

<b>Editorial</b> Editorial	<b>1</b>
----------------------------	----------

*Thiago Thomaz Mafort*

<b>Editora Convidada</b>	<b>3</b>
--------------------------	----------

*Cláudia Henrique da Costa*

## **Artigos** Articles

<b>O que é importante para o Diagnóstico da DPOC?</b>	<b>5</b>
---	----------

*Gilmar Alves Zonzin, Rená Simões Geradine Clemente, Jaime Veras Correia, Julio Cezar Dias Ferenzini da Silveira, Auriston Ferraz da Costa*

<b>Quando devemos usar CI na DPOC?</b>	<b>15</b>
--	-----------

*Cláudia Henrique da Costa, Rogério Rufino*

<b>O uso da combinação LABA/LAMA em pacientes com DPOC</b>	<b>19</b>
--	-----------

*Alexandre Pinto Cardoso, Fabio Silva Aguiar, Ana Maria Araujo*

<b>Fenótipos da DPOC: há interesse prático nesta avaliação?</b>	<b>23</b>
---	-----------

*Thiago Prudente Bártholo, Cláudia Henrique da Costa*

<b>Deficiência de alfa-1 antitripsina: uma condição subdiagnosticada</b>	<b>29</b>
--	-----------

*Thaís Ferrari da Cruz, Cláudia Henrique Costa*

<b>Tratamento do tabagismo em pacientes com DPOC</b>	<b>33</b>
--	-----------

*Carlos Leonardo Carvalho Pessôa*

<b>Tratamento Endoscópico com Válvulas Endobrônquicas nos Pacientes com Enfisema Pulmonar</b>	<b>39</b>
---	-----------

*Leonardo Palermo Bruno, João Pedro Steinhauser Motta*

<b>ACO: sobreposição de asma e DPOC ou uma forma intermediária?</b>	<b>45</b>
---	-----------

*Hisbello S. Campos*

<b>Uso da técnica de Washout de Nitrogênio para avaliação do acometimento da pequena via aérea em pacientes com DPOC</b>	<b>51</b>
--	-----------

*Agnaldo José Lopes, Thiago Thomaz Mafort*

<b>Instruções para autores</b> Instructions for authors	<b>57</b>
---	-----------



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

## DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2015/2017

**Presidente:**

Gilmar Alves Zozin

**Vice-Presidente:**

Rogerio Lopes Rufino Alves

**Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:**

Mario Roberto de Oliveira

**Vice-Pres. Niterói e Região dos Lagos:**

Rodolfo Fred Behrsin

**Vice-Pres. Região Serrana:**

Paulo Cesar de Oliveira

**Vice-Pres. Região Norte:**

Luiz Guilherme Ferreira

**Vice-Pres. Região Sul:**

Selma de Oliveira Varela

**Secretário Geral:**

Mônica Flores Rick

**Secretário Adjunto:**

Eucir Rabello

**Secretário de Assuntos Científicos:**

Luiz Paulo Pinheiro Loivos

**Secretário de Divulgação:**

Rená Simões Geraldine Clemente

**Tesoureiro:**

Raphael Zanetti Monteiro da Silva

**Presidente do Conselho Deliberativo:**

Domenico Capone

**Conselho Fiscal:**

Cláudia Henrique da Costa

Pedro Cesar Fagundes

Valmir Sangalli Lucas

**Departamentos:****Broncoscopia:** Mauro Musa Zamboni**Cirurgia Torácica:** Eduardo Haruo Saito**Defesa Profissional:** Marcelo Magalhães Pegado**Edição (Revista Pulmão RJ):** Thiago Thomaz Mafort**Pneumologia Pediátrica:** Ana Alice Amaral Parente Ibiapina**Comissões:****Asma:** Hisbello da Silva Campos**Câncer de Pulmão:** Rafael Klas da Rocha Leal**Doenças Intersticiais:** Eduardo Pamplona Bethlehem**Doenças da Pleura:** Cyro Teixeira da Silva Júnior**Doenças Ocupacionais:** Marcos Cesar Santos de Castro**DPOC:** Arnaldo José Noronha Filho**Educação Médica Continuada:** Anna Christina Pinho de Oliveira**Fisiopatologia:** Ricardo Fraga de Lemos Barros**Imagem:** Ricardo Kalil Laviola**Infecção:** Alexandre Pinto Cardoso**Patologia Respiratória Relacionadas ao****Sono:** Gunther Kissmann**Residência Médica:** Analucia Abreu Maranhão**Tabagismo:** Alberto José de Araújo**Tuberculose:** Jorge Eduardo Pio**Terapia Intensiva:** Rafael Pottes**Hipertensão Pulmonar:** Renato Prado Abelha**SOPTERJ**

Rua da Lapa, 120 – Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro RJ 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

Email: [sopsterj@sopsterj.com.br](mailto:sopsterj@sopsterj.com.br)Site: [www.sopsterj.com.br](http://www.sopsterj.com.br)**Diagramação e arte:**

Caíque Nunes

[caiquenunes@gmail.com](mailto:caiquenunes@gmail.com)



## EXPEDIENTE

### Editor Chefe

**Thiago Thomaz Mafort** - MD, PhD  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

### Editor Convidado

**Claudia Henrique da Costa** - MD, PhD  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

### 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

**Bernardo Henrique Ferraz Maranhão** - MD, MSc  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**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

**Denise Duprat Neves** - MD, PhD  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**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

**Jorge Luiz da Rocha** - MD  
Hospital Estadual Santa Maria - RJ

**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

**Luis Paulo Loivos** - MD, MS  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

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

**Marcus Barreto Conde** - MD, PhD  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**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, FRCPPath  
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***Thiago Thomaz Mafort*

O presente número da PulmãoRJ trata de um assunto de extrema importância, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Pacientes com este diagnóstico frequentam rotineiramente os consultórios médicos e os serviços de emergência. Uma boa parcela das internações hospitalares se dá por complicações decorrentes da doença. Assim, a atualização no que gira em torno deste tema é fundamental para o pneumologista, para os colegas de especialidade correlatas e para os demais profissionais de saúde que atendem aos pacientes com DPOC. Com este objetivo elaboramos o atual número.

Agradeço à Professora Claudia Costa pela parceria na editoração e à todos os autores que se dispuseram a contribuir com os manuscritos. Certamente os textos elaborados servirão para a atualização de muitos colegas e para a difusão do conhecimento sobre a DPOC. Agradeço também aos apoiadores, sem os quais a publicação da revista não seria possível.

Espero que os leitores tenham bom proveito e divulguem nossa revista. Seguimos trabalhando com o objetivo de fortalecer a PulmãoRJ e a SOPTERJ. Boa leitura a todos.

*Thiago Thomaz Mafort*

Editor-Chefe – Pulmão RJ

Apoiadores SOPTERJ

---



**Editora Convidada****DPOC: uma doença negligenciada e subdiagnosticada**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição frequente e que está diretamente ligada ao ato de fumar e com o envelhecimento da população. Segundo dados do DATA SUS<sup>1</sup>, a DPOC afeta mais de 5 milhões de brasileiros, levando ao óbito 3 conterrâneos a cada hora. Apesar dos números alarmantes sabemos que a quantidade de espirometrias realizadas é pequena. A realidade nos ensinou que os pacientes têm acesso mais fácil a um eletrocardiograma do que a uma espirometria. No estado do Rio de Janeiro, várias cidades sequer possuem aparelho de função pulmonar, fazendo com que os médicos se acostumem a não solicitar o exame para os pacientes tabagistas ou com dispneia. Somado a isso, a exposição a fumaças e gases frequentemente é negligenciada e o diagnóstico de doença obstrutiva acaba não sendo realizada em muitos desses pacientes. Finalmente, mas não menos importante, observamos que raramente fazemos o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina embora a mutação do gene SERPINA 1 esteja presente em cerca de 1% dos pacientes com DPOC.

Este número da Revista Pulmão RJ tem por objetivo reunir artigos de interesse do pneumologista trazendo à baila temas de cunho prático. Esperamos com isso discutir esta temática tão relevante da nossa especialidade.

*Cláudia Henrique da Costa*

Editora Convidada – Pulmão RJ

1. <http://datasus.saude.gov.br>



## Artigo

# O que é importante para o Diagnóstico da DPOC?

*Gilmar Alves Zonzin<sup>1</sup>, Rená Simões Geráldine Clemente<sup>2</sup>, Jaime Veras Correia<sup>3</sup>,  
Julio Cezar Dias Ferenzini da Silveira<sup>4</sup>, Auriston Ferraz da Costa<sup>5</sup>*

## Resumo

Nesse capítulo buscamos estabelecer os aspectos mais importantes a serem levados em conta para, tanto o diagnóstico preciso da doença pulmonar obstrutiva crônica bem como estratégias que possam fomentar a melhoria desse diagnóstico, especialmente em relação a médicos generalistas.

