente usada (uma das causas de agudização é exatamente o uso incorreto da medicação ou sua falta de uso). Condições climáticas e comorbidades descompensadas também devem ser lembradas (*flutter* auricular, fibrilação auricular e crise hipertensiva com repercussão cardíaca). Deve-se lembrar sempre que a DPOC é uma doença da quinta e sexta décadas de vida e, portanto, passível de conviver com outras condições mórbidas. Se possível, no ambiente de atendimento (que geralmente é o consultório), devemos incluir, como se fosse um dos clássicos sinais vitais, a oximetria de pulso.

Os achados mais frequentes ao exame físico são um trabalho respiratório maior (por vezes com tiragem) e cianose periférica; esses dados devem, quando possível, serem confrontados com os de base.

A ausculta pode variar, com roncos e sibilos, usualmente removíveis com tosse, e diminuição do murmúrio vesicular. A ausculta cardíaca pode denunciar ou levantar suspeitas de intercorrências circulatórias.

Poucas vezes, nesse grupo de pacientes, são realizados exames complementares, pois a decisão clínica norteia o tratamento.

Exacerbações graves

Nos pacientes com exacerbações graves atendidos em salas de emergência, reforça-se e importância da anamnese, incluindo um cuidadoso inquérito sobre

o uso de medicamentos e o tempo de duração dos sintomas atribuíveis a agudização (mandatórios). Além dos sintomas e sinais descritos acima, trabalhamos com a hipótese concreta de insuficiência respiratória crônica agudizada na qual a instabilidade hemodinâmica e a falência ventilatória podem ser iminentes (Figura 2).

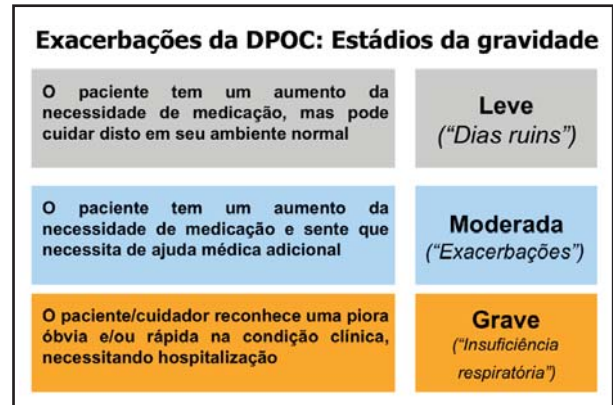


Figura 2 - Estádios de gravidade da DPOC.

ETIOLOGIA DAS EXACERBAÇÕES

Embora não haja uma definição clara de exacerbação de DPOC, sabemos que uma ampla gama de fatores pode dispará-la (Figura 3). A maioria é causada por agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, por agentes ambientais, como poluição atmosférica e umidade relativa do ar, pelo uso inadequado da medicação e por intercorrências de morbidades associadas (14).

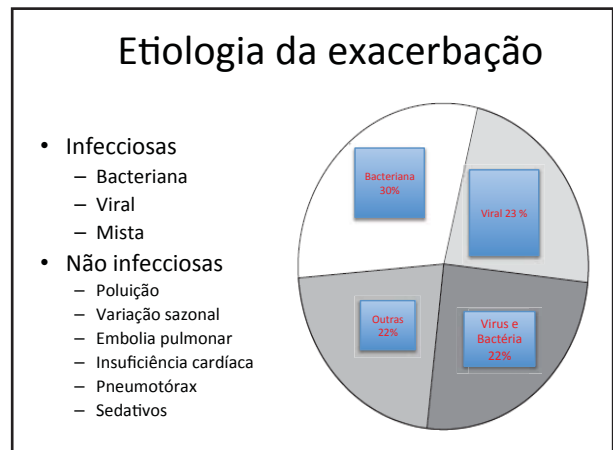


Figura 3 - Etiologia da exacerbação da DPOC.

TRATAMENTO

Medidas gerais

É importante informar ao paciente o que está acontecendo, o que significa a exacerbação (seja ela leve moderada ou grave), a necessidade de ajuste de medicação ou a introdução de novas drogas. Na sala de emergência, deve-se melhorar, se for o caso, a FiO₂ e ter acesso venoso garantido. É sempre seguro obter-se radiografia de tórax, hemograma completo e ele-

trocardiograma. Uma vez garantidas as medidas de sustentação adequadas, podemos nos dedicar ao tratamento da causa da exacerbação.

Como foi dito acima, seja no ambiente domiciliar, seja na sala de emergência, seja na unidade de internação, algumas medidas gerais em relação à terapêutica devem ser observadas e estão sintetizadas na Figura 4.

Exacerbação Abordagem Inicial

- **Orientações**
- **Verifique a técnica inalatória**
- **Broncodilatores de curta ação**
 - **Reavaliar o uso de BD de longa ação**
- **Avaliar uso de corticoide oral**
- **Prednisona 30–40 mg por dia (5-10 dias)**
- **Oxigenoterapia se SpO₂ < que 90%**

Figura 4 - Abordagem inicial da exacerbação da DPOC.

BD: broncodilatador.

Ainda que a experiência tenha demonstrado que o uso de antibióticos tem um efeito benéfico no tratamento padrão das exacerbações da DPOC, não há parâmetros clínicos ou biológicos conhecidos que sejam capazes de determinar com precisão a etiologia das exacerbações.

Nos últimos anos, uma maior atenção tem sido dada ao papel desempenhado por marcadores sistêmicos e mecanismos de resposta inflamatória observados na exacerbação da DPOC. A identificação de biomarcadores específicos pode ser importante para identificar a natureza da exacerbação e direcionar o tratamento. A utilidade prática de tais marcadores está relacionada com a importante decisão clínica de administrar (ou não) um tratamento antibiótico nessa situação; vale lembrar que alguns desses marcadores também se alteram com infecções virais. A prescrição de antibióticos para a DPOC exacerbada é, a nosso ver, exagerada e muitas vezes sem critérios na vida real.

Um estudo de pacientes com DPOC exacerbada que necessitaram hospitalização mostrou que o critério “purulência no escarro” tem um significado clínico importante. Saliente-se que, em 2002, um interessante estudo mostrou que, quando se modifica a cepa, isto é, diferente da que coloniza, ocorre a exacerbação.

Anthonisen elaborou critérios para o uso de antibióticos em exacerbações que, de um modo geral, têm sido adotados na maioria dos estudos (Figura 5).

Na exacerbação infecciosa, além dos vírus, alguns agentes são mais frequentemente encontrados, a saber: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhnamella catarrhalis* e, em casos mais graves, *Pseudomonas spp.*

Chamamos a atenção de que existem dados disponíveis que dão conta de que a colonização se mo-

difica em relação à prevalência desse ou daquele microorganismo em função da gravidade da doença de base (14-18).

DPOC

Exacerbação infecciosa

Critérios de Anthonisen

1. **Aumento da dispneia**
2. **Aumento no volume do escarro**
3. **Mudança na cor do escarro**

Desde que tenha 2 dos 3

✓ **Uso de antibióticos**

Figura 5 - Exacerbação infecciosa na DPOC.

A escolha do antibiótico usualmente é empírica, mas deve ser baseada em aspectos racionais, como os sugeridos por Anthonisen, que, com pequenas modificações, são seguidos por todos. Algumas tradicionais classes de antibióticos, como os beta-lactâmicos, especialmente amoxicilina com ou sem clavulanato de potássio, têm sido comparadas com outras drogas, como macrolídeos e fluoroquinolonas (levofloxacina, gemifloxacina e moxifloxacina), do ponto de vista de redução da purulência, erradicação bacteriana, tempo livre de nova exacerbação, taxa de reinternação e mortalidade. De um modo geral, as drogas se equivalem, mas as quinolonas mais recentes são algo melhores em alguns desfechos. O tempo médio de tratamento é de 5-10 dias.

O uso de broncodilatores é a pedra de toque do tratamento das exacerbações; a recomendação é que se use aqueles agonistas adrenérgicos de curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina) em intervalos mais curtos (de 4 em 4 h) em doses de 200-400 µg por via inalatória. Caso a opção seja pelo brometo de ipratrópio, o mesmo intervalo pode ser observado. Com frequência, se utiliza a associação dessas duas drogas. Caso a caso, pode ser mantido o uso de broncodilatores de longa ação ou ultralonga duração (formoterol, salmeterol, tiotrópio e indacaterol).

Os corticoides orais ou i.v. têm lugar no tratamento dessas intercorrências, reduzindo o tempo de internação e aumentando o espaço livre de reinternações. A dose recomendada é 20-40 mg de prednisolona ou equivalente por via oral ou i.v. pelo período de 5-10 dias.

A oxigenoterapia objetiva manter a saturação de oxigênio ≥ 90% em ar ambiente ou que se retorne aos níveis anteriores aos da agudização. A oxigenoterapia pode ser ministrada por cateter nasal ou máscara fa-

cial. Os fluxos devem ser baixos (em torno de 2-3 L/min), principalmente nos pacientes retentores de gás carbônico (4,19,20).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Caso, por razões clínicas, se tenha optado pelo tratamento hospitalar, é prudente apenas progra-

mar a alta após 48 h da estabilização do quadro, de comum acordo com o paciente, familiares e cuidadores. Deve-se aproveitar a oportunidade para, se for o caso, abordar a questão do tabagismo e salientar que o uso correto das medicações e das orientações médicas é o melhor caminho para retardar novos episódios.

REFERÊNCIAS

1. 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-S120 [PubMed].
2. 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.
3. Soler-Cataluña JJ et al. *Thorax*. 2005;60:925-31.
4. www.goldcopd.com.
5. Bula CJ, Witlisbach V, Yersin B. Depressive symptoms as a predictor of 6-month outcomes and services utilization in elderly medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:2609-2615.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore, Wedzicha JA. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
7. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care* 2010;55:1333-1334.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789.
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554.
10. Aaron SD, Vandemheen KL, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-555.
11. Bateman E, Calverley PMA, Fabbri L, et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. *Eur Respir J* 2010;36:P4003.
12. 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.
13. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:665-673.
14. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
15. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316-1320.
16. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1004-1008.
17. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-1505.
18. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-471.
19. Cazzola M, D'Amato M, Califano et al. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered dose inhaler in acute exacerbations of chronic pulmonary disease. *Clin Ther*. 2002 Apr;24(4):595-604.
20. Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S et al. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patient with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. *Resp. Care*, 2008 Dec;53(12):1678-84.

Artigo original

Reabilitação Pulmonar

Pulmonary Rehabilitation

Oliver A. Nascimento^{1,2}, Vinícius C. Iamonti², José R. Jardim^{1,2}

RESUMO

A DPOC é uma doença sistêmica que está associada com alteração da função pulmonar e disfunção dos músculos esqueléticos, que contribuem para a redução da tolerância ao exercício. Vários fatores contribuem para a redução da tolerância ao exercício, como inatividade física, uso de corticosteroides, tabagismo, desnutrição, deficiência de anabolizantes, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e hipóxia. O cuidado ideal aos pacientes com DPOC geralmente requer a combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. A reabilitação pulmonar é um tratamento abrangente e inclui treinamento físico, educação do paciente, oxigenoterapia, apoio psicossocial e intervenção nutricional. A reabilitação pulmonar tem demonstrado eficácia para melhorar a dispneia, a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Devido ao elevado número de pacientes com DPOC e ao baixo número de centros de reabilitação pulmonar, um programa de reabilitação domiciliar tem sido estudado e desenvolvido para aumentar o número de pacientes a serem tratados.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/reabilitação; Terapia por exercício; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Having recently been classified as a systemic disease, COPD is associated with impaired pulmonary function and skeletal muscle dysfunction, the combination of which results in low exercise tolerance. Many other factors also contribute to the reduction in exercise tolerance in COPD, including physical inactivity, corticosteroid use, smoking, malnutrition, deficiencies in anabolic hormones, systemic inflammation, hypoxia, and oxidative stress. The optimal care of patients with COPD typically requires a combination of pharmacological and non-pharmacological treatment. Pulmonary rehabilitation is a comprehensive treatment that includes exercise training, patient education, psychosocial support and nutritional intervention. Pulmonary rehabilitation has proven effective in reducing dyspnea, as well as in improving exercise capacity and health-related quality of life. Due to the high number of COPD patients and to the low number of pulmonary rehabilitation centers, a home-based rehabilitation program has been developed in order to increase the number of patients receiving such treatment.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/rehabilitation; Exercise therapy; Quality of life.

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

2. Centro de Reabilitação Pulmonar, Universidade Federal de São Paulo/Associação de Assistência à Criança Deficiente – UNIFESP/AACD – São Paulo (SP) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Oliver A. Nascimento. Disciplina de Pneumologia. Rua Botucatu, 740, 3º andar, CEP: 04023-062, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 5576-4238. E-mail: olivernascimento@yahoo.com.br.

INTRUDUÇÃO

Nos pacientes com doenças pulmonares crônicas, a gravidade da enfermidade e o prognóstico não são determinados exclusivamente pelas alterações da função pulmonar (1,2). Em indivíduos com doença leve ou moderada, a capacidade de exercício, a qualidade de vida e as atividades de vida diária são frequentemente alteradas, mas não guardam relação com a função pulmonar. Consequentemente, tratamentos que melhoram a função pulmonar podem ter pouco impacto nesses desfechos, daí a importância da reabilitação pulmonar (RP) no tratamento dessas pessoas.

O sintoma respiratório que leva à incapacidade o indivíduo portador de doença respiratória crônica é a dispneia, causada pela alteração da função pulmonar. Com o progresso da doença respiratória, há um aumento da sensação de dispneia, e o paciente começa a se privar de realizar esforços físicos, seja pelo medo do sintoma, seja pela própria limitação física, o que o leva ao sedentarismo. Em acréscimo, o sedentarismo, associado à hipoxemia, hipercapnia e presença de mediadores inflamatórios sistêmicos, gera alterações estruturais na musculatura esquelética, sobretudo nos grupos musculares de membros inferiores, membros superiores e respiratórios, contribuindo para a piora da dispneia e limitação física. As principais alterações encontradas são diminuição da massa muscular (hipotrofia muscular), diminuição do número de capilares e transformação das fibras musculares para metabolismo glicolítico (redução de mitocôndrias e de glicogênio muscular).