Foram alinhados aspectos clínicos epidemiológicos, aplicação de exames complementares com especial foco na avaliação da função pulmonar, abordando adicionalmente exames de imagens e outros que podem contribuir nesse processo. Adicionalmente abordamos questionários visando rastreio e diagnóstico em relação a sua utilidade e suas limitações

Conclusivamente fica reforçado que o diagnóstico da DPOC se fundamenta em três pilares que seriam expressão clínica caracterizada por tosse crônica e ou a presença dispneia, histórico de exposição algum fator de risco, em especial história de tabagismo e avaliação funcional através da espirometria que confirma a presença de processo obstrutivo pulmonar.

Palavras-chave: DPOC, diagnóstico, espirometria

## Abstract

In this section we search how establish the most important aspects to achieve the precise diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and strategies that may encourage the improvement of this diagnosis, especially in relation to general practitioners.

Epidemiological clinical aspects, the application of complementary tests with special focus on the evaluation of pulmonary function, were also aligned, besides examining images and others that may contribute to this process. In addition, we approached questionnaires aimed at screening and diagnosis in relation to their usefulness and their limitations

Conclusively it is reinforced that the diagnosis of COPD is based on three pillars that would be clinical expression characterized by chronic cough and or dyspnea presence, history of exposure some special risk factor, especially smoking history and functional evaluation through spirometry that confirms the presence of obstructive process pulmonary.

Keywords: COPD, diagnosis, spirometry

1. Especialista em pneumologia pela SBPT - AMB, Especialista em Clínica Médica pela FUGEMSS, Professor do Curso de Medicina do UniFOA - Volta Redonda, Presidente em exercício da SOPTERJ, Preceptor em Pneumologia do Internato e da Residência de Clínica Médica do Hospital Munir Rafful - Volta Redonda -RJ, Coordenador do Serviço de Pneumologia da Casa de Saúde Santa Maria, Barra Mansa - RJ.

2. Pneumologista. Secretária de divulgação da SOPTERJ

3. Médico pneumologista (TE/SBPT/AMB), Mestre em Ciências da Saúde e Educação, Professor de Clínica Médica e Pneumologia do UNIFOA - Centro Universitário da Fundação Oswaldo Aranha.

4. Pneumologista. Vita Medical Center - Volta Redonda. Hospital Munir Rafful - Volta Redonda

5. Especialista em Pneumologia pelo IDT/UFRJ e Clínica Médica pelo Hospital Municipal Dr. Munir Rafful, Pneumologista do Hospital HINJA - Volta Redonda Pneumologista da Prefeitura Municipal de Resende-RJ, Supervisor do Programa de Residência de Clínica Médica e membro do corpo clínico do Hospital Municipal Dr. Munir Rafful, Membro do corpo Clínico do Hospital VITA - Volta Redonda.

## Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) vem assumindo uma condição que poderíamos chamar de verdadeira "pandemia". Nesse momento o que aconteceu décadas atrás em relação ao consumo de tabaco repercute, entre outras questões, nesse "alavancamento" epidemiológico da DPOC.

Vários pacientes portadores de DPOC exibem apresentação extremamente bem tipificada da doença, seja em características clínicas quanto em aspectos funcionais, gerando uma relativa facilidade para se chegar ao diagnóstico. Mas, mesmo em casos típicos, observa-se uma deficiência de atenção, dificuldade de percepção ou ausência de busca ativa por parte dos médicos, levando como consequência a retardo no diagnóstico e na condução adequada desses pacientes. Observamos dificuldades ainda maiores em situações limítrofes, principalmente em pacientes com comorbidades como a asma (sobreposição de doenças obstrutivas), doenças cardiovasculares, entre outras.

Apresentações pouco típicas, presença de confundidores, limitações nos exames complementares básicos para o diagnóstico e outros aspectos peculiares da doença podem levar a DPOC a assumir a condição de um verdadeiro desafio diagnóstico até mesmo para os especialistas em doenças respiratórias

O presente capítulo visa enumerar diferentes questões que se consideram essenciais para que se estabeleça o diagnóstico da DPOC em suas diferentes manifestações e apresentações.

## Aspectos epidemiológicos e clínicos no diagnóstico da DPOC

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, estando na grande maioria dos casos relacionada ao tabagismo. Representa um grande problema de saúde pública, atingindo 210 milhões de pessoas no mundo e levando ao óbito 4 milhões de doentes a cada ano. No Brasil, a DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis.

Os dados de prevalência da doença apresentam variações em razão da diferença de métodos e questionários aplicados, critérios de diagnóstico e abordagens analíticas, mas dados recentes ratificam maior prevalência da doença em tabagistas, assim como em pacientes do sexo masculino com mais de 40 anos. Por outro lado o estudo BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*), mostrou um aumento da doença em não tabagistas, e um maior número de formas mais graves.

O Projeto Latino Americano de Investigação em Obstrução pulmonar - PLATINO - realizado em cinco cidades da América Latina, incluindo a cidade de São Paulo, evidenciou que até 12% da população com mais de 40 anos possa ter DPOC. Na cidade de São Paulo, a

prevalência variou de 6 a 15,8% da população e estava relacionada à idade e ao tabagismo.

Enquanto no final do século passado doenças crônicas não transmissíveis, como doença coronariana, AVC e outras doenças cardiovasculares tiveram sua prevalência e mortalidade reduzidas, a DPOC caminhou em sentido oposto com sua ocorrência aumentada, o que se atribui ao aumento expressivo do tabagismo que se observou até a década de 80.

É esperado que com o aumento da expectativa de vida, um maior número de pessoas estejam expostas aos fatores de risco para DPOC por um maior período de tempo, com isto a prevalência e a mortalidade da doença tendem a aumentar. Associado a este envelhecimento populacional outros fatores têm marcado esta nova visão epidemiológica da DPOC, como o conceito de doença sistêmica e a epidemia da multimorbidade determinando um aumento na complexidade do manejo e tratamento da doença.

Embora a ocorrência da DPOC seja elevada, é grande a prevalência de subdiagnóstico e de erros diagnósticos atribuídos a varios fatores e em especial à baixa utilização da espirometria.

## Suspeição clínica

A suspeita clínica de DPOC (quadro1) deve ser considerada em todo indivíduo com 40 anos ou mais de idade (30 ou 35 anos de acordo com alguns estudos em curso, ainda sem validação) com história de exposição a fatores de risco para esta doença (tabaco, combustíveis de biomassa, vapores ou poeiras ocupacionais, etc), acompanhada ou não de sintomas respiratórios da doença, que são principalmente dispneia aos esforços, tosse crônica e produção de catarro.

**Quadro 1.** Indicadores chave para se considerar o diagnóstico de DPOC

Considere a possibilidade da DPOC, se qualquer um destes indicadores estiver presente em um indivíduo com mais de 40 anos. O diagnóstico deve ser confirmado por **espirometria**.

- . **Dispneia:** Progressiva. Pior com exercícios. Persistente.
- . **Tosse crônica:** Intermitente ou não, produtiva ou não.
- . **Produção crônica de catarro (expectoração):**  
Qualquer padrão de expectoração crônica pode indicar DPOC.
- . **Outros:** Sibilância ocasional. Infecção respiratória recorrente.
- . **História de exposição a fatores de risco:**  
Tabagismo (qualquer tipo). Poluição atmosférica, poeiras e produtos químicos ocupacionais, combustíveis de biomassa (uso de fogão a lenha) e combustível para aquecimento.
- . **História familiar de DPOC e ou fatores na infância:**  
Alterações genéticas. Infecções respiratórias na infância)

Fonte: Adaptado de *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD 2017)

## Fatores de risco

Devem ser feitas de rotina a investigação e avaliação da exposição ao tabaco, a combustíveis de biomassa (especialmente fogão a lenha), vapores, outros fumos e poeiras de origem ocupacional. Alterações genéticas familiares e infecções respiratórias de repetição na infância não podem ser subestimados.

Dados referentes à duração, intensidade e continuidade da exposição, com relação ao uso do tabaco permitem o cálculo do **Índice anos-maço** ou **Índice maços/ano**, que corresponde ao número médio de cigarros fumados por dia, dividido por vinte, multiplicado pelo número de anos que o indivíduo fumou.

Também poder ser efetuado o cálculo do Número de horas-ano de exposição à fumaça de lenha, que representa o número médio de horas cozinhando em fogão de lenha multiplicado pelo número de anos desta atividade.

Uma carga tabágica igual ou maior do que **10 anos-maço** ou uma exposição à biomassa por mais de **200 horas-ano** ou **10 anos**, especialmente em indivíduo com idade de 40 anos ou mais, representa um risco elevado para DPOC.

## Sintomatologia

Dispneia, tosse e produção de catarro são os sintomas mais frequentes na DPOC e podem preceder as alterações espirométricas por anos. A Dispneia aos esforços, crônica e progressiva é o sintoma mais característico.

Sua percepção é variável, muitos pacientes não a referem ou acham natural a redução da capacidade respiratória com o passar dos anos (em especial nos idosos). Acabam se adaptando à dispneia de esforço, diminuindo a atividade física, começando pelas atividades de lazer não essenciais e progredindo para incluir atividades básicas da vida diária. Esta redução na atividade física leva ao descondicionamento, o que por sua vez agrava a dispneia. Este círculo vicioso é o principal determinante de limitação física, com repercussão sobre a qualidade de vida contribuindo para o surgimento de ansiedade e depressão.