O tratamento não farmacológico da DPOC inclui a RP. Todavia, a RP não muda a função respiratória, porém diminui as alterações musculares e reduz a sensação de dispneia aos esforços.

A *American Thoracic Society* em conjunto com a *European Respiratory Society*, assim como a *American College of Chest Physicians*, definiram o programa de RP (PRP) como uma intervenção terapêutica multiprofissional baseada em evidências de cuidados a pacientes com doença respiratória crônica que apresentam sintomas e habitualmente têm limitação para realizar atividades da vida diária. O paciente recebe tratamento individualizado com o objetivo de reduzir os sintomas, otimizar a capacidade funcional, aumentar sua participação social e reduzir custos relacionados aos serviços de saúde por meio da estabilização ou da redução das manifestações sistêmicas da doença (3,4). O interesse pela RP tem crescido muito nos últimos anos por causa do maior entendimento da fisiopatologia das doenças pulmonares e de suas manifestações sistêmicas, especialmente na DPOC, e também em razão do surgimento de melhores tratamentos farmacológicos e cirúrgicos e do aumento da expectativa de vida dos portadores de doenças pulmonares.

O PRP oferece um arsenal de cuidados, como controle clínico e suportes nutricional, psicológico e educacional, assim como treinamento físico da musculatu-

ra de membros superiores e inferiores. O objetivo é capacitar o paciente para a realização, com sucesso, das atividades da vida diária, aceitando e respeitando sua atual condição respiratória. A melhora na qualidade de vida, o aumento no tempo gasto com as atividades do cotidiano, a diminuição da dispneia e a maior tolerância ao exercício são os principais resultados alcançados pelos pacientes com DPOC após o PRP.

A RP tem seu reconhecimento terapêutico descrito em várias diretrizes publicadas, e a maioria das evidências está concentrada na DPOC (4-6). Todavia, têm sido descritos os avanços da aplicação, investigação e adaptação dos princípios da RP em algumas outras doenças pulmonares crônicas, como asma, câncer de pulmão e doenças pulmonares intersticiais, assim como no transplante pulmonar. Atualmente, a RP está indicada precocemente nas doenças pulmonares em estado agudo, como nas exacerbações da DPOC e acometimentos críticos.

O PRP, idealmente, deve ser realizado por uma equipe de profissionais especializados e capacitados no cuidado de portadores de doenças pulmonares crônicas em um centro ou unidade com recursos físicos e materiais suficientes para o suporte dos doentes. A RP pode ser realizada em indivíduos internados/hospitalizados (7) e em pacientes ambulatoriais (8) e domiciliares (9).

Dentre essas modalidades, o tratamento ambulatorial é o mais utilizado; porém, a RP domiciliar vem adquirindo grande importância para se conseguir uma maior abrangência de tratamento dos doentes. Benefícios têm sido consistentemente obtidos nos três níveis de programas.

Uma equipe multiprofissional completa é composta por um médico pneumologista, fisioterapeuta, educador físico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, terapeuta ocupacional e assistente social. A escolha dos profissionais e a determinação de suas funções devem ser adequadas às necessidades de cada centro, de modo a suprir todas as necessidades dos cuidados com os doentes. No entanto, PRP podem apresentar resultados adequados mesmo com um número menor de profissionais, desde que eles identifiquem e supram as necessidades individuais dos pacientes.

INDICAÇÕES E EXCLUSÕES

Historicamente, a RP tem sido utilizada para pacientes com DPOC. Entretanto, ela é aplicada com sucesso em pacientes com outras doenças pulmonares crônicas, como doenças intersticiais, fibrose cística, bronquiectasias, pacientes com alterações de caixa torácica (cifoescoliose) e com doenças neuromusculares. Além disso, ela vem sendo empregada como parte da avaliação, preparação e recuperação da cirurgia redutora de volume pulmonar e em transplante pulmonar. Portanto, a RP é apropriada para qualquer paciente com doença respiratória estável e com sintomas inca-

pacitantes. Mesmo pacientes com doenças graves ou avançadas podem se beneficiar com o tratamento personalizado para sua realidade (10).

Pacientes com problemas locomotores, neurológicos ou distúrbios cognitivos significativos podem ser incapazes de executar exercícios com segurança, restringindo-se, nesses casos, as intervenções do PRP a educação, nutrição e apoio psicossocial. Nos casos específicos de doenças cardíacas (angina, pós-infarto agudo do miocárdio, estenose aórtica, insuficiência cardíaca e aneurisma de aorta), deve-se ter mais cautela e é recomendável que se tenha a opinião do cardiologista do paciente.

PROGRAMA INTEGRAL DE RP

A equipe de RP deve observar e intervir para manter o melhor tratamento farmacológico e não farmacológico ao indivíduo. Devem constar do PRP a cessação de tabagismo e a oxigenoterapia domiciliar prolongada para aqueles com indicação.

Um PRP integral é baseado em treinamento físico, treinamento resistivo ou de força localizados, educação de pacientes e familiares, treinamento de músculos respiratórios, terapia ocupacional, intervenções psicossociais e suporte nutricional. Embora seja um tratamento realizado por um determinado tempo no centro de reabilitação, suas orientações devem ser seguidas e mantidas no domicílio.

Atividades educacionais

Atividades educacionais fazem parte da maioria dos PRP. A educação pode incentivar o paciente a aderir ao tratamento e a entender melhor as alterações físicas provocadas pela doença e como lidar adequadamente com elas. As atividades educacionais precisam ser desenvolvidas para os pacientes do programa de reabilitação e seus familiares e devem privilegiar a objetividade, a simplicidade, a clareza e a participação dos educandos. O Quadro 1 resume os tópicos importantes abordados nas atividades educacionais.

Treinamento físico

O objetivo do treinamento físico é mostrar ao paciente que a regularidade do exercício leva a melhora da dispneia e da capacidade física, motivando-o a manter os exercícios mesmo após o término do seu período no centro de reabilitação.

O tempo de treinamento físico no centro de reabilitação é variado e, em geral, pode ser realizado com 3-5 sessões semanais por um período de três meses. Já foi demonstrado que períodos de 4 ou 7 semanas de treinamento não apresentaram diferenças nos benefícios do tratamento (11).

O programa integral de exercício físico deve incluir treinamento dos músculos dos membros superiores (em realidade, da cintura escapular), dos membros inferiores e dos músculos respiratórios.

Quadro 1 - Tópicos importantes para atividades educacionais.

Anatomia e fisiologia do pulmão
Fisiopatologia da DPOC
Bases do tratamento farmacológico e uso de inaladores e de outros dispositivos
Oxigenoterapia
Automanejo dos sintomas
Estratégias de respiração
Técnicas de conservação de energia e atividades da vida diária
Benefícios dos exercícios físicos
Prevenção quanto a irritantes ambientais
Tabagismo
Evolução natural da doença, fases críticas
Decisão sobre medidas de suporte à vida
Alterações psicológicas e sua abordagem
Sexualidade, atividade laboral e lazer
Nutrição

Treinamento de membros superiores (cintura escapular)

O treinamento dos membros superiores é recomendado como um componente essencial de um PRP para pacientes com DPOC, visto que diversas atividades da vida diária dependem do uso da musculatura dos braços e da cintura escapular.

Não existe um método padrão para o treinamento dos membros superiores; um deles é o treinamento com cicloergômetro, iniciando-se com 60% da carga máxima alcançada em um teste incremental prévio. Outra modalidade de exercício para membros superiores é a utilização de pesos, cuja carga de treinamento será determinada por meio de um teste incremental, adotando-se a carga de 50% do teste máximo. Uma das formas que recruta o maior número de músculos da cintura escapular é o exercício em diagonais. Alguns centros utilizam faixas elásticas ou bastões para exercitar os membros superiores.

O tempo de treinamento deve ser de, no mínimo, 20 min, com sessões de 2 min intercalados entre cada membro superior. O treinamento dos membros superiores melhora a capacidade para desempenhar atividades com os braços e reduz o consumo de oxigênio para uma mesma carga de trabalho realizada com o uso dos braços.

Treinamento da musculatura respiratória

O treinamento dos músculos respiratórios só está indicado quando fica comprovado que a musculatura inspiratória contribui para o aparecimento de dispneia e de limitação ao exercício.

O método mais usado para treinar a musculatura inspiratória é o que utiliza o equipamento Threshold IMT (Respironics, Cedar Grove, NJ, EUA), um aparelho que apresenta um sistema de bloqueio da inspiração por um diafragma pelo ajuste de uma mola, que se encontra no seu interior. A carga mínima para treinar a musculatura inspiratória é de 30% da PImáx e deve ser gradativamente aumentada até atingir 60-70% da PImáx basal do paciente. O treinamento deve durar 15-30 min/dia (sessão contínua ou 15 min duas vezes ao dia) e deve ser realizado no mínimo cinco vezes por semana. É recomendado manter a FR de 12-15 ciclos/min.

Em uma meta-análise reunindo 15 estudos randomizados e controlados sobre o efeito do treinamento da musculatura respiratória em pacientes com DPOC, foi demonstrado que o treinamento da musculatura inspiratória aumenta significativamente a força e a *endurance* dos músculos inspiratórios e reduz bastante a dispneia em repouso e durante o exercício em pacientes com DPOC. Entretanto, o efeito foi significativamente melhor no grupo de pacientes com força da musculatura inspiratória reduzida antes do treinamento (12).

Treinamento dos membros inferiores

Os benefícios do treinamento dos membros inferiores por meio de exercícios físicos em pacientes com DPOC são altamente documentados na literatura.

As modalidades de treinamento comumente utilizadas são treinamento de *endurance*, treinamento intervalado e treinamento de força.

O treinamento de *endurance* consiste em realizar exercícios com uma determinada intensidade de carga por um período mínimo de tempo de 30-40 min. O treinamento de *endurance* pode ser realizado em bicicleta ou esteira ergométrica (13). A intensidade de treinamento é alta e deve ser de 60-80% do máximo atingido no teste incremental. A carga pode estar baseada na medida do consumo de oxigênio de pico, na FC ou na carga alcançada (watts no cicloergômetro e velocidade na esteira).

A técnica de treinamento intervalado envolve o mesmo exercício designado acima, com a diferença de ser realizado alternando períodos curtos com carga mais intensa, geralmente de 2-3 min, e períodos de menor carga, com a mesma duração. Geralmente essa técnica é aplicada nos pacientes muito graves e que não conseguem realizar o exercício de forma contínua. Essa pode ser uma estratégia inicial para o treinamento nesses pacientes muito graves até que eles consigam manter o treinamento contínuo.

O treinamento de força constitui em realizar exercícios com o levantamento de pesos ou de forma resistiva dos membros superiores e inferiores e é fundamental para aqueles indivíduos com fraqueza e/ou hipotrofia muscular. A combinação dessas modalidades também é possível. A carga pode ser medida

pelo teste de uma repetição máxima, que consiste em testar um grupamento muscular com cargas progressivas, com uma só tentativa, até alcançar uma carga que não pode ser vencida; a carga anterior é considerada a carga máxima. O exercício para cada grupo muscular é realizado com 80-90% da carga máxima, com 8-10 movimentos e um intervalo de 1 min de repouso entre cada série de exercício.

PRP DOMICILIAR

A ideia principal para a criação do PRP domiciliar partiu das evidências de que, no Brasil ou em qualquer parte do mundo, o acesso aos programas de reabilitação é limitado e o custo da manutenção dos profissionais envolvidos e o investimento nos equipamentos necessários são altamente onerosos. Em acréscimo, nas grandes cidades, a distância pode dificultar a ida dos pacientes ao centro de reabilitação e ser um fator que contribui para a falta de aderência do paciente ao programa.

O PRP domiciliar tem a premissa da manutenção da prática de exercícios e de comportamentos que levem à mudança no estilo de vida do paciente, a qual é aprendida durante um PRP curto convencional, ou pode ser ensinado no próprio domicílio por um fisioterapeuta (14).

A padronização do treinamento físico a ser realizado no domicílio é baseada nas atividades diárias, como subir escadas e realizar caminhadas. A caminhada é uma atividade simples e funcional, muito utilizada no PRP domiciliar; não gera custos ao paciente e estimula atividades de vida cotidiana, permitindo os mesmos efeitos do programa tradicional (14).

Antes de iniciar o PRP domiciliar, o paciente deve passar por uma avaliação clínica para se verificar a gravidade da doença e se há a presença de comorbidades que o coloque em risco para realizar exercícios no domicílio. Durante a avaliação, deve-se medir a oximetria na simulação dos esforços que o paciente realiza nas suas atividades da vida diária e que realizará no programa com a finalidade de identificar a queda na SpO₂; a dessaturação não é uma contraindicação para as atividades; porém, será necessário avaliar a necessidade da suplementação de oxigênio para tais práticas.

Outra proposta e vantagem do PRP domiciliar é servir como forma de manutenção para exercícios físicos aos pacientes que realizaram um PRP tradicional. Sabe-se que os benefícios alcançados com o tratamento convencional duram aproximadamente 12 meses, período a partir do qual começa a ocorrer um declínio da capacidade física e dos benefícios conquistados (5). Assim, é essencial que um paciente mantenha-se exercitando constantemente.

Uma meta-análise recente mostrou que a RP domiciliar automonitorada pelo paciente melhora a qualidade de vida e a capacidade de exercício quando comparada ao tratamento convencional, se a sua

aplicação for correta, levando-se em consideração a duração, a frequência e a intensidade dos exercícios. Contudo, nenhuma análise comparativa em relação ao custo da RP domiciliar foi realizada. Entretanto, a meta-análise também mostrou que ainda não há evidências de que a realização da RP domiciliar aumenta o nível de atividade física e o tempo gasto na realização das atividades do cotidiano, quando comparada ao PRP convencional (14).

BENEFÍCIOS

Durante os últimos anos, a RP tornou-se um tratamento fundamental para pacientes com DPOC. A evidência dos mecanismos de melhora na qualidade de vida, aumento na tolerância ao exercício, alívio da dispnéia e melhora da capacidade funcional é essencial para se associar ao tratamento de pacientes com DPOC.

O Quadro 2 demonstra os benefícios obtidos com o PRP de acordo com os graus de recomendação demonstrados na literatura.

Quadro 2 - Benefícios obtidos com a reabilitação pulmonar.

Benefícios	Grau de recomendação
Melhora da capacidade de exercício	A
Redução da sensação de falta de ar	A
Pode melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde	B
Reduz o número de hospitalizações e dias de internação hospitalar	B
O treinamento dos músculos dos membros superiores aumenta a capacidade de realizar atividades com os braços, melhora a coordenação dos músculos e a adaptação metabólica e reduz a sensação de dispnéia	B
O treinamento dos músculos respiratórios é benéfico especialmente quando combinado com o treinamento físico geral	B
Os benefícios se estendem muito além do período imediato ao treinamento	B

REFERÊNCIAS

1. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2004; 350:1005-1012.
2. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003; 167:544-549.
3. Ries AL. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. *Clinics in chest medicine* 1994; 15:327-337.
4. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173:1390-1413.
5. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131:4S-42S.
6. Ries AL. ACCP/AACVPR evidence-based guidelines for pulmonary rehabilitation. Round 3: another step forward. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2007; 27:233-236.
7. Votto J, Bowen J, Scalise P, et al. Short-stay comprehensive inpatient pulmonary rehabilitation for advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1996; 77:1115-1118.
8. Niederman MS, Clemente PH, Fein AM, et al. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are independent of lung function. *Chest* 1991; 99:798-804.
9. Behnke M, Taube C, Kirsten D, et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 2000; 94:1184-1191.
10. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997; 112:1363-1396.
11. Green RH, Singh SJ, Williams J, et al. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:143-145.
12. Smith K, Cook D, Guyatt GH, et al. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *The American review of respiratory disease* 1992; 145:533-539.
13. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996; 154:442-447.
14. Vieira DS, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010; 16:134-143.

Artigo original

Enfrentando Desafios na DPOC: Gerenciamento na UTI

Facing challenges in COPD: ICU Management of Patients

Marcelo A. Holanda^{1,2,3}

RESUMO

A exacerbação da DPOC é causa frequente de admissão em UTI e de necessidade de ventilação mecânica. Critérios para o diagnóstico da insuficiência respiratória devem ser prontamente avaliados. O uso de oxigenoterapia é imperativo à admissão. Se possível, a ventilação não invasiva deve ser o suporte ventilatório de primeira escolha; no contrário, deve-se considerar a intubação orotraqueal. A estratégia ventilatória mecânica deve priorizar a reversão da hiperinsuflação dinâmica. A fase de transição para o desmame requer uso judicioso da *pressure support ventilation* e, novamente, o emprego da ventilação não invasiva em casos com desmame difícil e hipercapnia persistente. Em paralelo, recomenda-se o uso liberal de broncodilatadores por via inalatória, administração de corticosteroides sistêmicos e antibioticoterapia de amplo espectro. Nos casos de falha de desmame, uma abordagem multifatorial é obrigatória com a investigação e o tratamento da doença de base e de múltiplas comorbidades. O prognóstico é reservado e o acompanhamento sequencial por especialista é recomendado ante a alta taxa de recidivas do quadro.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Insuficiência respiratória; Respiração artificial; Unidades de terapia intensiva.

ABSTRACT

Exacerbations of COPD constitute a common cause of ICU admission and of a need of mechanical ventilation. Criteria for the diagnosis of acute respiratory failure should be promptly evaluated in the emergency room. The use of oxygen is imperative at admission. If not contra-indicated, noninvasive ventilation should be the ventilatory support strategy of first choice; otherwise, endotracheal intubation should be considered. The mechanical ventilation strategy should prioritize the reversal of dynamic hyperinflation. The transition to weaning requires judicious use of pressure support ventilation and, again, the use of noninvasive ventilation in difficult-to-wean patients with persistent hypercapnia. In parallel, pharmacological interventions, such as the liberal use of inhaled bronchodilators, systemic corticosteroids, and broad-spectrum antibiotics, are recommended. In cases of failure-to-wean, a multifactorial approach is required in order to assess and treat the underlying disease and multiple comorbidities. The prognosis is poor, and sequential follow up by a specialist is recommended because of the high rate of recurrence of this condition.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Respiratory insufficiency; Artificial respiration; Intensive care units.

1. Disciplina de Terapia Intensiva e Pneumologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

2. UTI Respiratória, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.

3. Criador e desenvolvedor da plataforma xlung (www.xlung.net) para ensino da ventilação mecânica.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marcelo Alcantara Holanda. Rua Coronel Jucá 700/30, Meireles, CEP: 60170-320, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel: 55 85 9973-0714. E-mail: marceloalcantara2@gmail.com.

INTRUDUÇÃO

A história natural da DPOC cursa com exacerbações (em torno de 2-3 episódios ao ano por paciente). Um em cada 5 episódios implica em internação hospitalar (1,2). Nos casos de maior gravidade, se instala insuficiência respiratória com indicação de suporte ventilatório, invasivo ou não invasivo, e admissão em UTI. Quanto ao prognóstico, cerca de três quartos dos pacientes que necessitam de intubação orotraqueal (IOT) sobrevivem, e aproximadamente metade continua viva dois anos após a alta hospitalar (3). Uma coorte de 231 pacientes no Brasil revelou uma mortalidade hospitalar de 37,7% e uma mortalidade extra-hospitalar de 30,3%, além de um importante comprometimento da qualidade de vida após a alta (4).

FISIOPATOLOGIA

O agravamento da hiperinsuflação pulmonar dinâmica, com aprisionamento aéreo, consiste no principal fenômeno fisiopatológico na exacerbação da DPOC. O mecanismo envolvido é o aumento da obstrução ao fluxo aéreo (causada por inflamação, hipersecreção brônquica e broncoespasmo), acompanhado de redução da retração elástica pulmonar. Ocorre um prolongamento da constante de tempo expiratória ao mesmo tempo em que se eleva a frequência respiratória como resposta ao aumento da demanda ventilatória, encurtando-se o tempo para expiração. A hiperinsuflação dinâmica gera ou aumenta a auto *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) ou PEEP intrínseca, impondo uma carga adicional de trabalho à musculatura inspiratória. A hiperinsuflação também compromete o desempenho muscular respiratório, modificando a conformação geométrica das fibras musculares do diafragma, reduzindo a sua curvatura e sua capacidade de gerar tensão. Nos pacientes com doença avançada, pode haver uma diminuição direta da força muscular global pelo uso crônico de corticosteroides e desnutrição. Em alguns casos, verifica-se diminuição da resposta do comando neural (*drive*) no centro respiratório à hipóxia e à hipercapnia, essas decorrentes do desequilíbrio ventilação-perfusão e de hipoventilação alveolar, o que agrava a acidose respiratória e a hipoxemia arterial com dessaturação da hemoglobina (2,5).

MEDIDAS TERAPÊUTICAS NA UTI

Indicações e manejo da ventilação mecânica na UTI

O suporte ventilatório mecânico na DPOC está indicado nas exacerbações com hipoventilação alveolar e acidemia ($\text{pH} < 7,34$ com $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) e naquelas com hipoxemia grave não corrigida pela oferta de oxigênio suplementar ($\text{PaO}_2 < 60-65$ mmHg com $\text{SaO}_2 < 90\%$). Esse suporte deve ser administrado de imediato ainda na emergência através de cateter nasal tipo óculos ou, de modo mais preciso, por máscara de Venturi (1). São sinais clínicos de gravidade da

exacerbação: taquidispneia ($f > 25-30$ ciclos/min), uso de musculatura acessória da respiração, tiragem intercostal e do gradil costal (sinal de Hoover), cianose (ou, preferencialmente, $\text{SpO}_2 < 88-90\%$), instabilidade hemodinâmica, sinais de insuficiência cardíaca direita e alterações do nível de consciência (1). Deve-se coletar gasometria arterial para uma avaliação mais completa da troca gasosa pulmonar. Nos casos com insuficiência respiratória com indicação de ventilação mecânica, recomenda-se a transferência do paciente para a UTI (1).

Ventilação não invasiva

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) é o suporte ventilatório de escolha na exacerbação da DPOC desde que o paciente preencha os critérios de indicação, observadas as contraindicações, como mostrados nos Quadros 1 e 2 (6).

Quadro 1 - Condições necessárias para se iniciar a ventilação não invasiva na insuficiência respiratória aguda na DPOC.

<p>Bom nível de consciência (Escala de Coma de Glasgow > 9), cooperação com o procedimento</p> <p>Estabilidade hemodinâmica</p> <p>Ausência de arritmias ou isquemia cardíaca em evolução</p> <p>Tosse eficaz, capaz de eliminar secreções brônquicas</p> <p>Se hipercapnia presente, não deve ser muito grave (pH de 7,20-7,32 e PaCO_2 de 50-90 mmHg)</p> <p>Condição clínica aguda, preferencialmente reversível</p>

Quadro 2 - Contraindicações para se iniciar a ventilação não invasiva na insuficiência respiratória aguda na DPOC.

<p>Parada cardiorrespiratória iminente</p> <p>Instabilidade cardiovascular (choque, isquemia miocárdica necessitando intervenção e arritmias não controladas)</p> <p>Falência de dois ou mais órgãos</p> <p>Coma (Escala de Coma de Glasgow ≤ 8)^a, desorientação e/ou agitação psicomotora intensas</p> <p>Incapacidade em proteger as vias aéreas de aspiração</p> <p>Hemorragia digestiva alta</p> <p>Excesso de secreção brônquica</p> <p>Traumas ou alterações na face</p> <p>Pneumotórax não drenado</p> <p>Abdome agudo</p> <p>Cirurgia recente de vias aéreas superiores</p> <p>Recusa do paciente em aceitar o procedimento</p> <p>Tentativa prévia com a ventilação não invasiva sem sucesso</p>
--

^aAlguns autores consideram pacientes em narcose por hipercapnia leve candidatos a uma tentativa com ventilação não invasiva antes de se proceder à intubação traqueal.

O uso da VNI melhora a troca gasosa, diminui a necessidade de IOT e suas complicações, diminui o tempo de permanência hospitalar e reduz a mortalidade (6-11).

Alguns detalhes técnicos são decisivos para se obter sucesso com a VNI. Vários tipos e tamanhos de interfaces devem estar disponíveis ante a diversidade de biotipos, efeitos adversos e desconfortos relacionados a cada tipo de máscara e de rosto em particular. Deve-se escolher a que o paciente melhor se adapta quanto ao conforto, escape aéreo e eficiência. O uso de máscara oronasal ou facial total deve ser a primeira opção nos pacientes com respiração bucal (12-14). Recomenda-se iniciar com dois níveis de pressão utilizando-se ventiladores pulmonares mecânicos de UTI no modo *pressure support ventilation* (PSV) ou máquinas com geradores de fluxo por turbina no modo *bilevel positive air pressure*. É importante verificar a compatibilidade da interface ou máscara e o tipo de ventilador escolhido, bem como o modo de ajuste da FIO₂ em cada caso. Nos ventiladores de UTI, a função VNI, se disponível, deve ser acionada por compensar melhor o escape aéreo, fenômeno universalmente presente nesse tipo de suporte ventilatório e que se associa a episódios de assincronia paciente-ventilador, desconforto, intolerância e falha do procedimento (15,16). A PEEP ou *expiratory positive airway pressure* deve ser ajustada em níveis de 4-7 cmH₂O ante o risco de piora da hiperinsuflação pulmonar quando valores mais elevados, próximos de 10 cmH₂O, são utilizados (17). O nível de pressão inspiratória aplicada acima da PEEP ou o equivalente a pressão de suporte deve ser titulado individualmente buscando-se um volume corrente > 7 mL/kg e que reduza a f e a dispneia. Outros detalhes técnicos devem ser observados, havendo diversas revisões sobre o tema (6,15).

Ventilação mecânica invasiva

Muito embora a VNI seja o suporte ventilatório de escolha, sua utilização somente é possível em um número limitado de pacientes. Nos casos graves, com contraindicação para VNI ou quando essa falha, a IOT se impõe (2). O Quadro 3 apresenta as estratégias recomendadas na fase inicial do suporte ventilatório mecânico invasivo com metas terapêuticas para a mecânica pulmonar e a troca gasosa.

A recomendação para repouso muscular respiratório leva em conta que pacientes em exacerbação de DPOC encontram-se em franca fadiga muscular por ocasião da IOT (2). O tempo de 24 h recomendado baseia-se em estudos que demonstraram ser esse o intervalo mínimo necessário para a reversão da mesma (18). O controle ventilatório total permite também a adoção de estratégias ventilatórias “não fisiológicas”, como a hipoventilação controlada com hipercapnia permissiva. Não raro, pacientes com DPOC apresentam cardiopatias associadas, de modo que a supressão do

esforço muscular pode trazer vantagens do ponto de vista hemodinâmico, otimizando a relação entre transporte, consumo e extração de oxigênio (2).

Quadro 3 - Objetivos e estratégias ventilatórias logo após a intubação traqueal na exacerbação da DPOC.