Mesmo nos estágios iniciais da doença já se pode evidenciar um comprometimento de 30 a 40% da qualidade de vida do indivíduo.

A utilização de instrumentos como escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC), questionários para avaliação da qualidade de vida (como o questionário de *Saint George* na doença respiratória) ou das atividades básicas de vida diária e a avaliação da presença de ansiedade e depressão podem auxiliar no reconhecimento de sintomas não referidos e valorizados.

A tosse crônica é frequentemente o primeiro sintoma. Persistente ou episódica, geralmente predomina no período matutino, podendo ser improdutiva ou produtiva

com expectoração mucoide. Trata-se de condição muitas vezes não referida pelo paciente, por uma distorção de percepção do mesmo, que a interpreta, não como o sintoma de uma doença que está se instalando, mas sim como uma reação natural e esperada de seu corpo pelo hábito de fumar. A simples constatação da tosse pelo médico durante o exame já pode evidenciar sua ocorrência e ser um dado de partida em busca do diagnóstico.

O aumento do volume e a purulência da expectoração são úteis na identificação dos episódios de exacerbações da doença.

Sibilância e aperto no peito podem estar presentes. Fadiga e emagrecimento sugerem um grau de maior severidade da doença ou o desenvolvimento de complicações adicionais como o câncer de pulmão.

Sintomas referentes à presença de comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes, câncer de pulmão, osteoporose, artrite e transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão), assim como aqueles que permitem o diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias como asma, seqüela de tuberculose, pneumoconioses, bronquiectasias, bronquiolite constrictiva ou obstrução de via aérea superior não podem ser esquecidos e devem ser avaliados.

## Exame físico

Nas fases iniciais usualmente não se identificam alterações no exame físico. Com a progressão da doença podem aparecer manifestações como hipersonoridade à percussão, frêmito toracovocal reduzido difusamente, estertores finos teleinspiratórios. Roncos e sibilos também podem ser percebidos em alguns casos. Taquipneia, respiração com lábios semicerrados e uso de musculatura acessória podem estar presentes variando em função do grau de severidade da doença.

## Considerações gerais

A DPOC representa um exemplo da dificuldade no diagnóstico em sua fase inicial. Cerca de 30 % dos pacientes são assintomáticos, ou assim se consideram, nas formas leves onde a doença ainda não foi identificada. Anos podem se passar para o surgimento das manifestações clínicas mais perceptíveis. Os obstáculos ao diagnóstico estão relacionados às características próprias da patologia cuja instalação insidiosa e progressiva faz com que paciente e médico não percebam ou não valorizem os sintomas apresentados, que podem preceder a limitação ao fluxo aéreo por anos. Os pacientes não tendem a procurar ajuda médica por estes sintomas até que eles se tornem incômodos e persistentes, quando um comprometimento respiratório significativo já costuma estar presente.

Por outro lado pacientes que fumam ou fumaram podem apresentar sintomas respiratórios e terem provas

funcionais pulmonares ainda preservadas, podendo ter mais exacerbações e pior prognóstico que aqueles em situação oposta, ou seja, com provas alteradas e assintomáticos, reforçando assim a importância da valorização e busca da presença de sintomas.

A presença de sinais ou sintomas clínicos sugerem o diagnóstico de DPOC mas sua ausência, quando há fator de risco, não exclui a doença.

Desta forma, diante da presença de fatores de risco, mesmo não havendo relato de anormalidades respiratórias pelo paciente, cabe ao médico lançar mão de recursos e estratégias para fazer a busca ativa dos sintomas em pacientes que desconhecem sua condição e seus riscos em especial estando atento quanto a agravos do estado de saúde básico, especialmente quando da ocorrência de exacerbações que se apresentam como uma oportunidade pontual para suspeição do diagnóstico de DPOC.

O diagnóstico precoce possibilita intervenções, como a cessação do tabagismo e o incentivo a um programa de atividades físicas, ambos com impacto importante na evolução favorável da doença.

## Papel das provas de função pulmonar no diagnóstico

### Espirometria

A espirometria consiste em parte fundamental para o diagnóstico da DPOC e determinação da gravidade. A presença de obstrução ao fluxo expiratório na fase pós broncodilatação, definida como Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo ( $VEF_1$ ) / Capacidade Vital Forçada (CVF) < 0,7, representa o marco fisiopatológico da doença. Esta definição, proposta pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), é simples, não depende de valores preditos, é validada em inúmeros estudos e permite avaliação sucinta para o médico generalista, embora leve a um menor número de diagnósticos entre pacientes com menos de 45 anos. Outras sociedades vêm apontando para a necessidade de uma definição mais individualizada, levando em conta a análise da  $VEF_1$  / Capacidade Vital Lenta (CV) em relação aos valores de referência, sendo considerada obstrução quando esta se encontra abaixo do limite inferior da normalidade. Tal abordagem levaria a uma menor superestimação de distúrbios ventilatórios identificados em idosos e a utilização da CV permitiria o diagnóstico de mais padrões obstrutivos, embora haja questionamentos acerca de variações dependendo dos valores preditos utilizados. A espirometria também é ferramenta indispensável para o seguimento desses pacientes, principalmente através da avaliação da queda do  $VEF_1$ .

### Oscilometria de impulso (iOS) e Pletismografia

Na DPOC, as pequenas vias aéreas sofrem destruição antes que qualquer alteração espirométrica possa ser detectada.

Um estudo italiano submeteu 202 pacientes com DPOC estável a avaliação de resistência das vias aéreas por iOS e encontrou uma prevalência de disfunção de pequenas vias aéreas de 74%, caracterizada por reatância alterada, elevada resistência a 5 Hertz (Hz) e elevado delta de resistência em 5Hz-20Hz. A prevalência da disfunção foi maior conforme pior era a gravidade do paciente (classificação do GOLD) e foi maior em pacientes com mais dispneia, mostrando a associação da alteração funcional com doença mais limitante. Tendo em vista a associação entre hiperinsuflação e doença limitante e os dados crescentes favorecendo a avaliação de resistência das vias aéreas, um outro estudo sueco procurou observar quais eram os parâmetros da iOS e da pletismografia que mais respondiam a prova broncodilatadora e que pudessem traduzir os efeitos do tratamento na função pulmonar destes pacientes. As variações em parâmetros volumétricos foram mais importantes em pacientes com pior  $VEF_1$  e as variações nas medidas de resistência foram proeminentes em pacientes com doença leve.

### Exacerbações e a função pulmonar

A cada exacerbação, os pacientes com DPOC experimentam acentuação do declínio da função pulmonar. A busca de preditores para identificação de pacientes exacerbadores frequentes tem sido motivo de inúmeros estudos. Um deles, conduzido na Itália, procurou identificar parâmetros funcionais associados ao fenótipo exacerbador; os pacientes eram divididos em dois grupos, baseado na história de exacerbação nos 12 meses que antecederam o estudo. Ambos os grupos eram submetidos a pletismografia e espirometria. Na avaliação dos resultados, os autores observaram que a capacidade inspiratória reduzida e o índice de *Motley* (VR/CPT) elevado eram fatores de risco independentes para exacerbação. Observaram também que o  $VEF_1$  não apresentava tal relação, sugerindo que o aprisionamento aéreo tem relação mais estreita com o fenótipo exacerbador.

### Difusão do monóxido de carbono (DLco)

A medida da DLco é reservada para avaliação de extensão de enfisema, avaliação de pacientes com potencial benefício de cirurgia redutora de volume pulmonar e para os casos nos quais a dispneia é desproporcional a limitação ao fluxo aéreo

### Ergoespirometria

A ergoespirometria tem papel bem estabelecido na avaliação de pacientes candidatos a reabilitação pulmonar

e naqueles em que a dispneia é desproporcional a doença pulmonar e nos quais doenças cardiovasculares podem ter contribuição importante com a limitação funcional do paciente. Um estudo italiano contemplou outra aplicação do referido teste, esse teve como objetivo avaliar alterações funcionais em pacientes sintomáticos tabagistas que apresentaram espirometria normal. Foram detectadas menor reserva respiratória que indivíduos hígidos, menor pico de consumo de O<sub>2</sub>, hiperinsuflação dinâmica induzida pelo exercício e eficiência respiratória reduzida. Tais achados são importantes para reconhecimento precoce dos pacientes com déficit funcional e tratamento precoce dos mesmos.

## A Imagem no diagnóstico da DPOC

Em muitos casos os exames de imagem não são considerados adequados para o diagnóstico da DPOC, mais do que isso, podemos encontrar no dia a dia situações em que o uso equivocado dos exames de imagem seria um dos fatores de retardo no diagnóstico com pacientes portadores da doença, até mesmo em níveis avançados, apresentando exame de imagem - em especial o radiograma de tórax - completamente normal. Pode-se também, em pacientes com determinados biotipos, completamente saudáveis do ponto de vista respiratório, exibirem padrão de imagem compatível com hiperinsuflação pulmonar sugerindo presença de doença na verdade inexistente.