Objetivos	Estratégias ventilatórias
Promover repouso muscular e reverter fadiga dos músculos respiratórios	Modo A/C (VCV ou PCV), sedação e analgesia visando conforto e predomínio de ciclos controlados nas primeiras 24 h
Minimizar a hiperinsuflação pulmonar	Uso de baixos volumes minuto, com volume corrente de 7-9 mL/kg, FR < 10-14 ciclos/min e tempo expiratório > 4-7 s. Uso de baixas PEEP (4-6 cmH ₂ O), manter auto-PEEP < 10 cmH ₂ O e pressão de pausa < 30 cmH ₂ O
Melhorar a troca gasosa, em especial, garantir a ventilação alveolar e corrigir a acidose respiratória	Adotar hipercapnia permissiva, se necessária, para evitar a hiperinsuflação, tolerar níveis de PaCO ₂ supranormais desde que pH > 7,20 na ausência de contraindicações. ^a Usar a menor FiO ₂ possível para se atingir uma PaO ₂ de 60-80 mmHg e SaO ₂ > 90%. Evitar hiperóxia.
Facilitar a resolução da obstrução ao fluxo aéreo	Otimizar a administração inalatória de broncodilatadores e a aspiração de secreções traqueobrônquicas

A/C: *assistido/controlado*; VCV: *volume-controlled ventilation*; PCV: *pressure-controlled ventilation*; e PEEP: *positive end-expiratory pressure*.

^aContraindicações para hipercapnia permissiva: arritmias graves, hipertensão intracraniana e insuficiência coronariana aguda.

Todo o cuidado deve ser tomado visando à minimização da hiperinsuflação pulmonar e suas complicações (hipotensão, redução do débito cardíaco, barotrauma e aumento do trabalho respiratório). A hipercapnia permissiva é a principal estratégia ventilatória a ser utilizada com redução do volume minuto, ou seja, baixos volumes correntes e f. Tentativas para normalização da PaCO₂ (valores < 45 mmHg) podem resultar em alcalose sanguínea, com seus efeitos negativos sobre a oferta tissular de oxigênio, depressão do sistema nervoso central, com potencial redução do fluxo sanguíneo para o encéfalo, e hipotensão (2,19).

Taxas elevadas de FIO₂ podem acentuar o desequilíbrio ventilação alveolar-perfusão e agravar a hipercapnia e a acidose respiratória por induzir um aumento da relação entre o espaço morto e o volume corrente (20). Em geral, não há necessidade de elevada FIO₂ para a reversão da hipoxemia, excetuando-se os quadros clínicos com doença parenquimatosa que geram efeito *shunt*, tais como pneumonia ou edema pulmonar (2).

Com relação à monitorização da mecânica respiratória, devem ser medidos na rotina o pico de pressão na via aérea, a pressão de platô, a resistência de vias aéreas e a auto-PEEP. Os valores de pico de pressão

não devem ser levados em conta isoladamente para mudanças na estratégia ventilatória, pois não se correlacionam com a pressão alveolar em pacientes com resistência elevada de vias aéreas. Por outro lado, picos de pressão superiores a 45 cmH₂O sinalizam problemas potencialmente graves e requerem uma rápida avaliação. A pressão de pausa ou de platô inspiratório correlaciona-se com o grau de hiperinsuflação. Recomenda-se sua limitação a valores inferiores a 30 cmH₂O. A resistência de vias aéreas pode ser estimada dividindo-se a diferença entre a pressão de pico e a pressão de platô pelo fluxo inspiratório quando constante (onda quadrada). Os valores encontrados podem orientar a terapêutica broncodilatadora. No modo *pressure-controlled ventilation*, devem ser monitorados a ventilação minuto e o volume corrente expirado (21). A auto-PEEP pode ser medida pela técnica da pausa expiratória, como ilustrado na Figura 1 (22).

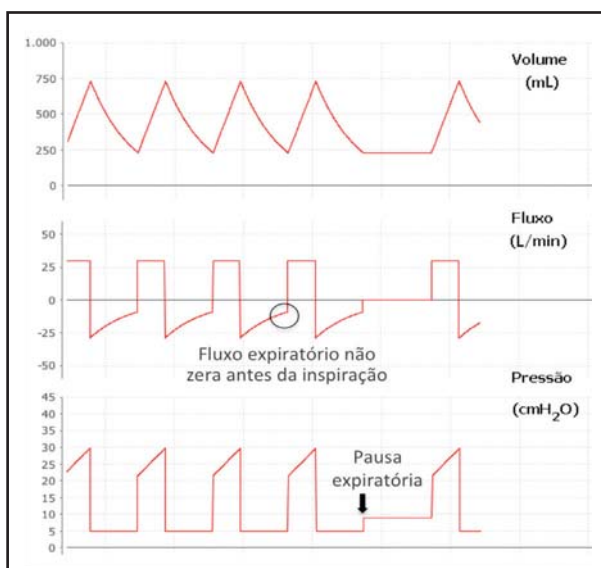


Figura 1 - Identificação e mensuração da *auto positive end-expiratory pressure* (PEEP) ou PEEP intrínseca (PEEPi) durante a ventilação controlada em um paciente com DPOC. O fluxo expiratório não retorna a linha de base (não zero) antes do disparo da inspiração, acarretando hiperinsuflação dinâmica. Através de uma pausa expiratória, a válvula expiratória é fechada no instante final da expiração, equalizando a pressão alveolar à pressão proximal do circuito do ventilador, o que possibilita a determinação da auto-PEEP. A presença da PEEPi faz com que a PEEP total aplicada ao paciente seja de 10 cmH₂O e não apenas de 5 cmH₂O. Notar que o volume corrente encontra-se com seu valor de base acima de zero, indicando aprisionamento aéreo acima da capacidade residual funcional. Curvas geradas no simulador virtual de ventilação mecânica xlung (22).

O uso de PEEP em valores próximos aos da PEEP intrínseca parece reduzir o trabalho respiratório sem causar aumento substancial da hiperinsuflação nos ciclos disparados pelo paciente (23,24).

Na fase de transição para o desmame, é imprescindível otimizar a interação paciente-ventilador visando evitar a atrofia e o descondicionamento muscular respiratório e, ao mesmo tempo, prevenir o desenvolvimento de fadiga. O modo PSV é o mais usado. O nível

de pressão de suporte deve corresponder àquele suficiente para manter a f em 20-25 ciclos/min. Altos níveis podem comprometer a interação paciente-ventilador, induzindo hiperinsuflação e esforços musculares incapazes de disparar o ventilador. O ajuste do critério de ciclagem da PSV pode evitar essa interação adversa. Recomenda-se a elevação do limiar de ciclagem de 25%, que é o parâmetro usual, para 35-45% do pico de fluxo (25).

O desmame pode ser prolongado a depender da gravidade da doença de base, chegando a corresponder a mais de 40% do tempo total em ventilação mecânica. Para os pacientes que não conseguem ser liberados do ventilador, mesmo após uma semana de tentativas, recomenda-se uma abordagem global do paciente. Devem ser avaliados aspectos psicológicos, emocionais, endócrinos e nutricionais. Depressão, ansiedade, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca ou doença coronariana são situações comuns nesse cenário que devem ser investigadas e tratadas (26). A traqueostomia se impõe na ventilação mecânica prolongada e pode se associar a maior conforto, facilitando o cuidado geral com o paciente. Técnicas de mobilização ativa, como sentar o paciente fora do leito ou mesmo estimulá-lo a ficar em pé e caminhar, têm sido descritas. Finalmente, o uso da VNI pode ser considerado no processo de facilitação da extubação e desmame ou mesmo como uma medida profilática para a falência após a extubação (8,27).

Terapia farmacológica

As drogas recomendadas no tratamento da exacerbação da DPOC podem ser classificadas em três grupos: broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos (1). Outros medicamentos são utilizados como terapia coadjuvante, como heparina em doses profiláticas para trombose venosa profunda e ranitidina ou omeprazol para a prevenção de hemorragia digestiva alta por úlceras de estresse. A depender das comorbidades apresentadas pelos pacientes, outros medicamentos são associados.

Broncodilatadores

O emprego de β 2-agonistas de curta ação associados a anticolinérgicos por via inalatória são as drogas de escolha visando a reversão rápida da limitação ao fluxo aéreo, sobretudo do broncoespasmo. No paciente em respiração espontânea com dificuldades para realizar a manobra de inspiração máxima a partir do volume residual seguido de pausa, recomenda-se o uso de aerossol por nebulização com fluxo de ar comprimido em torno de 6-8 L/min, devendo-se evitar uso de oxigênio para esse fim. Nos pacientes sob ventilação mecânica invasiva ou VNI, podem ser empregados tanto o inalador pressurizado com adaptadores especiais para o acoplamento dos dispositivos com spray no circuito, quanto sistemas de nebulização. Doses liberadas devem

ser empregas e repetidas até que a resistência de vias aéreas se reduza a valores inferiores a $20 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. O Quadro 4 resume os procedimentos recomendados para a aplicação de medicamentos por via inalatória durante o suporte ventilatório (28). O uso de xantinas por via endovenosa deve ser reservado para os casos refratários, devendo ser feita em bomba de infusão em doses precisas ante o risco elevado de toxicidade.

Quadro 4 - Técnicas para otimização da terapia inalatória durante a ventilação mecânica invasiva.

Tipo de terapia inalatória	Procedimentos
Para todos os tipos de terapia inalatória	Aspirar secreções das vias aéreas antes da aplicação. Posicionar o dispositivo a 30-40 cm na alça inspiratória. Remover trocador de calor e umidade. Ajustar volume corrente > 500 mL. Após o procedimento, remover o dispositivo; monitorizar e documentar a resposta clínica e funcional e reconectar o trocador de calor e umidade
Dispositivo com spray ou inalador pressurizado	Agitar e aquecer o inalador pressurizado à temperatura das mãos; coordenar o disparo do inalador com o início do fluxo inspiratório; proporcionar pequena pausa no final da inspiração (0,3-0,5 s); esperar 15 s entre os disparos; utilizar como doses máximas de 6-12 jatos.
Aerossol por nebulização com fluxo externo	Colocar a droga no nebulizador para completar o volume de 4-6 mL com solução fisiológica 0,9%; liberar o fluxo do nebulizador de 6-8 L/min; e ajustar o limite de pressão e volume para compensar o fluxo adicional.

O emprego da terapia inalatória durante a VNI obedece a princípios similares, sendo importante minimizar o escape aéreo ao redor da interface e posicionar o dispositivo próximo da máscara e não da saída de gás do ventilador (29).

Corticosteroides

O uso de corticosteroides sistêmicos melhora a função pulmonar e a hipoxemia arterial, assim como reduz o risco de recidiva precoce e o tempo de internação hospitalar (1). Nos pacientes que requerem suporte ventilatório, esses reduzem o tempo total de ventilação mecânica e a taxa de falência de VNI. Tais efeitos não parecem ser contrabalançados por eventos adversos, notadamente a hiperglicemia e a fraqueza muscular. Há vários regimes de doses, como, por exemplo, metilprednisolona i.v. 0,5 mg/kg a cada 6 h durante 3 dias; seguido pela mesma dose a cada 12 horas por 4 dias; metilprednisolona i.v. 0,5 mg/kg por mais 3 dias; e terapia via oral com 20 mg/dia de prednisona por mais 4-5 dias (30). O uso de corticoide inalatório nessa fase de tratamento ainda carece de maiores evidências.

Antibióticos

A antibioticoterapia é obrigatória em pacientes com indicação de suporte ventilatório mecânico. A duração do tratamento deve ser de 5-10 dias. Nos pacientes intubados, devem ser realizadas culturas de aspirado traqueal ou de lavado broncoalveolar, uma vez que há um maior risco de contaminação por bactérias gram negativas (por exemplo, *Pseudomonas* spp.) ou agentes patogênicos resistentes, que não são sensíveis aos antibióticos habitualmente utilizados (1).

REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012.
- Jezler S; Holanda, MA.; Jose A; Franca S. Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J. Bras. Pneumol*. 2007, 33, suppl.2, 111-118.
- Raurich JM, Perez J, Ibanez J, Roig S, Batle S. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(7):295-300.
- Teixeira C, Cabral CR, Hass JS, Oliveira RP, Vargas MAO, Freitas APR. Exacerbação aguda da DPOC: mortalidade e estado funcional dois anos após a alta da UTI. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(3):334-340.
- Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(1):70-76.
- Schettino GP, Reis MA, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *J Bras Pneumol*. 2007; 33 Suppl 2S:S92-105.
- Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogianni SJ, Mehta S, et al. Clinical practice guideline for the use of noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183(3):195-214.
- McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(8):1-102.
- 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;333:817-822.
- 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; 355:1931-1935.
- Barbe R, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agustí AGN. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9:1240-1245.
- Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal

- masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol* 2009; 35(2):164-173.
13. Girault C, Briel A, Benichou J, Hellot MF, Dachraoui F, Tamion F, Bonmarchand G. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2009; 37(1):124-31.
 14. Ozsancak A, Sidhom SS, Liesching TN, Howard W, Hill NS. Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Chest* 139(5): 1034-1041, 2011.
 15. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*; 374: 250–59, 2009.
 16. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux; L, Jolliet P, Thille AW et al. Patient-Ventilator Asynchrony During Noninvasive Ventilation. A Bench and Clinical Study *Chest* 2012; 142(2):367–376.
 17. Holanda MA, Fortaleza SCB, Alves-de-Almeida M, Winkeler GFP, Reis RC, Felix JH, Lima JWO, Pereira EDB. Continuous positive airway pressure effects on regional lung aeration in patients with COPD: a high-resolution CT scan study. *Chest* 2010; 138: 305-314.
 18. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol*. 1995;79(2):539-546.
 19. Cannizzaro G, Garbin L, Clivati A, Pesce LI. 20. Correction of hypoxia and hypercapnia in COPD patients: effects on cerebrovascular flow. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52(1):9-12.
 20. Abdo WF, Heunks LMA: Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Critical Care* 2012; 16:323.
 21. Blanch L, Bernabe F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2005;50(1):110-23.
 22. Xlung.net, simulador virtual de ventilação mecânica. Disponível em: <http://www.xlung.net>. Acessado em 19/12/2012.
 23. Georgopoulos D, Giannouli E, Patakas D. Effects of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med*. 1993;19(4):197-203.
 24. Caramez MP, Borges JB, Tucci MR, Okamoto VN, Carvalho CR, Kacmarek RM, et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1519-1528.
 25. Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Jolliet P. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(10):1283-1289.
 26. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29(5):1033-1056.
 27. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:164–170.
 28. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):45-60.
 29. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012 Apr;25(2):63-78.
 30. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011 28;171(21):1939-46.

Artigo original

Tratamento Endoscópico do Enfisema: uma Atualização

Bronchoscopic Treatment of Emphysema: an Update

Hugo G. Oliveira^{1,2}, Silvia M. Oliveira², Amarilio V. Macedo Neto^{1,2}

RESUMO

O objetivo desta revisão foi apresentar uma atualização das alternativas endoscópicas utilizadas no tratamento do enfisema pulmonar.

Os mecanismos bloqueadores de fluxo (válvulas) permanecem como os únicos dispositivos aprovados para uso clínico no tratamento do enfisema pulmonar na América do Sul. A válvula endobrônquica Zephyr® representa o método broncoscópico para o tratamento do enfisema mais bem estudado até o momento, e seu uso clínico está autorizado em diversos países da Europa, Ásia e América do Sul. A válvula IBV® obteve aprovação para uso no tratamento de fuga aérea prolongada nos EUA. Os critérios mais frequentemente analisados na indicação de tratamento endoscópico, além dos aspectos clínicos, incluem o aprisionamento dinâmico, a heterogeneidade e a ventilação colateral, em especial, a passagem de ar através das cissuras interlobares. Atualmente, há *softwares* que permitem a medida precisa da heterogeneidade e da integridade da cissura.

Os resultados obtidos em diversas séries de casos e alguns ensaios randomizados têm trazido nova luz ao entendimento da fisiopatologia dessa doença. No entanto, ainda há necessidade de mais estudos randomizados utilizando o conhecimento adquirido até o momento.

Descritores: Endoscopia; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema.

ABSTRACT

The objective of this review is to present an update on endoscopic alternatives for the treatment of emphysema.

One-way endobronchial valves continue to be the only devices approved for clinical use in the treatment of emphysema in South America. The use of the Zephyr® endobronchial valve is currently the most widely studied bronchoscopic method for treatment of emphysema and has been approved for clinical use in several countries in Europe, Asia, and South America. Another valve, the IBV® valve, has been approved for use in the treatment of persistent air leaks in the United States. In addition to clinical features, the criteria most often analyzed for indicating endoscopic treatment are dynamic hyperinflation, heterogeneity, and collateral ventilation, especially the passage of air through the interlobar fissures. Currently, there is software capable of accurately measuring heterogeneity and fissure integrity.

The results obtained in various case series and certain randomized trials have shed new light on the pathophysiology of emphysema. However, additional randomized trials using the knowledge gained thus far are warranted in order to further evaluate this procedure.

Keywords: Endoscopy; Pulmonary disease, chronic obstructive; Emphysema.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Hugo Goulart de Oliveira. Rua Ramiro Barcelos, 910, sala 203, CEP: 90035-001, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel/fax: 55 51 3085-7470. E-mail: hugo@hugooliveira.org.

INTRUDUÇÃO

A DPOC é atualmente o problema respiratório mais importante de amplitude mundial, e seu impacto e prevalência devem crescer ainda mais nos próximos anos (1). Diferentemente de outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, como a bronquite e a asma, que afetam principalmente as vias aéreas (2), o enfisema decorre da destruição irreversível do tecido alveolar, conforme descrição apresentada em 2011 em uma publicação neste periódico (3).

A hiperinsuflação é a característica cardinal do enfisema pulmonar e o fator determinante da obstrução ao fluxo aéreo, limitação ao exercício e dispneia (4,5). De modo geral, há grande aumento do esforço respiratório (2) e marcante perda de qualidade de vida nos pacientes afetados.

A percepção de um descompasso entre o tamanho da caixa torácica e o volume do pulmão no enfisema não é nova. Ao longo das últimas décadas, diversos procedimentos foram propostos na tentativa de contribuir para a melhoria funcional do paciente com enfisema, como costoverectomia, cirurgia redutora de volume pulmonar e transplante de pulmão (3). A bulectomia, que consiste na ressecção de bolhas do enfisema para permitir a reexpansão de tecido adjacente funcional, ainda desempenha um papel importante no tratamento do enfisema (6).

Desde 2001, muitas técnicas de aplicação broncoscópica têm sido testadas e os resultados mostram-se promissores. A seguir, apresentamos uma atualização acerca do conhecimento disponível quanto ao uso da técnica endoscópica para o tratamento do enfisema pulmonar.

TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

AeriSeal® System

O sistema AeriSeal® é comercializado pela Aeris Therapeutics (Woburn, MA, EUA; www.aerist.com). É um método irreversível, que causa uma redução biológica de volume pulmonar mediante a aplicação de líquido e espuma depositados via broncoscópio flexível, promovendo um processo inflamatório com destruição do epitélio, inflamação dos espaços alveolares, obstrução das vias aéreas, atelectasia absorptiva e consequente remodelamento. Com a cicatrização, ocorre a redução do volume pulmonar em 6-8 semanas (7).

Estudado há mais de 10 anos, com diversas séries de casos publicadas, o método tem aprovação para uso clínico na Europa (*CE Mark*) e encontra-se em avaliação em um ensaio clínico randomizado americano e europeu, conhecido como *Aspire Clinical Study* (<http://www.aspireclinicalstudy.com>).

Zephyr® endobronchial valve

A válvula endobrônquica Zephyr® é comercializada pela PulmonX (Redwood City, CA, EUA; <http://www.pulmonx.com/en/home2>) e, mais recentemente, também em Neuchâtel, Suíça (Figura 1).

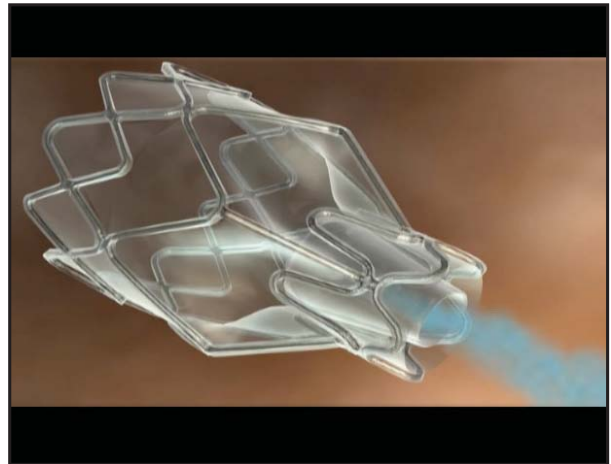


Figura 1 - Válvula Zephyr® (PulmonX, Redwood City, CA, EUA).

A válvula endobrônquica Zephyr consiste em uma base de nitinol (níquel-titânio) autoexpansível. Uma membrana de silicone recobre o nitinol e oclui a porção mais proximal, criando uma estrutura em forma de válvula com um fluxo unidirecional em forma de "bico de pato". É aplicada nos brônquios segmentares por um sistema de entrega utilizando-se um broncoscópio flexível com um canal de 2,8 mm ou maior. A possibilidade de remoção da válvula mesmo após vários anos faz com que seja distinguida pela sua reversibilidade. Atualmente, existem dois tamanhos que permitem ocluir brônquios com diâmetros de 4,0-8,5 mm.

Com inúmeras publicações desde 2001 e dois ensaios randomizados (VENT EUA e Europeu), as válvulas Zephyr representam o método broncoscópico para o tratamento do enfisema mais bem estudado até o momento e estão autorizadas para seu uso clínico na Europa (*CE Mark*), Arábia Saudita, Argentina (em 2013), Austrália, Brasil, China, Colômbia, Coreia do Sul, Dinamarca, Emirados Árabes Unidos, Finlândia, Hong Kong, Irlanda, Israel, Malásia, Nova Zelândia, Noruega, República Checa, Singapura, Tailândia e Turquia.

No Brasil, nosso grupo participou de um estudo fase II iniciado em junho de 2002, e, desde agosto de 2008, a válvula Zephyr encontra-se devidamente registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Também foi desenvolvido um equipamento que utiliza um cateter específico para a avaliação da ventilação colateral (Chartis System; PulmonX). Recentemente, foi publicada uma série de 60 casos tratados com exclusão lobar (procedimento no qual todos os segmentos do lobo alvo são ocluídos por válvulas) e avaliados previamente com o sistema Chartis (Figura 2), apresentando resultados favoráveis em relação ao uso desse sistema (8). Em agosto de 2012, a PulmonX obteve a aprovação para um novo ensaio randomizado incorporando o sistema Chartis.

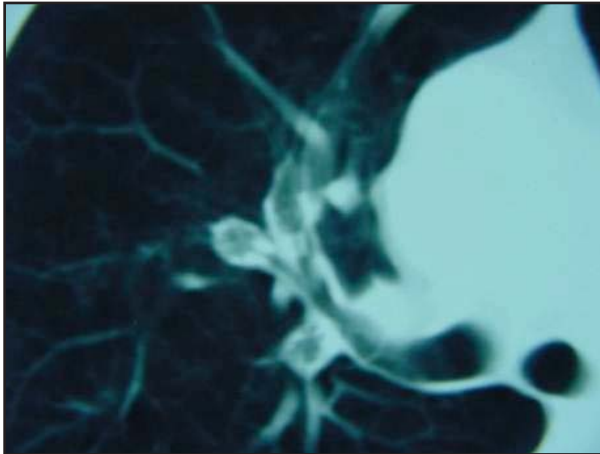


Figura 2 - Corte axial de TC mostrando três válvulas isolando o lobo superior direito.

IBV valve system

O IBV *valve system* é comercializado pela Spiration, adquirida pela Olympus Corporation (Tóquio, Japão) em julho de 2010.

O sistema é composto por uma estrutura auto-expansível de nitinol com âncoras distais que fixam a válvula no local de implante. Proximalmente, há uma membrana de poliuretano que sela a via aérea em sentido unidirecional. Uma haste em posição central possibilita o reposicionamento ou mesmo a remoção da válvula. Existem três modelos que permitem tratar brônquios com diâmetros de 4-9 mm. Os dados disponíveis são limitados a um estudo piloto com 98 pacientes tratados bilateralmente e um ensaio randomizado controlado com 73 pacientes (9,10). A empresa obteve aprovação para o uso dos dispositivos no tratamento de fuga aérea prolongada nos EUA.

InterVapor™ System

O sistema InterVapor™ (Figura 3) é comercializado pela UpTake Medical (Tustin, CA, EUA; <http://www.uptakemedical.com>).

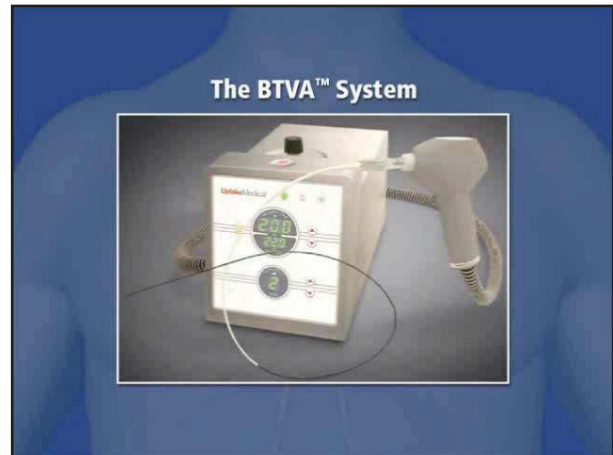
Ele consiste na aplicação de uma dose controlada de vapor a 100°C em segmentos alvo do pulmão utilizando um cateter com balão inserido no canal de um broncoscópio flexível. A dose de calor é calculada com base na quantidade (em gramas) de tecido pulmonar a partir de um programa de imagem obtido em TC do tórax. Após um período de resposta inflamatória, é possível esperar uma fase cicatricial com consequente redução de volume pulmonar.

RePneu® Lung Volume Reduction Coil (LVRC™)

O produto LVRC™ (Figura 4) é comercializado pela PneumRx Inc. (Mountain View, CA, EUA; <http://www.pneumrx.com>).

Espirais de nitinol com 10-20 cm de comprimento são implantados na via aérea. Esses espirais são moldados em um aplicador que passa pelo canal de um broncoscópio flexível e são aplicados em pacientes sob se-

dação profunda e intubados com controle radioscópico. Depois de implantados, é removida a capa que os mantém em posição retificada, fazendo com que os espirais assumam a sua forma original e promovam a retração do parênquima pulmonar. Usualmente são aplicados até 10 dispositivos em cada lado. A aplicação clínica é destinada a pacientes com enfisema homogêneo ou heterogêneo, e a presença de ventilação colateral não afeta o seu funcionamento. A redução máxima do volume pulmonar acontece entre 2 e 4 semanas.



BTVA: bronchoscopic thermal vapor ablation.

Figura 3 - InterVapor™ (UpTake Medical, Tustin, CA, EUA).

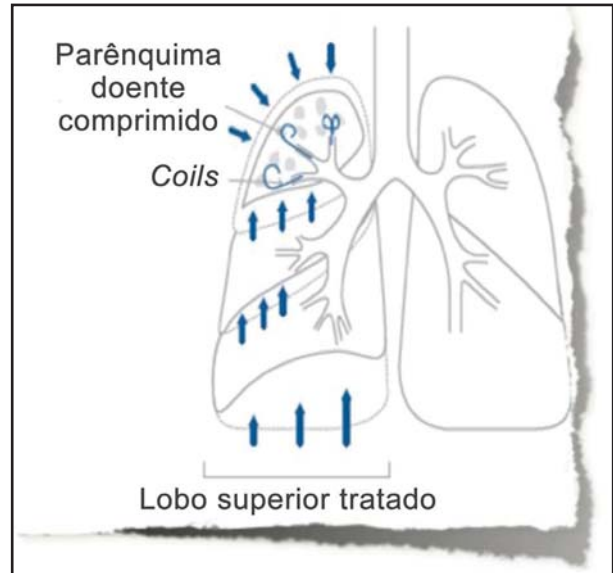


Figura 4 - Mecanismo de tratamento com coil.