### O radiograma de tórax

Se a radiografia de tórax não é útil para se estabelecer o diagnóstico de DPOC ela pode auxiliar na exclusão ou sugestão de diagnósticos alternativos e também auxiliar na identificação da presença de co-morbidades. Podemos num radiograma de tórax identificar anormalidades que possam sugerir por exemplo fibrose pulmonar, bronquiectasias, doença pleural, pneumoconioses; alterações músculo esqueléticas (como cifoescoliose), entre outras<sup>1</sup>.

As alterações radiológicas que são caracteristicamente associadas a à DPOC incluem sinais sugestivos de hiperinsuflação pulmonar decorrente do aprisionamento aéreo como perda ou redução da curvatura do diafragma, ou aumento espaço retroesternal e a diminuição da expressão das marcas vasculares. Como já mencionado alterações dessa natureza podem estar presentes em pacientes portadores de DPOC ou não, com os mesmos podendo estar ausentes em portadores da doença inclusive em quadros avançados da mesma<sup>1</sup>.

### A Tomografia de tórax

Em relação a tomografia computadorizada de tórax (TC), a mesma também não é rotineiramente recomendada na avaliação de pacientes com DPOC até o atual momento. Também de forma semelhante se mostra útil

para a exclusão de outras patologias e para a avaliação de presença de comorbidades<sup>1</sup>.

Adicionalmente a TC apresenta indicação em pacientes com critérios para rastreamento de câncer de pulmão, em candidatos a cirurgia redutora de volume ou nos candidatos a transplante pulmonar. A tomografia tem valor especial adicional por poder demonstrar a extensão de acometimento do parênquima através da avaliação da presença em maior ou menor grau de enfisema pulmonar. A extensão do enfisema se correlaciona com os níveis de redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono DLco. Estudos demonstraram que uma maior carga de enfisema na TC se associa à diminuição da capacidade de exercício e menor distância percorrida no teste da caminhada de 6 minutos se associando a queda da considerada diferença mínima clinicamente importante para a distância de caminhada que é o declínio acima de 30m que foi associado ao aumento do risco de hospitalização e mortalidade dos pacientes<sup>18</sup>.

De forma relativamente recente surgiu a possibilidade da adição de uma nova técnica, lançando mão da tomografia computadorizada de tórax através de mapeamento de resposta paramétrica (*parametric response mapping* – PRM). Foram obtidas imagens em inspiração e expiração que foram depois pareadas e analisadas baseadas em seus valores de atenuação em especial a variação dos mesmos. A PRM foi usada para calcular a quantidade de enfisema (PRM emph) e aprisionamento aéreo não enfisematoso (PRM das vias aéreas), posteriormente, modelos de regressão linear foram utilizados para estudo da associação de medidas de PRM com parâmetros clínicos. Observou-se que existe forte associação da severidade do DPOC com as medidas de PRM. Novos estudos serão necessários para validação desses dados e aplicabilidade de seu uso na prática clínica.

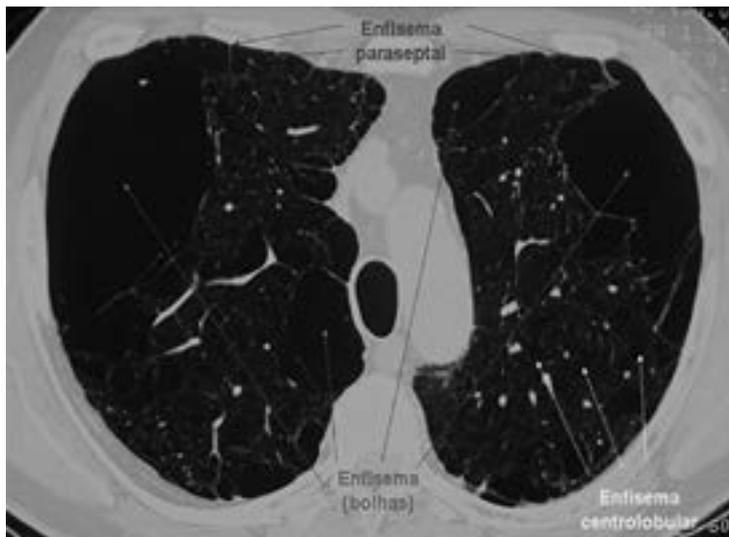
Em relação ao enfisema pulmonar os pacientes podem exibir diferentes tipos morfológicos de apresentação do mesmo:

**Enfisema centrolobular:** conseqüente à dilatação ou destruição dos bronquíolos respiratórios, predomina nos lobos superiores e está associado principalmente ao tabagismo<sup>1</sup>.

**Enfisema panacinar:** dilatação e destruição dos ácinos pulmonares. Usualmente predomina nos lobos inferiores e se associa principalmente a portadores de DPOC com deficiência de alfa 1 antitripsina.

**Enfisema parasseptal:** ocorre na periferia dos pulmões, a nível justapleural e ao longo septos interlobulares. Associa-se também com o tabagismo. Sua localização determina possibilidade de desenvolvimento do pneumotórax espontâneo secundário.

Figura 1.



### Utilização de questionários de auxílio ao diagnóstico da DPOC

Em relação a DPOC, historicamente se busca a elaboração de testes que tenham aplicabilidade para a otimização do diagnóstico e também que auxiliem na identificação de fatores que interfiram na qualidade de vida dos pacientes.

Mesmo que o diagnóstico DPOC seja considerado relativamente fácil e baseado principalmente na espirometria e nos sintomas, a prevalência de subdiagnóstico é extremamente alta. O rastreamento na busca de portadores de DPOC em populações de maiores riscos de desenvolverem a doença é altamente desejado desde que seja exequível no cenário técnico e social. Os questionários baseados em sintomas têm como importante foco o rastreamento da DPOC na atenção primária.

Em um trabalho de 2006, Price e cols estudaram 818 indivíduos com características que os levaram a inclusão (fumantes sem história prévia de doença pulmonar) e que completaram todas as avaliações propostas, responderam um questionário de 54 perguntas que produziu 52 itens para análise, sendo que 17 foram incluídos em regressão multivariada. Oito dessas questões tiveram relações significativas com o diagnóstico de DPOC, incluindo **idade do paciente, carga tabágica, índice de massa corporal, tosse que se modificava com alterações climáticas, expectoração na ausência de resfriado, escarro matinal, frequência de sibilância e história de alergias respiratórias**. Os itens individuais renderam odds ratios variando de 0,23 a 12 e o questionário demonstrou uma sensibilidade de 80,4 e especificidade de 72,0. Fez-se a sugestão de que, a partir desses dados, um questionário auto adaptado, simples para pacientes, poderia ser usado para identificar indivíduos com alta probabilidade de apresentarem DPOC, para quem a indicação do teste espirométrico é particularmente importante devendo sempre ser realizado. A implementação deste questionário poderia aumentar a eficiência e a precisão

diagnóstica dos atuais esforços de triagem desses pacientes.

Em 2008 foi desenvolvido o questionário COPD-PS através de uma lista de conceitos identificados para inclusão usando a opinião de um grupo de trabalho sendo realizada uma pesquisa com 697 pacientes em 12 locais. Dos 697 pacientes pesquisados, 295 pacientes atenderam critérios de avaliação para desempenho espirométrico sendo que 38% destes ( $n = 113$ ) apresentaram resultados indicando obstrução fixa ao fluxo de ar. Cinco itens avaliados previram positivamente a presença de obstrução: **falta de ar, tosse produtiva, limitação de atividade física, história de tabagismo e idade**. Índices mais elevados nesse teste de rastreio foram associados a obstrução mais acentuada, uso de broncodilatadores e hospitalização. O COPD-PS classificou com precisão a DPOC relatada pelo médico ( $AUC = 0,89$ ) sendo um questionário breve e preciso que pode identificar indivíduos com probabilidade de desenvolver DPOC.

Em busca de um processo de rastreio especialmente simples e aplicável um grupo alemão analisou questões para otimizar o diagnóstico da DPOC através de um ensaio prospectivo pragmático em ambiente de prática clínica que envolveu pneumologistas e médicos de cuidados primários em áreas urbanas e rurais da Alemanha. Chegou-se à conclusão que um questionário com apenas duas perguntas, a saber, sobre a história de tabagismo e a presença de tosse e /ou dispneia como sintomas respiratórios permitiriam no caso de resposta positiva que os médicos selecionassem pacientes em risco de DPOC para posterior espirometria com obtenção de uma relação de 2:1 para identificar um paciente com DPOC e de 2:9 para identificar um paciente de DPOC estágio II do GOLD vigente à época. Foram incluídos 684 médicos de atenção primária e 137 pneumologistas. Pacientes consecutivos não selecionados de ambos os sexos e com idade  $\geq 40$  anos sem diagnóstico prévio de doença pulmonar responderam as duas questões básicas: **(1) Você já ou já fumou? (2) Você sofre regularmente de tosse e / ou falta de ar?** Os pacientes que confirmaram as duas questões foram selecionados e o médico preencheu um questionário de 10 itens sobre cada paciente e realizou-se uma espirometria.

Esse trabalho, apesar de apresentar um direcionamento extremamente prático em sua aplicação e ter sua validade, foi, quando posteriormente comparado com outras abordagens da mesma natureza, analisado como sendo de um grau inferior em termos de acurácia.

Com a presença de diferentes questionários validados levanta-se a questão do grau de semelhança no resultado obtido com a aplicação dos mesmos. Um es-

tudo realizado na população grega comparou 3 questionários de triagem, incluindo o COPD-PS, entre fumantes com idade acima de 40 anos em ambiente de atenção primária sendo excluídos os indivíduos com diagnóstico prévio de asma ou outra doença pulmonar crônica além da DPOC. Todos estavam em condição clínica estável e preenchiaram três questionários já validados sendo eles o questionário do Grupo Internacional de Vias Aéreas de Atenção Primária (IPAG), o COPD-PS e o Questionário de Função Pulmonar (LFQ) e realizavam a seguir a espirometria. O diagnóstico médico de DPOC foi estabelecido por um pneumologista experiente. Todos os 3 questionários mostraram valores preditivos negativos extremamente elevados (94-96%), portanto, neste caso, o diagnóstico de DPOC pode ser excluído com segurança tornando desnecessária a realização da espirometria. A área abaixo da curva foi semelhante nos 3 questionários (AUC ROC: 0.794-0.809). O questionário COPD-PS demonstrou o maior valor preditivo positivo (41%) em relação aos outros dois. Por outro lado, o questionário IPAG e LFQ demonstraram maior sensibilidade do que o COPD-PS, resultando em menores porcentagens de casos não identificados. Assim sendo, percebeu-se que 3 questionários de triagem validados para DPOC demonstraram características diagnósticas diferentes.

A validade desse tipo de abordagem (questionários) com outros métodos foi estudada em trabalho buscando o melhor método de rastreio na atenção primária para diagnóstico de DPOC em tabagistas. O grupo desenvolveu um questionário para detectar casos de DPOC e comparou sua confiabilidade com outras estratégias. Para desenvolver o novo questionário (questionário de triagem da DPOC de Terrassa [EGARPOC]), utilizaram dados de um estudo epidemiológico sobre a prevalência de DPOC em fumantes e estabeleceram sua significância para o diagnóstico de DPOC na análise de regressão. A comparação se deu entre o questionário elaborado pelo grupo (EGARPOC), Questionário de Rastreio de Saúde Respiratória, o questionário de 2 questões e o espirômetro portátil COPD-6. Um estudo multicêntrico transversal que incluiu 407 fumantes ou ex-fumantes com mais de 40 anos, sem diagnóstico conhecido de DPOC, que preencheram os diferentes questionários e submetidos à espirometria com COPD-6. Ao comparar os questionários pelo teste do qui-quadrado, o questionário de 2 perguntas mostrou a pior discriminação. Já a avaliação do  $VEF_1 / VEF_6$  (Volume expiratório Forçado no sexto segundo) com corte de 0,78 saiu-se significativamente melhor do que os questionários na detecção de DPOC sendo considerado a melhor ferramenta de triagem para DPOC em cuidados primários, em comparação com os questionários testados.

Sendo assim, diferentes questionários foram desenvolvidos para alcançar o diagnóstico por suspeita de presença de DPOC. No entanto, apesar de os mesmos

terem a capacidade de otimizar a solicitação da espirometria e facilitar o diagnóstico prévio da COPD, os mesmos não são capazes por si só de estabelecer o diagnóstico da patologia, sempre dependente da avaliação da função pulmonar

## Exames adicionais no diagnóstico da DPOC

O diagnóstico da DPOC independe de exames adicionais. Por outro lado, determinados achados em determinados exames podem chamar a atenção para alterações que desencadeiam processos investigativos adicionais e que podem auxiliar no diagnóstico da DPOC. Como exemplo: o achado de hipoxemia, poliglobulia, presença de alterações eletrocardiográficas compatíveis com aumento do trabalho do ventrículo direito entre outras possibilidades. Além disso, determinados exames tem utilidade para, após estabelecido o diagnóstico de DPOC, auxiliarem na avaliação da gravidade e no acompanhamento clínico da doença. Gasometria arterial está recomendada na avaliação inicial de pacientes com doença grave, ou seja,  $VEF_1 < 50\%$ , na presença de manifestação clínica de hipoxemia como cianose, cor pulmonale, hipertensão pulmonar ou evidência de saturação periférica de oxigênio abaixo de 92%. Pacientes com doença avançada podem apresentar hipercapnia e hipoxemia, podendo se beneficiar da oxigenoterapia domiciliar prolongada conforme as recomendações pré-estabelecidas.

O eletrocardiograma e o ecocardiograma, em casos de suspeição clínica ou radiológica de hipertensão arterial pulmonar ou na presença de dispneia desproporcional ao grau de alteração na função pulmonar e no caso de evidência ou suspeita de doença cardiovascular associada, estão indicados para uma abordagem sistêmica da DPOC buscando uma avaliação global do paciente e atenção a presença de co-morbidades.

Também podem estar indicados outros exames laboratoriais além da gasometria arterial na proposta de avaliação da função renal, hepática e metabólica, para investigar doenças associadas como diabetes e cirrose hepática. A ultrassonografia abdominal e a endoscopia digestiva alta são úteis na avaliação de neoplasias do sistema digestório, doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica.

O Teste de caminhada de seis minutos (TC6M) avalia a distância percorrida em metros associado ao comportamento da oximetria de pulso e frequência cardíaca sendo um exame auxiliar na avaliação funcional dos pacientes. Se mostra útil para avaliar a tolerância ao exercício, medir o efeito do treinamento em programas de reabilitação pulmonar e da terapia medicamentosa<sup>1,5</sup>.

A dosagem da  $\alpha 1$ -antitripsina está recomendada em todos os pacientes que recebem o diagnóstico de DPOC, especialmente nos com doença grave e precoce

na busca de identificar a deficiência dessa enzima o que determinaria a necessidade de tratamento específico<sup>1</sup>.

## Conclusão

A presença de sintomas sugestivos da doença – que podem estar presentes em maior ou menor grau e com maior ou menor facilidade de obtenção junto aos pacientes – somados a avaliação da capacidade funcional pulmonar tendo como base a espirometria convencional e o histórico do indivíduo, em especial de tabagismo formam uma tríade através da qual construímos a hipótese e firmamos o diagnóstico da DPOC.

---

## Referências

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) – 2017 Report.
2. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by imperial College London. [Http://www.boldstudy.org](http://www.boldstudy.org)
3. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al . Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(5): 1565-1573.
4. Rabahi MF. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando desafios. *Pulmão RJ* 2013;22(2):4-8
5. Stirbulov R, Jardim JR . Diretrizes Brasileiras para o manejo da DPOC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – Adaptação para o Brasil do consenso Latino Americano de DPOC. 2016
6. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro C et al. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respiratory medicine* (2011) 105, 57 e 56 .
7. Denis E O'Donnel and KevinB Gebke. Activity restriction in mild COPD: a challenging clinical problem . *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 577–588. Published online 2014 Jun 4. doi: 10.2147/COPD.S62766
8. Prescott G, Woodruff, M.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Eugene Bleecker, M.D., Stephanie A. Christenson, M.D., David Couper, Ph.D., Jeffrey L. Curtis et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374:1811-1821
9. Cukier A, Viana C M S. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Prática Pneumológica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* Rio de Janeiro Guanabara Koogan 2010.
10. Koblizek, V. et al. Diagnosing COPD: advances in training and practice - a systematic review. *Adv Med Educ Pract.* 2016 Apr 4;7:219-31
11. Chen, S. et al. Risk factors for FEV1 decline in mild COPD and high-risk populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 27;12:435-442
12. Frantz, S. et al. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med.* 2012;106(8):1116–1123
13. Crisafulli, E. et al. Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. *Respiration.* 2017;93(1):32-41
14. Jarenback, L. et al. Bronchodilator response of advanced lung function parameters depending on COPD severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Nov 25;11:2939-2950
15. Capozzolo, A. et al. Clinical and Functional Lung Parameters Associated With Frequent Exacerbator Phenotype in Subjects With Severe COPD. *Respir Care.* 2017 May;62(5):572-578
16. Di Marco, F. et al. *Respir Med.* 2017 Jun; 127: 7-13
17. Emphysema and DLCO predict a clinically important difference for 6MWD decline in COPD. Díaz, Alejandro A. et al. *Respiratory Medicine* , Volume 109 , Issue 7 , 882 - 889
18. Hartley RA, Barker BL, Newby C, et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;137(5):1413-1422.e12. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.001.
19. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest.* 2006 Jun;129(6):1531–9
20. Development and Initial Validation of a Self-Scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS) Fernando J. Martinez, Anastasia E. Raczek, Frederic D. Seifer, Craig S. Conoscenti, Tammy G. Curtice, Thomas D'Eletto, Claudia Cote, Clare Hawkins, Amy L. Phillips. *COPD.* 2008 Apr; 5(2): 85–95
21. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. Kögler, Harald et al. *Respiratory Medicine*, Volume 104, Issue 7 , 1012 - 1019
22. Spyrtatos D, Haidich A, -B, Chloros D, Michalopoulou D, Sichelidis L, Comparison of Three Screening Questionnaires for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Primary Care. *Respiration* 2017;93:83-89
23. Montserrat Llordés, Elba Zurdo, Ángeles Jaén, Inmaculada Vázquez, Luís Pastrana & Marc Miravittles (2017) Which is the Best Screening Strategy for COPD among Smokers in Primary Care?, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14:1, 43-51
24. Divo M. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 15;186(2):155-61. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC. Epub 2012 May 3.