Aprovado para comercialização na Europa (CE Mark), recentemente obteve aprovação para um ensaio randomizado americano, denominado estudo RE-NEW (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01608490).

CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DE PACIENTES

Avaliação clínica

Inicialmente, deve-se definir qual o real mecanismo de limitação apresentado pelo paciente. Nes-

se sentido, é importante o uso racional dos métodos diagnósticos disponíveis para a definição do aprisionamento de ar como o responsável pela limitação física e dispneia. A DPOC, sendo uma doença sistêmica, encontra-se geralmente associada a outras doenças que determinam sintomas comuns, como estenose de via aérea, hipertensão arterial pulmonar, colapso/malácia de via aérea, insuficiência cardíaca e asma, entre outros fatores limitantes. Na avaliação inicial, também é fundamental assegurar que o paciente esteja efetivamente recebendo o tratamento padrão conforme os consensos atuais. Entre as características que favorecem o tratamento endoscópico estão pacientes com menor doença inflamatória de via aérea (menor produção de escarro, pouco exacerbador e sem muitos episódios de infecção respiratória). A hiper-reatividade brônquica está associada à maior frequência de exacerbações após o implante de válvulas endobrônquicas.

Crítérios de indicação da redução de volume pulmonar Inclusão

- Diagnóstico de enfisema pulmonar com dispneia para tarefas usuais.
- Exames de função pulmonar:
 - Capacidade pulmonar total > 100% do previsto
 - Volume residual > 150% do previsto
 - VEF₁ < 45%
- Consentimento esclarecido assinado (por tratar-se de um procedimento ainda em avaliação). Sugerimos oferecer ao paciente um documento elaborado pelo *National Institute for Clinical Excellence* para o esclarecimento da população leiga e de pacientes (11,12).

Contraindicação relativa

- Infecções respiratórias recorrentes com > 1 interação no último ano
- Hipersecreção com produção de > 20 mL de escarro diário
- Cardiopatia isquêmica instável
- Arritmias
- Doença sistêmica ou neoplasia com prognóstico de sobrevida < 3 anos

Contraindicação absoluta

- Profissional sem experiência ou não treinado em procedimento broncoscópico
- Bronquiectasias difusas

A idade avançada não é contraindicação. Nosso grupo já implantou válvulas em um paciente com 88 anos, sem intercorrências.

A deficiência de alfa-1 antitripsina era considerada uma contraindicação, mas após resultados com vários tratamentos nessa população, esses pacientes foram incluídos. Foi recentemente alterada a bula das válvulas Zephyr para a inclusão dessa indicação no mercado europeu (*CE Mark*).

Fumantes ativos não devem ser incluídos em protocolos de pesquisa.

É recomendável que todos os tratamentos sejam realizados sob um protocolo aprovado pelos comitês de ética em pesquisa dos hospitais.

Heterogeneidade

A redução de volume pulmonar repousa na lógica de selecionar áreas alvo mais danificadas, mantendo funcionantes as áreas menos atingidas pela doença. Essa diferença de distribuição do enfisema no pulmão é chamada de heterogeneidade, podendo ser classificada entre lobos ou mesmo segmentos.

Um estudo demonstrou que pacientes com enfisema heterogêneo predominantemente em lobos superiores e baixa carga de exercício apresentavam desempenho melhor que o do grupo controle. Naquele estudo, foi utilizada uma avaliação subjetiva de enfisema, categorizada em cinco escalas (13).

O avanço da computação gráfica e dos métodos de imagem possibilitou uma medida muito mais exata da intensidade do enfisema, utilizando a densidade média do parênquima pulmonar em unidades Hounsfield (UH). A tendência atual é considerar o parênquima pulmonar com densidade < -950 UH inútil do ponto de vista funcional para hematose. Uma das maneiras de medir a heterogeneidade (utilizada pelo nosso grupo) é calcular a diferença em pontos percentuais entre o parênquima a ser tratado (excluído funcionalmente) e o parênquima restante do pulmão homolateral (Figura 5). Utilizamos para isso o programa da VIDA Diagnostics Inc. (Coralville, IA, EUA).

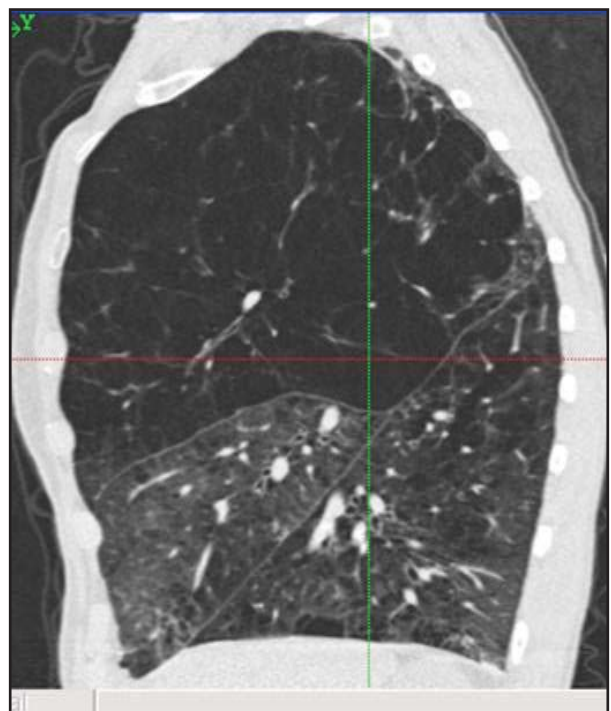


Figura 5 - Corte sagital de TC evidenciando enfisema quase exclusivamente em lobo superior direito.

O método de redução de volume por aplicação de vapor (InterVapor™) utiliza uma sistemática diferente, baseada no peso do parênquima pulmonar em gramas. A heterogeneidade é caracterizada quando há mais de 20% de tecido pulmonar (em g) no parênquima remanescente (não tratado).

Ventilação colateral

A ventilação colateral, em especial entre cissuras interlobares, emergiu como o fator mais importante na seleção do método endoscópico a ser utilizado e no prognóstico a partir do tratamento com base nos resultados dos ensaios randomizados americano e europeu com as válvulas Zephyr (VENT Trial). Sabe-se que a ventilação colateral pode assumir um papel preponderante na ventilação alveolar, até mesmo mais importante que a ventilação através da via axial em algumas áreas do pulmão. Nos estudos iniciais com os *spigots* (Watanabe), alguns pacientes desenvolveram pneumotórax por hiperinsuflação de áreas ocluídas justamente em decorrência do fluxo de ar a partir da ventilação colateral. Os resultados do VENT Trial nos permitiram entender mais claramente o impacto da ventilação colateral e a sua importância na redução de volume (14).

Sistema Chartis

Freitag desenvolveu um método que permite medir a resistência da ventilação colateral utilizando um cateter com balão acoplado a um sensor de fluxo e pressão (sistema Chartis; PulmonX). Testado em um estudo clínico com 60 pacientes tratados com válvulas endobrônquicas Zephyr (PulmonX), utilizando estratégia de exclusão lobar e avaliados previamente com aquele sistema, os resultados demonstraram que os pacientes com ventilação colateral negativa, conforme a avaliação do sistema Chartis, apresentaram desempenho muito superior em relação a redução de volume e melhora dos parâmetros funcionais respiratórios comparativamente aos pacientes com ventilação colateral positiva (8).

Análise de cissura por software

Em uma série de casos com 18 pacientes (20 pulmões) (15), a integridade da cissura foi determinada utilizando-se o *software* Apollo (VIDA Diagnostics). Os resultados demonstraram que a maior integridade da cissura esteve correlacionada a uma maior redução do volume pulmonar. Como vantagens desse método, destacam-se o caráter não invasivo e a contribuição para o planejamento do tratamento, evitando o tratamento de lobos com integridade de cissura < 75%.

Resposta terapêutica

Ingenito et al. (16) descreveram um panorama muito preciso de quatro padrões de resposta terapêutica que podemos esperar após o tratamento endos-

cópico utilizando os diversos métodos. Naquela descrição, é possível prever padrões de melhora baseados na capacidade de exercício, volumes, recolhimento elástico e fluxos expiratórios. Na resposta terapêutica ideal, observamos redução dos volumes com melhora dos fluxos respiratórios, a exemplo do que acontece na cirurgia redutora de volume pulmonar.

SELEÇÃO DE MÉTODO ENDOSCÓPICO

A avaliação clínica associada aos recursos de avaliação funcional e de imagem de tórax permite uma melhor definição do método de escolha para o tratamento endoscópico do enfisema.

A utilização de *coils*, vapor ou cola biológica demonstrou um desempenho semelhante nos grupos com ventilação colateral positiva/cissura incompleta e ventilação colateral negativa/cissura completa (17,18).

A presença e a intensidade da heterogeneidade permanecem como um indicador prognóstico de resposta ao tratamento endoscópico, independentemente do método utilizado. A válvula endobrônquica continua como uma opção reversível, segura e com resultados comprovados em pacientes adequadamente selecionados.

BRONCOSCOPIA VIRTUAL

Embora não amplamente utilizada, a broncoscopia virtual (19) tem um papel extremamente importante no planejamento do tratamento endoscópico do enfisema, diminuindo consideravelmente o tempo do procedimento, um fator crucial para pacientes tão doentes quanto os que normalmente são submetidos ao tratamento endoscópico. Além disso, o planejamento permite uma maior racionalização pela seleção exata dos locais de implantação. Apesar de haver poucos relatos positivos a respeito da utilização dessa ferramenta na literatura, nosso grupo possui larga experiência com a utilização do *software* VIDA (VIDA Diagnostics), que reproduz a anatomia traqueobrônquica a partir de imagens tomográficas. Esse programa produz resultados bastante precisos, embora tenha como limitação a necessidade de treinamento de um operador para capacitá-lo a interpretar a árvore traqueobrônquica e a fazer as correções necessárias na interpretação fornecida pelo programa (3).

TRATAMENTO DE BOLHA GIGANTE

Considerada uma abordagem relativamente nova, a observação endoscópica tem sido testada inicialmente em pacientes com risco cirúrgico elevado. Santini et al. (20) descreveram os resultados de 9 pacientes com bolhas gigantes, sem condições clínicas para cirurgia, tratados ao longo de 3 anos com válvulas endobrônquicas unidirecionais Zephyr (PulmonX). Os pacientes apresentavam comprometimento funcional severo e obtiveram respostas muito significativas após a identificação e o tratamento com válvulas do(s) brônquio(s) relacionado(s) às bolhas.

FUGA AÉREA PROLONGADA

Na conferência da *American Thoracic Society* de 2005, foram mostrados os resultados obtidos com o uso de uma válvula Emphasys clássica no tratamento de uma fístula prolongada em um paciente em pós-operatório de ressecção de aspergiloma, realizada com sucesso em 2003.

Em nosso núcleo de tratamento do enfisema, temos cinco casos tratados com sucesso — seqüela de tuberculose pulmonar, secundário a toracocentese por quilotórax, dois casos de ruptura de bolha enfisematosa e um caso de pós-ressecção pulmonar parcial.

Travaine et al. (21), em uma série multicêntrica de 40 pacientes com fístula prolongada, demonstraram que o uso da válvula endobronquial foi uma intervenção não cirúrgica eficaz e minimamente invasiva nesses pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico clínico correto (aprisionamento de ar decorrente de enfisema) é fundamental para a indicação dos métodos endoscópicos. A adequa-

da avaliação dos pacientes contempla os métodos de imagem para a avaliação do enfisema (distribuição/heterogeneidade), integridade da cissura e da anatomia das vias aéreas. Os *softwares* modernos permitem a medida precisa da heterogeneidade. A ventilação colateral pode ser estimada pela avaliação visual das cissuras, pela medida da integridade da cissura por computador ou mesmo pela avaliação funcional através da medida de pressões e fluxos na via aérea.

O tratamento com válvulas unidirecionais tem se mostrado um método seguro e reversível. A redução de volume pode ocorrer quando a área de pulmão tratada apresenta alta resistência na ventilação colateral e, nessa situação, é o método de eleição. Exceto em situações muito específicas (por exemplo, bolha), o tratamento de eleição é a exclusão lobar.

A utilização de cola biológica, vapor ou *coils* não depende da ventilação colateral, podendo ser os métodos de escolha nos pacientes que apresentam essa situação.