# DPOC a origem pode estar na **Alfa1**

A deficiência de alfa1antitripsina é mais comum do que se imagina



- Acomete **1 a cada 2.000-5.000** nascidos vivos<sup>1</sup>
- **2,8% dos pacientes** com DPOC apresentam algum grau de deficiência de AAT<sup>1</sup>
- Estima-se que existam cerca de **48.000 casos** de deficiência de alfa1antitripsina grave no Brasil<sup>2</sup>
- No Brasil **menos de 1%** dos pacientes com deficiência de alfa1antitripsina recebe tratamento<sup>2</sup>



## Eficácia

- Zemaira® aumenta os níveis de alfa1antitripsina<sup>3</sup>
- Zemaira® mantém os níveis séricos de AAT acima do limiar protetor de 11  $\mu\text{M}^3$
- Zemaira® apresentou nível sérico médio de AAT de 17,7  $\mu\text{M}^2$ , de acordo com o estudo de Stocks JM *et al.* (2006)

**Zemaira®**  
alfa1antitripsina



## Pureza

- Zemaira® é um produto altamente purificado por meio de rigorosos processos de inativação viral e nanofiltração<sup>4</sup>
- Zemaira® é a única terapia de reposição aprovada pelo FDA com classificação de alta pureza<sup>4</sup>



Outras terapias de reposição<sup>6,7</sup>

Zemaira®

## Conveniência

- Tempo de infusão de aproximadamente **15 minutos** por frasco\*<sup>5</sup>
- Armazenamento de 2°C a 8°C<sup>5</sup>

\* Tempo baseado em paciente de 75 kg.



# Zemaira®

## alfa1antitripsina

Zemaira® contém alfa1antitripsina para uso intravenoso (injeção ou infusão) por pacientes adultos. **Apresentação:** embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado, 1 frasco-ampola com 20 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência. Após a reconstituição com 20 mL de água para injetáveis, cada frasco-ampola contém aproximadamente 1000 mg de alfa1antitripsina funcionalmente ativa, 81 mM de sódio, 38 mM de cloreto, 17 mM de fosfato e 144 mM de manitol. A atividade específica de Zemaira® é  $\geq 0,7$  mg de alfa1antitripsina funcional por miligrama de proteína total e a pureza (alfa1antitripsina total/proteína total) é  $\geq 90\%$ . **Indicações:** Reposição crônica e terapia de manutenção em indivíduos com deficiência de alfa1antitripsina e evidência clínica de enfisema (aumento de níveis de alfa1antitripsina funcional e antigênicos no soro e no fluido de revestimento epitelial do pulmão). **Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes do produto. Pacientes com histórico de anafilaxia ou resposta sistêmica grave aos produtos contendo alfa1antitripsina ou com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA, devido ao risco de hipersensibilidade grave. **Advertências e Precauções:** Não há dados clínicos que demonstrem os efeitos a longo prazo da terapia de reposição crônica. Zemaira® não é indicado para tratamento de pacientes com doença pulmonar nos quais não foi estabelecida a deficiência grave de alfa1antitripsina. Não foi demonstrado o efeito da terapia de reposição com produtos com alfa1antitripsina em complicações pulmonares e na progressão do enfisema na deficiência de alfa1antitripsina. A velocidade de infusão de Zemaira® e o estado clínico do paciente devem ser cuidadosamente monitorizados durante a infusão. O paciente deve ser observado quanto aos sinais de reações relacionadas à infusão. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo reações cutâneas, urticária generalizada, aperto no peito, dispnéia, sibilos, sensação de desmaio, hipotensão e anafilaxia. Se esses sintomas ocorrerem, o uso do produto deve ser interrompido e o paciente deverá procurar atendimento médico de emergência, dependendo da gravidade da reação. Como ocorre com qualquer solução coloidal, pode haver um aumento do volume plasmático após a administração intravenosa de Zemaira®; deve-se ter cuidado em pacientes com risco de sobrecarga circulatória. A segurança e a eficácia na população pediátrica não foram estabelecidas. A dose para os pacientes genéticos deve ser adequada ao seu estado clínico. A produção de Zemaira® segue todas as normas para prevenir infecções virais (HIV, HBV, HCV, HAV e parvovirus B19) resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos. É altamente recomendado o registro da data da aplicação, do número do lote e do volume toda vez que for administrado a um paciente. **Reações Adversas:** Em estudos clínicos foram reportadas as seguintes reações adversas leves a moderadas: azia, dor/hemorragia no local da injeção, tosse, cefaleia, parestesia, prurido, febre, erupção cutânea, náusea, dor no peito. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista** - Categoria C de uso na gestação. O uso durante a gestação e a lactação só deverá ser feito após avaliação médica do risco/benefício. **Posologia:** Cada frasco de Zemaira® contém a quantidade de alfa1antitripsina funcionalmente ativa em miligramas indicada no rótulo do produto, determinada conforme a capacidade de neutralizar a elastase neutrofílica humana. A dose recomendada de Zemaira® é de 60 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa, uma vez por semana, a uma velocidade de aproximadamente 0,08 mL/kg/min, de acordo com a resposta e o conforto do paciente. Estudos de variação da dose utilizando parâmetros de eficácia não foram realizados com qualquer produto contendo alfa1antitripsina. Para mais informações, consulte a bula completa do produto. SAC 0800-600-8810 www.csllab.com.br. Zemaira® MS - 10151.0124. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** h\_25.09.2014\_v2. (ZEMminibula\_27\_10\_2014).

**Interação medicamentosa:** Não foram observadas interações medicamentosas com broncodilatadores, corticoides, e anti-infecciosos utilizados durante os estudos clínicos. **Contraindicação:** Pacientes com histórico de anafilaxia ou resposta sistêmica grave aos produtos contendo alfa1antitripsina ou com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA, devido ao risco de hipersensibilidade grave.

**Refs. bibli:** 1. Ross R, Dilmer L, Nascimento C, et al. Prevalência da deficiência de alfa-1antitripsina e frequência alélica em pacientes com DPOC no Brasil. J Bras Pneumol. 2016;42(3):311-16. 2. Rodrigo Russo, José Roberto de Brito Jardim. Prevalência da deficiência de alfa1antitripsina no Brasil. Unifesp. 2013. 3. Janda JM, Brandly M, Pollock Q, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira®. COPD 2006;3:17-23. 4. Cowden DL, Fisher GE, Weeks RL. A pilot study comparing the purity, functionality and isoform composition of alpha-1-proteinase inhibitor (human) products. Can Med Res Opin. 2005;21(6):877-83. 5. Bula do Produto Zemaira®, CSL Behring. 6. Typisim®; bula do produto. Grifols, 2015. 7. Ventis®; bula do produto. Panamerican Medical Supply, 2015.

SAC 0800 600 8810  
www.csllab.com.br  
sac@csllab.com

FARMACO  
VIGILÂNCIA

Anúncio veiculado exclusivamente aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos.  
Minibula do produto neste material. Veiculado em abril de 2017.

CSL Behring  
Biotherapies for Life™

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.  
Rua Olimpiadas, 134 - 9º andar, edifício Alpha Tower  
Vila Olímpia, São Paulo - SP  
CEP: 04551-000

**Artigo****Quando devemos usar CI na DPOC?***Cláudia Henrique da Costa<sup>1</sup>, Rogério Rufino<sup>2</sup>***Resumo**

Embora as diretrizes para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) preconizem o uso de corticoides inalatórios para os casos mais graves e, especialmente, para aqueles que apresentam exacerbações frequentes, verifica-se que o uso destes medicamentos é muito comum inclusive em casos leves e como primeira opção de tratamento. A falta de estudos robustos em pacientes com DPOC e a experiência positiva adquirida no tratamento dos pacientes com asma facilitou a disseminação do uso dos corticoides inalatórios para tratar os pacientes com doença obstrutiva devido ao fumo. Estudos posteriores demonstraram que os corticoides inalados usados isoladamente em pacientes com DPOC não só eram ineficazes, como aumentavam o risco de vários eventos adversos, especialmente a pneumonia. Atualmente, após várias revisões, o documento GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) sugere o uso de broncodilatadores combinados para o tratamento de pacientes estáveis. O corticoide inalatório pode ser usado em combinação com um broncodilatador nos pacientes com asma associada, nos que apresentam eosinofilia e naqueles que persistem com exacerbações.