REFERÊNCIAS

1. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., Becker A, Zar HJ, Sly PD, Et Al. Global Strategy For The Diagnosis And Management Of Asthma In Children 5 Years And Younger. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(1):1-17.
2. Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2010;79(1):5-13.
3. De Oliveira HG, De Oliveira SM, Vieira De Macedo-Neto A. Tratamento Endoscópico Do Enfisema. *Pulmão RJ* 2011;20(2):2-7.
4. Asia Pacific CRG. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Asia-Pacific Perspective. *Respirology* 2005;10(1):9-17.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global Burden Of COPD: Systematic Review And Meta-Analysis. *Eur Respir J* 2006;28(3):523-32.
6. Deslauriers JL, P. Emphysema Of The Lung And Lung Volume Reduction Operations. In: Shields TWL, Joseph; Ponn, Ronald B.; Rusch, Valerie W., Editor. *General Thoracic Surgery*. I. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
7. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, Et Al. Biological Lung Volume Reduction: A New Bronchoscopic Therapy For Advanced Emphysema. *Chest* 2007;131(4):1108-13.
8. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Et Al. Radiological And Clinical Outcomes Of Using Chartis To Plan Endobronchial Valve Treatment. *Eur Respir J* 2013;41(2):302-8.
9. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Et Al. Multicentre European Study For The Treatment Of Advanced Emphysema With Bronchial Valves. *Eur Respir J* 2012;39(6):1319-25.
10. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment Of Heterogeneous Emphysema Using The Spiration IBV Valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19(2):247-53, Ix-X.
11. National Institute For Health And Clinical Excellence. Interventional Procedure Overview Of Bronchoscopic Lung Volume Reduction With Airway Valves For Advanced Emphysema. London: NICE; 2009.
12. National Institute For Health And Clinical Excellence. Bronchoscopic Lung Volume Reduction With Airway Valves For Advanced Emphysema. *Interventional Procedure Guidance* 318. London: NICE; 2009.
13. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Et Al. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery With Medical Therapy For Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.
14. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Et Al. A Randomized Study Of Endobronchial Valves For Advanced Emphysema. *N Engl J Med* 2010;363(13):1233-44.
15. De Oliveira HG, Rambo RR, Macedo-Neto AV, Yin Y. Fissure Integrity As A Non-Invasive Method To Predict Volume Reduction In Endobronchial Valve Treatment Of Emphysema [Abstract]. Philadelphia: ATS, 2013.
16. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic Lung Volume Reduction In Severe Emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(4):454-60.
17. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos D-J, Ficker J, F R, Schmidt B, Et Al. Study Of The Use Of Chartis® Pulmonary Assessment System To Optimize Subject Selection For Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR) - Results And Subgroup Analysis. *Chest* 2011;140(4):546A.
18. Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM, Marquette C, Valipour A, Stanzel F, Et Al. Effect Of Fissure Integrity On Lung Volume Reduction Using A Polymer Sealant In Advanced Emphysema. *Thorax* 2012;67(4):302-8.
19. Ferguson JS, McLennan G. Virtual Bronchoscopy. *Proc*

- Am Thorac Soc 2005;2(6):488-91, 504-5.
20. Santini M, Fiorelli A, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Messina G, Laperuta P. Endobronchial Treatment Of Giant Emphysematous Bullae With One-Way Valves: A New Approach For Surgically Unfit Patients. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40(6):1425-31.
 21. Travaline JM, Mckenna RJ, Jr., De Giacomo T, Venuta F, Hazelrigg SR, Boomer M, Et Al. Treatment Of Persistent Pulmonary Air Leaks Using Endobronchial Valves. Chest 2009;136(2):355-60.

Artigo original

Transplante Pulmonar no Enfisema

Lung Transplantation for Emphysema

Carlos H. R. Boasquevisque^{1,2,3,4}

RESUMO

O enfisema, em conjunto com a deficiência de alfa-1 antitripsina, corresponde a 40,1% dos transplantes de pulmão. Na Universidade Federal do Rio de Janeiro, 55% dos transplantes foram realizados por enfisema pulmonar (25 pacientes), e a sobrevida em um ano foi de 72%. O transplante está indicado quando a terapia clínica está otimizada, sem mais nada a oferecer ao paciente para melhorar a sua qualidade de vida e aumentar a sua sobrevida. O transplante pode ser unilateral ou bilateral.

A sobrevida em cinco anos encontra-se em 44-50%. O transplante bilateral oferece maior sobrevida principalmente para pacientes com menos de 60 anos, ainda que a capacidade de exercício seja semelhante à do transplante unilateral. A morbidade e a mortalidade operatória do transplante bilateral não são maiores do que no transplante unilateral. A hiperinsuflação do pulmão nativo mais complacente, no transplante unilateral, pode exigir algum procedimento de redução volumétrica (cirúrgico ou broncoscópico), caso haja repercussão hemodinâmica e/ou ventilatória. A hiperinsuflação classificada como leve e severa ocorre em 82% dos casos. A rejeição crônica, manifesta como bronquiólite obliterante no pulmão, é o principal obstáculo para uma maior sobrevida de longo prazo.

Descritores: Transplante de pulmão; Enfisema; Deficiência de alfa 1-antitripsina.

ABSTRACT

Worldwide, pulmonary emphysema, associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, is the indication for 40.1% of all lung transplants. Of the lung transplants performed to date at the Federal University of Rio de Janeiro, 55% were indicated because of emphysema (in 25 patients), the one-year survival rate being 72%. Lung transplantation is indicated when the clinical therapy has been optimized and there are no other treatment options to prolong survival and improve quality of life. Lung transplant can be unilateral or bilateral.

The overall five-year survival rate among lung transplant recipients is 44-50%. Survival is better among recipients of bilateral lung transplants than among those of unilateral lung transplants, especially among those who are below 60 years of age. However, there is no difference between unilateral and bilateral lung transplant in terms of post-operative exercise capacity, as well as in terms of morbidity and mortality. In unilateral lung transplantation, native lung hyperinflation can require lung volume reduction procedure (surgical or bronchoscopic) when there is hemodynamic or respiratory impairment. Hyperinflation (mild to severe) occurs in 82% of all lung transplants. Chronic rejection, manifesting as bronchiolitis obliterans, is the major obstacle to improving survival in lung transplantation.

Keywords: Lung Transplantation; Emphysema; alpha 1-antitrypsin deficiency.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Washington University, Saint Louis, MO, EUA.

3. Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá.

4. Divisão de Cirurgia Torácica, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Carlos Henrique R. Boasquevisque. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, 10º andar, sala 10E22, Secretaria da Cirurgia de Tórax, Cidade Universitária, CEP: 21541-912, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel: 55 21 2562-2620. E-mail: cboasquevisque@uol.com.br.

INTRUDUÇÃO

O primeiro transplante pulmonar em humanos foi realizado em 1963 na Universidade do Mississippi, EUA, por James Hardy (1). Tratava-se de um paciente enfisematoso com câncer de pulmão, que sobreviveu 18 dias após o transplante. Até a década de 1978, aproximadamente 38 transplantes foram realizados, todos mal sucedidos, sendo as complicações brônquicas um dos principais fatores de insucesso (1).

Em 1981, foi realizado o primeiro transplante cardiopulmonar bem sucedido na Universidade de Stanford (1).

Em 2013, completam-se 30 anos desde o primeiro transplante pulmonar isolado bem sucedido em um paciente de 58 anos com fibrose pulmonar no *Toronto General Hospital*, Canadá. Nesse período, o número de transplantes pulmonares aumentou nos países desenvolvidos, e avanços na seleção de receptores e doadores, nos cuidados intensivos e na imunossupressão colocaram o transplante pulmonar como uma opção terapêutica concreta para pacientes com doença pulmonar avançada e comprometimento importante da qualidade de vida.

Em 1986, foi realizado o primeiro transplante bilateral em bloco por Patterson. Esse procedimento mostrou-se complexo e com alta taxa de complicação isquêmica das vias aéreas.

Em 1991, Pasque et al. publicaram seus resultados com o transplante bilateral sequencial utilizando a toracotomia bilateral transternal (*clamshell*).

No Brasil, há quatro centros de transplante pulmonar em atividade: na Santa Casa de Porto Alegre (Porto Alegre, RS), Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo, SP), na Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, MG) e no Hospital de Messejana (Fortaleza, CE). Esse número é muito pequeno para um país de dimensões continentais e com quase 200 milhões de habitantes. Isso se traduz no pequeno número de transplantes realizados. Em 2012, foram 69 transplantes de pulmão em todo o Brasil (2). Na província de Ontário, Canadá, com 12 milhões de habitantes, mais de 100 transplantes são realizados por ano em uma única unidade, no *Toronto General Hospital*.

No Rio de Janeiro, o primeiro transplante pulmonar foi realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro em 29 de novembro de 1999. Tratava-se de um paciente com enfisema pulmonar avançado, o qual foi submetido a um transplante unilateral esquerdo. A paciente transplantada de pulmão mais longeva no Rio de Janeiro completará 13 anos do procedimento em 2013. No total, foram realizados no Rio de Janeiro 27 transplantes em 25 pacientes. A indicação em 55% dos pacientes foi o enfisema pulmonar avançado.

Dados de 2012 da *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT, Sociedade Interna-

cional de Transplante de Coração e Pulmão) mostram que o enfisema pulmonar correspondeu a 34% das indicações de transplante, a fibrose pulmonar idiopática a 23,2%, e a fibrose cística a 16,7%. A deficiência de alfa-1 antitripsina correspondeu a 6,1% e, junto com o enfisema pulmonar, compreenderam 40,1% dos transplantes (3).

O objetivo maior do transplante pulmonar é prover um aumento da sobrevida, além da melhora da qualidade de vida. O aumento da sobrevida está claramente demonstrado em pacientes com fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar; porém, não de maneira inequívoca para os pacientes com enfisema pulmonar e síndrome de Eisenmenger (4).

O transplante pulmonar é dito por alguns autores como uma "terapia imperfeita" e é um tratamento paliativo para a maioria dos pacientes. Sua indicação segue critérios bem rígidos com o intuito de se conseguir os melhores resultados possíveis e aproveitar da maneira mais racional possível os escassos pulmões doados.

CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DO TRANSPLANTE PULMONAR NO ENFISEMA

Os pacientes devem ser referidos para a avaliação de transplante quando a probabilidade de sobrevida em 2-3 anos é menor que 50% ou quando apresentam classe funcional *New York Heart Association* III ou IV. Os critérios discutidos abaixo seguem as diretrizes da ISHLT publicadas em 2006 (4).

Crítérios gerais

- Doença pulmonar crônica em estágio avançado com dispneia incapacitante, restrição importante das atividades diárias e comprometimento da qualidade de vida.
- Tratamento clínico otimizado sem melhora do paciente, sem outra opção terapêutica.
- Idade ≤ 65 anos (como critério geral, o transplante pulmonar é realizado até os 65 anos de idade; no entanto, cada paciente é avaliado individualmente. De um modo geral, pacientes com mais de 60 anos são submetidos ao transplante unilateral e aqueles com menos de 60 anos ao transplante bilateral sequencial).
- Os potenciais candidatos não devem apresentar disfunção de outros órgãos importantes (coração, rim e fígado). No entanto, em centros experientes, cada vez mais se realizam transplantes combinados, como o transplante de pulmão e fígado combinado, em pacientes com fibrose cística e deficiência de alfa-1 antitripsina, e como o transplante cardiopulmonar, em pacientes com doença coronariana não tratável por *stents* ou revascularização do miocárdio. Há vários relatos de revascularização do miocárdio concomitante com o transplante pulmonar.
- Pacientes que tiveram câncer devem estar livres da doença há mais de 2 anos, pelo menos, e idealmen-

te há mais de 5 anos como critério de cura, já que a imunossupressão pode propiciar a progressão precoce da doença. De forma interessante, o transplante pulmonar tem sido indicado em pacientes com carcinoma bronquioloalveolar.

- Não deve haver doença infecciosa crônica extrapulmonar ativa, como hepatite B, hepatite C e AIDS
- Pacientes viciados em álcool, tabaco e narcóticos não são considerados para transplante.
- A dose diária de corticoide deve ser < 20 mg/dia, para que não interfira com a cicatrização brônquica.
- Estado nutricional adequado, entre 80-120% do peso corpóreo ideal.
- Os pacientes, uma vez esclarecidos quanto aos riscos e benefícios do transplante, devem estar motivados e mostrarem adesão ao tratamento médico.
- Há a necessidade de que os pacientes disponham de um suporte social e ou familiar.
- Os candidatos devem apresentar condições para frequentar um programa de reabilitação física e pulmonar.

Crítérios específicos para o enfisema pulmonar

- O transplante no enfisema é considerado naqueles pacientes que continuam a piorar clinicamente apesar da otimização do tratamento clínico, como cessação do tabagismo, uso de broncodilatadores, reabilitação física pulmonar, oxigenoterapia e redução de volume pulmonar por cirurgia ou broncoscopia, quando indicada. Pacientes mesmo com enfisema avançado podem ter uma sobrevida razoável e, portanto, o transplante realizado apenas para a melhora da qualidade de vida tem sido questionado, considerando-se a complexidade do procedimento que traz consigo morbidade e mortalidade não desprezíveis.
- Pacientes com índice *Body mass index*, *airway Obstruction*, *Dyspnea*, and *Exercise capacity* (BODE) entre 5 e 6 não apresentam vantagens de sobrevida com o transplante, mas podem ser avaliados para transplante como futuros candidatos.
- Pacientes com índice BODE de 7-10 têm indicação para transplante. A sobrevida mediana em 3 anos desses pacientes é menor do que a dos pacientes transplantados.
- VEF₁ pós-broncodilatação < 20%; DLCO < 20%; e enfisema de distribuição homogênea (grupo de baixa sobrevida determinado pelo *National Emphysema Treatment Trial*).
- PO₂ < 60 mmHg.
- PCO₂ > 55 mmHg.
- Rápida deterioração clínica.
- Hospitalizações por exacerbações da doença acompanhadas de hipercapnia predizem uma sobrevida em 2 anos de 49%.
- Pacientes com hipertensão pulmonar e cor pulmonale apesar da oxigenoterapia.

CONTRAINDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE PULMONAR

A não observância dos critérios gerais de indicação se constitui nas contraindicações ao transplante pulmonar, conforme especificado abaixo:

- Câncer nos últimos 2 anos, com exceção de carcinoma basocelular e escamoso de pele. Um intervalo livre de doença maior que 5 anos é recomendado.
- Disfunção avançada e não tratável de órgãos vitais, como coração, fígado e rins.
- Infecção pulmonar extrapulmonar crônica, não tratável, como hepatite B, hepatite C e AIDS.
- Deformidade importante da parede torácica e da coluna.
- Não adesão às orientações médicas.
- Pacientes com distúrbios psiquiátricos ou psicológicos.
- Ausência de suporte social/familiar adequado.
- Pacientes viciados em álcool, tabaco ou narcóticos, ativos ou nos últimos 6 meses.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DO RECEPTOR

A avaliação do receptor é multidisciplinar, incluindo especialidades como pneumologia, cirurgia torácica, cardiologia, anestesiologia, psicologia, assistência social, reabilitação física e pulmonar, infectologia e nutrição, assim como outras especialidades conforme a indicação (1).

Os exames básicos solicitados são enumerados abaixo:

- Hemograma completo
- Coagulação
- Bioquímica completa
- Sorologias para herpes, HIV, citomegalovírus, hepatites A, B e C, vírus Epstein-Barr e toxoplasmose
- Prova funcional respiratória (fluxos, volumes e DLCO)
- Teste de caminhada de seis minutos
- Ecocardiograma com avaliação da contratilidade miocárdica e estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar
- Cintilografia miocárdica com tecnécio
- Ventriculografia radioisotópica com determinação da fração de ejeção de ventrículo direito e esquerdo
- Coronariografia para receptores com mais de 40 anos
- Medidas hemodinâmicas das pressões de coração direito
- Mamografia
- Colonoscopia
- Avaliação prostática para pacientes com mais de 50 anos
- Avaliação imunológica (painel *polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis* de anticorpos reativos)

Os potenciais candidatos são avaliados pela equipe multidisciplinar, sendo decidido se esses serão incluídos

na lista de espera ou não, na dependência de contraindicações, assim como é decidido qual o procedimento a ser realizado (transplante unilateral ou bilateral).

TRANSPLANTE UNILATERAL OU TRANSPLANTE BILATERAL NO ENFISEMA PULMONAR?

Dados da ISHLT, publicados em 2012, mostram que, em 2010, 70% dos transplantes por enfisema realizados no mundo foram bilaterais, uma tendência que foi aumentando ao longo dos anos (3).

O transplante pulmonar unilateral e bilateral provê capacidade de exercício semelhantes. Intuitivamente, o transplante pulmonar bilateral deveria comportar uma morbidade e mortalidade maior por se utilizar um acesso cirúrgico de maior magnitude (Figura 1) e por ser um procedimento mais complexo e mais longo, pois dois pulmões são implantados sequencialmente, assim como pela possibilidade do uso de *bypass* cardiopulmonar. No entanto, a sobrevida no transplante pulmonar bilateral é maior quando comparada com a no transplante unilateral. Essa melhor sobrevida foi constatada a partir do primeiro ano após o transplante (5).

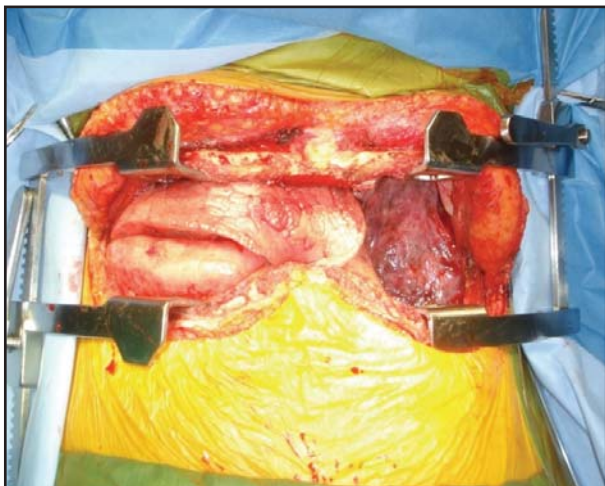


Figura 1 - Paciente em decúbito dorsal (cabeça para cima e pés para baixo), submetido a uma toracotomia anterior bilateral transternal (*clamshell*) para transplante bilateral sequencial. Na foto, o pulmão esquerdo foi colapsado para se iniciar a dissecação. O primeiro pulmão a ser transplantado é o pior, conforme resultado da cintilografia perfusional.

Cassivi et al. (6), em 2001, publicaram uma análise de 306 pacientes transplantados por enfisema entre 1988 e 2000. No estudo, 220 e 86 pacientes, respectivamente, tinham DPOC e deficiência de alfa-1 antitripsina. Aproximadamente 29% e 71%, respectivamente, foram submetidos a transplante unilateral e bilateral. A sobrevida em 5 anos nos grupos bilateral e unilateral foi de, respectivamente, 66,7% e 44,9%, enquanto a mortalidade hospitalar foi de 5,9% e 7,0%. Os preditores independentes de mortalidade foram o transplante unilateral e o uso de circulação extracorpórea durante o transplante.

Thabut et al (5), revisaram os dados da ISHLT em 2006 e verificaram que a sobrevida mediana no trans-

plante bilateral foi de 6,41 anos vs. 4,59 anos no transplante unilateral ($p < 0,0001$). Em pacientes com menos de 60 anos, essa foi maior no transplante bilateral. Por outro lado, em pacientes com mais de 60 anos, a vantagem de sobrevida foi muito pequena para o transplante bilateral. Naquele estudo, verificou-se também uma vantagem de sobrevida para pacientes operados antes de 1998 do que naqueles operados antes de 1998 (mediana de sobrevida de 6,72 anos vs. 4,90 anos; $p < 0,0001$).

Em 2006, Gunes et al. (7) avaliaram 165 pacientes com enfisema em estágio avançado operados entre 1999 e 2003, sendo que 66 foram submetidos ao procedimento bilateal e 99 ao unilateral. Os dois grupos apresentavam características semelhantes. A sobrevida em 5 anos naqueles submetidos ao transplante unilateral e bilateral foi de, respectivamente, 47% e 81%.

Apesar da vantagem de sobrevida do procedimento bilateral, Munsun et al. lembram que o transplante unilateral no enfisema possibilita que mais pulmões sejam transplantados em outros grupos de doença, diminuindo a alta mortalidade na fila de determinados grupos com fibrose pulmonar idiopática (8). Seria uma questão para a sociedade responder entre salvar mais vidas ou propiciar uma sobrevida mais longa para aqueles que tem a fortuna de serem transplantados.

DOADOR

Uma vez que surge um potencial doador de pulmão, o receptor é escolhido de acordo com o grupo sanguíneo do doador e o tempo na fila de espera. Esse critério não considera a gravidade do receptor e, portanto, a mortalidade na fila de espera, o que produz uma morte maior de pacientes com fibrose pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar idiopática enquanto aguardam na fila de transplante.

Nos EUA, iniciou-se, em maio de 2005, a alocação de pulmões para transplante de acordo com o critério de gravidade do receptor e a perspectiva de sobrevida com o transplante, sistema esse denominado *Lung Allocation Score System*. Isso levou a uma redução na fila de espera e no tempo de espera (de 2 anos para 153 dias). Contribuiu também para isso um aumento na doação nos EUA no período de 2003-2005 (21%). Houve também, devido ao critério de gravidade, uma redução do número de pacientes com enfisema transplantados (aproximadamente 26% dos transplantes realizados). Por outro lado, houve uma queda nos números de sobrevida e um maior tempo de internação por se transplantar pacientes mais graves (9).

Para receptores com enfisema que têm diâmetros torácicos aumentados, admitem-se doadores maiores. Geralmente, uma diferença de 20% é aceita. A compatibilidade de tamanho pode ser verificada medindo-se os diâmetros torácicos (vertical e horizontal) ou estimando-se a capacidade pulmonar total do doador e comparando-a com a capacidade pulmonar total aferida do receptor.

Para o transplante bilateral, eventualmente pode-se aceitar um doador menor.

De interesse mais recente é o uso da perfusão pulmonar ex vivo para a avaliação e a recuperação de enxertos com edema pulmonar. Cypel et al., em 2012 (10), analisaram 50 transplantes com perfusão ex vivo dos enxertos e demonstraram uma sobrevida semelhante quando comparada ao grupo no qual se utilizou doadores com enxertos pulmonares considerados adequados para o transplante e que não foram tratados com a perfusão ex vivo. No grupo de Toronto, 20% do transplantes realizados são com enxertos recuperados com essa técnica.

PÓS-OPERATÓRIO NO TRANSPLANTE PARA ENFISEMA

No pós-operatório imediato do transplante unilateral, não devem ser usadas altas pressões e pressão expiratória final positiva alta na ventilação mecânica, pelo risco de hiperinsuflação do pulmão nativo (Figura 2). Quando o transplante unilateral é realizado à direita, a hiperinsuflação do pulmão nativo esquerdo tende a rebaixar primeiro o hemidiafragma esquerdo e, portanto, os efeitos compressivos sobre o mediastino e o pulmão transplantado serão menores. Quando a compressão é importante e produz stress hemodinâmico e ventilatório, pode ser necessária a redução volumétrica do pulmão enfisematoso nativo. Essa pode ser realizada concomitantemente com o transplante, quando a hiperinsuflação é antecipada, ou mais adiante, quando se revela significativa do ponto de vista clínico. Do ponto de vista técnico, essa pode ser cirúrgica (toracotomia ou videotoracoscopia), e há relatos da redução volumétrica broncoscópica com válvulas endobrônquicas do tipo Zephyr® (PulmonX Inc., Redwood City, CA, EUA) (11,12).



Figura 2 - Paciente enfisematoso submetido a transplante unilateral direito, conforme cintilografia perfusional e TC. Ocorreu hiperinsuflação do pulmão nativo esquerdo mais complacente que o aloenxerto, porém, sem desvio importante do mediastino e compressão do pulmão transplantado, pois houve o rebaixamento do diafragma, mais fácil de ocorrer à esquerda.

Em 2007, Crespo et al. (11) relataram o caso de um paciente com insuficiência respiratória por hiperinsuflação do pulmão nativo esquerdo, 7 anos após o transplante unilateral direito para o tratamento de deficiência de alfa-1 antitripsina. Foram utilizadas 17 válvulas com colapso total do pulmão nativo, e o paciente foi desmamado da ventilação mecânica.

Em 2011, Crespo et al. (12) avaliaram 65 pacientes enfisematosos com transplante unilateral e observaram que 18% não tinham hiperinsuflação do pulmão nativo, 51% apresentavam hiperinsuflação leve, e 31% tinham hiperinsuflação severa.

Quando necessária, a ventilação do pulmão transplantado com pressões maiores devido, por exemplo, à disfunção primária do enxerto grau 2 ou 3, a ventilação pulmonar independente pode ser uma estratégia a ser empregada. Em casos mais graves, pode-se fazer necessária a assistência circulatória e respiratória extracorpórea até que o quadro se resolva ou como ponte para o retransplante.

O transplante bilateral não traz preocupações acerca da técnica de ventilação, já que ambos os enxertos apresentam complacência semelhante.

A imunossupressão de indução se inicia no pré-operatório imediato, administrando-se azatioprina (2 mg/kg) ou um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus). No transoperatório, na indução ou antes da reperfusão do aloenxerto, o paciente recebe 500-1.000 mg de metilprednisolona.

Dados da ISHLT mostram que a maioria dos programas tem usado o tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona como esquema de imunossupressão no transplante pulmonar (3).

A imunossupressão traz uma série de efeitos colaterais, tais como infecções oportunistas por citomegalovírus, nefrotoxicidade, diabetes e maior incidência de câncer, e, portanto, seus níveis devem ser controlados regularmente conforme o protocolo estabelecido.

RESULTADOS

De um modo geral, a sobrevida em 5 anos no transplante pulmonar para enfisema pulmonar está em 44-50% (3). Esses números variam conforme a época em que foi realizado o transplante, a idade do receptor, entre outros.

O maior óbice para uma melhor sobrevida a longo prazo no transplante pulmonar é a rejeição crônica, que, no pulmão, se traduz como bronquiolite obliterante (BO), com formação de *plugs* de tecido de granulação na pequenas vias aéreas e fibrose. Em um estudo multicêntrico com 6.991 pacientes, a incidência de BO foi de 57% (13). Na literatura geral, essa varia de 45-75%.

A BO leva a uma perda progressiva da função pulmonar, que pode ser detectada através da espirometria, pela queda do VEF₁ ou CVF > 10% do valor de base

(melhor espirometria) no pós-operatório. A queda do VEF₁ ou da CVF estabelece o diagnóstico da síndrome de BO, quando excluídos infecção e estenose da anastomose brônquica. Não há a necessidade do diagnóstico histológico.

REFERÊNCIAS

1. Boasquevisque, CHR. Transplante de pulmão, receptor IN: Aide MA, Cardoso AP, Rufino R, David F, Carvalho SR, Lucas VS, Zamboni MM, editores. Pneumologia, Aspectos Práticos e Atuais. 1ª edição. Revinter: Rio de Janeiro, 2001, p. 391-398.
2. Associação Brasileira de Órgãos. Registro brasileiro de transplantes estatísticas de transplante, 2012, p.12.
3. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-ninth annual report. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31 (10): 1045-1095.
4. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update- a consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan J et al. *J Heart Lung Transplant* 2006, 25 (7), 745-755.
5. Thabut G, Christie JD, Ravaut P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008, (371) 744-51.
6. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002, 74:1663-1670.
7. Gunes A, Aboyoun CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA, Glanville AR. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Intern Med J* 2006, 36, 5-11.
8. Jeffrey C. Munson JC, Christie JD, Halpern SD. The societal impact of single versus bilateral lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 84, 1282-1288.
9. Eberlein M, Garrity ER, Jonathan B, Orens JB. Lung allocation in the united states. *Clin Chest Med* 2011, 32; 213-222.
10. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364:1431.
11. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, Landreneau RJ, Scirba. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. *Chest* 2007, 131 (1):214-216.
12. Crespo MM, Toyoda Y, Bermudez C, Scirba FC, Johnson BA. Abstract 612 Prevalence and Natural History of Native Lung Hyperinflation after Single Lung Transplant for Emphysema. *J Heart and Lung Transplant* 2011, 30 (4), p. S205.
13. Sara A. Hennessy, Tjasa Hranjec, Brian R. Swenson, Benjamin D. Kozower, David R. Jones et al. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5), 1555-1562.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ** ISSN-1415-4315, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria homepage do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na www.sopterj.com.br. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respecti-

vas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas: Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências:

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um * e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar ** e realizar uma anotação mais detalhada. As referências marcadas com * ou ** devem ter sido

publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem * ou ** não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ou anotados.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada*. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

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

Homepages/Endereços Eletrônicos

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

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Profa. Dra. Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD – Professora Titular UFRJ: pmmrocco@gmail.com
Endereço de Pulmão RJ - pulmaorj@gmail.com