Descritores: DPOC, terapia combinada, corticosteroides

**Abstract**

Although the guidelines for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) advocate the use of inhaled corticosteroids for more severe cases, and especially for those with frequent exacerbations, the use of these medications is very common even in as the first treatment option. The lack of robust studies in patients with COPD and the positive experience gained in treating patients with asthma facilitated the spread of inhaled corticosteroids in the to treat patients with obstructive disease due to smoking. Subsequent studies have shown that inhaled corticosteroids used alone in COPD patients were not only ineffective, but also increased the risk of some adverse events, especially pneumonia. Currently, after several reviews, the GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) document suggests the use of combined bronchodilators for the treatment of stable patients. Inhaled corticosteroids may be used in combination with a bronchodilator in patients with associated asthma, those with eosinophilia, and those who persist with exacerbations.

Keywords: COPD; Combined Modality Therapy; corticosteroids

1. Professora Adjunta de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

2. Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Endereço para correspondência:** Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) - Boulevard 28 de setembro n° 77 – Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ)  
Disciplina de Pneumologia - CEP:20551-030

**Email:** ccosta.uerj@gmail.com

## Quando devemos usar CI na DPOC?

Segundo o documento GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), os corticosteroides inalatórios (CI) somente deveriam ser utilizados pelos pacientes que têm exacerbações frequentes, que representam menos de 20% do total ou por aqueles com asma associada<sup>1</sup>. Entretanto, mais de 70% dos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) atualmente se encontram em tratamento com CI, e mais da metade começa a recebê-los como terapia inicial<sup>2</sup>.

### Por que usamos corticoide inalatório na DPOC?

Mais de meio século se passou desde o lançamento do primeiro corticoide inalatório, a beclometasona. Com a falta de estudos clínicos em pacientes com DPOC e levando-se em conta as propriedades anti-inflamatórias do produto e a eficácia do produto na asma, parecia óbvio, no final dos anos 70 e 80, usar os CI para tratar os pacientes com doença obstrutiva devido ao fumo. Na década seguinte, alguns importantes estudos começaram a ser desenhados para avaliar a eficácia deste tratamento. Assim, em 1999 foi publicado o estudo Copenhague, que incluiu 290 pacientes com DPOC leve [média percentual do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) basal foi de 86%] e que receberam, de forma aleatória, budesonida ou placebo durante 36 meses<sup>3</sup>. Como desfechos primários foram avaliados a taxa de exacerbações e declínio do VEF<sub>1</sub> (%) no período. O estudo foi negativo, não tendo sido capaz de mostrar diferença entre os grupos. No mesmo ano, houve a publicação do estudo EUROSCOP (*European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease*), desenhado com características semelhantes ao estudo de Copenhague, mas tendo incluído 1.277 pacientes<sup>4</sup>. Além de não ter conseguido demonstrar benefício quanto ao uso de budesonida inalatória para os pacientes com DPOC, o estudo apontou um maior número de eventos adversos entre os pacientes do grupo ativo, como hematomas, candidíase oral e disfonia. No ano seguinte, o estudo ISOLDE (*Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease*), que havia avaliado 751 pacientes com DPOC durante 36 meses, em uso de fluticasona ou placebo, não conseguiu observar resposta positiva na redução do declínio da função pulmonar, mas apontou para a redução do número de exacerbações entre os pacientes que estavam no grupo ativo ( $p=0,026$ )<sup>5</sup>. Em 2007, é publicado o estudo TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) que incluiu 6.184 pacientes com DPOC moderado a grave, que foram alocados de forma aleatória em quatro braços: propionato de fluticasona, salmeterol, a combinação dos dois ou placebo<sup>6</sup>. O estudo tinha como desfecho primário, verificar a mortalidade de qualquer causa durante 3 anos de observação. Embora não tenha sido possível determinar essa redução de mortalidade, vários

outros desfechos secundários foram alcançados incluindo o número de exacerbações, que foi inferior nos três grupos ativos quando comparados ao placebo ( $p<0,001$ ). Nesse mesmo estudo, foi observado que os pacientes que tinham usado fluticasona apresentavam risco aumentado de ter pneumonia, quando comparado com os outros grupos<sup>6</sup>.

Desde então, se avalia até que ponto o uso dos CI aumentam o risco de pneumonia. Uma revisão sistemática Cochrane, que incluiu 11.076 pacientes com DPOC de moderada a grave de 12 estudos clínicos, constatou aumento do risco de pneumonia em pacientes que usavam a associação de  $\beta$ -2 agonista de longa duração (LABA) com CI, em comparação à monoterapia com LABA (OR: 1,55; IC de 95%: 1,2-2,01)<sup>7</sup>. Vários outros estudos relataram o risco aumentado de monilíase oral, rouquidão, fraturas, infecções e diabetes<sup>8-11</sup>.

### Qual seria a outra opção de tratamento?

O estudo WISDOM (*Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management*), publicado em 2014, analisou 2.485 pacientes com DPOC exacerbadores<sup>12</sup>. Após um período inicial no qual todos os pacientes usavam tiotrópio, salmeterol e fluticasona, metade foi alocada no braço que retiravam gradualmente o CI e os demais permaneceram em uso do mesmo tratamento. Ao final de um ano verificou-se que a retirada do CI não havia interferido no número de exacerbações, mas esses pacientes haviam apresentado discreta queda do VEF<sub>1</sub>%<sup>12</sup>.

O estudo INSTEAD (*Indacaterol: Switching Non-Exacerbating Patients with Moderate COPD from Salmeterol/Fluticasone to Indacaterol*) comparou pacientes com DPOC leve, não exacerbadores, em uso da monoterapia com indacaterol com a associação de salmeterol com fluticasona<sup>13</sup>. Verificou-se que todos os desfechos (VEF<sub>1</sub>% vale, uso de medicação de resgate, número de exacerbações, qualidade de vida e índice de dispneia) foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo que pacientes pouco exacerbadores não se beneficiariam do uso de CI<sup>13</sup>.

Mais recentemente, o estudo FLAME incluiu 3.362 pacientes com DPOC com histórico de exacerbação<sup>14</sup>. Eles foram divididos em dois braços: indacaterol e glicopirrônio vs. salmeterol e fluticasona (Esta última associação era considerada até então como o tratamento padrão para pacientes exacerbadores). Após um ano de acompanhamento, verificou-se que os pacientes do grupo indacaterol e glicopirrônio haviam apresentado menos exacerbações. Os autores concluíram que a associação de dois broncodilatadores (indacaterol e glicopirrônio) havia sido superior ao salmeterol/fluticasona na prevenção de exacerbações de pacientes com DPOC com histórico de pelo menos uma exacerbação no último ano<sup>14</sup>.

## A dosagem de eosinófilos pode ser um biomarcador para o uso de CI?

Sabe-se que os eosinófilos estão presentes no escarro de 20% a 40% dos pacientes com DPOC e que as concentrações de proteína catiônica eosinofílica (ECP, na sigla em inglês) se apresentam em níveis mais altos nos pacientes com DPOC de moderada a grave do que na asma<sup>15</sup>.

Análise *pos-hoc* de vários estudos demonstraram que a contagem de eosinófilos no sangue e no escarro pode servir de biomarcador na predição da eficácia do CI no tratamento de pacientes com DPOC, especialmente no que tange à prevenção de exacerbações<sup>1,16-18</sup>. Assim, o CI poderia ser mais eficaz entre os pacientes exacerbadores e que apresentam eosinofilia.

## O que diz o GOLD 2017?

Recentemente, foi lançada a revisão de 2017 do documento GOLD<sup>1</sup>. Dentre as novidades apresentadas foi proposto o escalonamento e descalonamento do tratamento ao estilo do que já feito na asma. No entanto, no caso da DPOC, a proposta é a redução ou retirada do CI. Assim, os pacientes menos sintomáticos poderiam começar com um broncodilatador, podendo ser tanto um LABA como um LAMA (antimuscarínico de longa duração). Em caso de persistência dos sintomas, o médico deve-

**Figura 1.** Proposta de tratamento segundo o documento GOLD 2017

Grupo	Terapia de escolha	Terapia alternativa
A	BD de curta duração (β2 agonista ou antimuscarínico)	LABA, LAMA ou associação de 2 BD
B	LAMA ou LABA	LAMA e LABA
C	LABA+CI ou LAMA	LAMA e LABA LAMA e Roflumilast LABA e Roflumilast
D	LABA+CI e/ou LAMA	LABA+CI e Roflumilast LAMA e LABA LAMA e Roflumilast

**Legenda:** Quadro adaptado do documento GOLD 2017

ria lançar mão da associação de dois broncodilatadores. No caso de pacientes do grupo C, a preferência deveria ser um LAMA, pois existem evidências de que ele seria mais eficaz do que um LABA na prevenção de exacerbações. De forma alternativa, poderia ser usada a associação LABA com CI. Pacientes do grupo D, mais graves, deveriam iniciar com dupla broncodilatação (LABA/LAMA) e, se necessário, a associação de CI. Roflumilast poderia ser acrescentado em caso de persistência dos quadros de exacerbação. O CI pode ser usado em associação com LABA nos pacientes exacerbadores, mas é recomendado que em caso de pneumonia esse esquema seja trocado. Além dos pacientes exacerbadores, o CI fica restrito ao uso em pacientes com associação de asma ou naqueles que apresentam contagem aumentada de eosinófilos no sangue ou no escarro. Não existem evidências para se fazer uma prova terapêutica curta com corticoide oral para se determinar quais pacientes se beneficiar do uso do CI.

## Em resumo

- Os CIs usados isoladamente em pacientes com DPOC não melhoram a função pulmonar e nem reduzem a progressão da doença (EUROSCOP, *Copenhagen City Lung Study*, *Lung Health Study II*).
- A associação LABA/CI, tão usada no nosso meio, reduzem as exacerbações, mas às custas do aumento do risco de eventos adversos, como pneumonia, nos pacientes com DPOC de moderada a grave.
- A revisão do GOLD 2017 sugere rever o uso de CI para os pacientes com DPOC. Pacientes com asma associada, com eosinofilia ou pacientes exacerbadores, especialmente aqueles que já estão em uso de terapia broncodilatadora dupla, são os principais alvos para tratamento com estes medicamentos.

## Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report). Disponível em <http://goldcopd.org>
2. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J*. 2009;34:13-16
3. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819-23
4. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1948-53.
5. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303
6. 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;356:775-89.
7. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;9:CD006829.
8. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002991
9. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled

- corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;66:699-708.
10. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2009;14:983-90
  11. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001-6
  12. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371:1285-94
  13. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1548-56
  14. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34.
  15. Pascoe S, Locantore N, Dransfield Mt, Banes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;3:435-42
  16. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523-5.
  17. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, pascoe S, Jones Pw, Wedzicha Ja, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71(2):118-25
  18. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Roduiz-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-8.

Apoiadores SOPTEJ



**Artigo**

**O uso da combinação LABA/LAMA em pacientes com DPOC**  
LABA/LAMA combination in COPD

*Alexandre Pinto Cardoso<sup>1</sup>, Fabio Silva Aguiar<sup>2</sup>, Ana Maria Araujo<sup>3</sup>*

**Resumo**

Neste artigo de atualização discutiremos, à luz dos mais recentes e relevantes trabalhos, a terapia dupla com broncodilatadores de longa ação para os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no período estável, destacando sua proteção quanto a exacerbações, dispneia, qualidade de vida, utilizando como orientador de sua oportunidade de uso a recomendação mais recente do Iniciativa Global para Doenças Pulmonares (GOLD) da sigla em língua inglesa.

**Abstract**

In this update article we will discuss the light of the most recent and relevant studies on dual therapy with long acting bronchodilators for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the stable period, highlighting their protection against exacerbations, dyspnea, quality of life, Using the most recent recommendation of the Global Initiative for Lung Disease (GOLD) as the guideline of their opportunity to use the English acronym.

Keywords: COPD, Indacaterol, Glycopyrronium, aclidinium, olodaterol, vilanterol, tiotropium, dual therapeutics

---

1. Md Phd - Professor Associado Pneumologia UFRJ - Diretor Saúde IDT UFRJ - Coordenador Unidade Pesquisa Clínica IDT UFRJ - alexandrecardoso@hucff.ufrj.br  
2. Md Phd - Pesquisador Senior Unidade Pesquisa Clínica IDT UFRJ - aguiarmd@gmail.com  
3. Msc IDT UFRJ - Médica IDT UFRJ - Pesquisadora Unidade Pesquisa Clínica IDT UFRJ  
**Email:** alexandrecardoso@hucff.ufrj.br

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição de natureza inflamatória crônica que leva a limitação do fluxo de ar através de uma variedade de processos. A destruição da superfície alveolar e o processo inflamatório das vias aéreas são apenas dois contribuintes.

A DPOC afeta mais de 15 milhões de americanos e é a terceira causa principal de morte nos Estados Unidos. Além disso, a *World Health Association* estima que a DPOC é a quarta causa de morte no mundo todo.

Enquanto o fumo do tabaco continua a ser o principal culpado, a exposição à queima de lenha e à biomassa podem levar à DPOC nas pessoas susceptíveis, especialmente em áreas em desenvolvimento (<http://www.who.int/Respiratório/copd/en/>). No Brasil, Menezes e cols em 2005, no estudo Platino, estimou a prevalência da DPOC em 15,8% da população, tomando por base o índice  $VEF_1/CVF < 0,70$  (pós-Bd). Isto representaria um número absoluto de 7.600.383 pessoas com DPOC.

O diagnóstico e o tratamento da DPOC hodiernamente são orientados pela Iniciativa Global para Doenças Pulmonares (GOLD, da sigla em língua inglesa). Este documento orienta como fazer o diagnóstico, classifica a doença e o doente não só por critérios funcionais mas acrescenta a medição dos sintomas, índice de dispneia e número de exacerbações que pode ser observado (<http://www.gold.comCOPD.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>). A categoria na qual o paciente está inserido pode ser usado para orientar a terapia.

O pilar do tratamento não-farmacológico é cessação do tabagismo, oxigenoterapia e reabilitação pulmonar, estes últimos, nos casos indicados. O tratamento farmacológico inclui broncodilatadores inalados, corticosteroides inalados (ICS), combinação destes fármacos em formulação dupla ou tripla, inibidores da fosfodiesterase e até mesmo macrolídeos.

A finalidade desta revisão será concentrar-se em publicações recentes sobre o tratamento farmacológico para a DPOC, com ênfase na combinação de broncodilatadores de longa ação, agonistas beta adrenérgicos de longa ação (LABA) e inibidores da acetilcolina (LAMA)

## LAMA / LABA na DPOC

As vias aéreas são invadidas por nervos pós-gangliônicos, parassimpáticos. Estes nervos liberam acetilcolina, que regula o tônus muscular, a broncoconstrição de pequenos brônquios e bronquíolos e a resistência em vias aéreas maiores. Receptores muscarínicos e  $\beta_2$ -adrenérgicos são expressados nos pulmões. Três subtipos de receptores muscarínicos são expressados no pulmão (M1, M2 e M3)<sup>2</sup>. A broncoconstrição é mediada pelos receptores M1 e M3. Receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos são

expressados de forma abundante nas vias aéreas e sua ativação estimula a atividade da adenilciclase, que através do aumento de adenosina monofosfatase resulta em relaxamento muscular<sup>5</sup>. Consequentemente, a broncodilatação pode ser obtida pelo relaxamento da musculatura brônquica diretamente pela estimulação dos receptores  $\beta_2$  ou pela inibição da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos, resultando indiretamente no relaxamento<sup>27</sup>.

A natureza da interação entre os dois sistemas não é totalmente conhecida, mas existe evidência suficiente para sugerir que a combinação de um  $\beta_2$ -agonista de longa duração (LABA) e um anticolinérgico de longa duração (LAMA) é benéfico no tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A adição de um  $\beta_2$ -agonista reduz a liberação de acetilcolina, aumentando o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios induzida pelo antagonista muscarínico. Além disso, o antagonista muscarínico é capaz de reduzir a broncoconstrição induzida pela acetilcolina, e com isto amplificar a broncodilatação causada pelo  $\beta_2$ -agonista, através da estimulação direta dos receptores  $\beta_8, 9, 10$ .

Os broncodilatadores são as principais medicações no tratamento da DPOC. São consideradas medicações broncodilatadoras os  $\beta_2$ -agonistas, os anticolinérgicos e as metilxantinas. Existem dados consistentes na literatura mostrando melhora na sintomatologia, tolerância ao exercício e na limitação ao fluxo aéreo, mesmo na ausência de resposta broncodilatadora na espirometria<sup>13, 28, 22, 17, 18</sup>.

Vários estudos demonstraram benefícios da utilização de LABA no tratamento da DPOC estável<sup>28, 23, 7, 30, 4, 24, 19, 29, 20</sup>. Os principais benefícios do uso dos LABA isoladamente na DPOC estável são a redução do número de exacerbações, melhora na função pulmonar e melhora na qualidade de vida, quando comparados com placebo. Os LABA disponíveis atualmente são o salmeterol, o formoterol, o indacaterol, o vilanterol e o olodaterol. Os LABA possuem bom perfil de segurança. Um estudo caso-controle com metodologia confusa mostrou uma tendência de maior risco de arritmia com o início de uso de salmeterol, que não foi confirmada em pacientes sem antecedentes de doença cardíaca<sup>32</sup>. Aproximadamente 25% dos pacientes em uso de indacaterol apresentam tosse transitória até 5 minutos após a inalação<sup>11</sup>. Não se observou efeitos adversos significativos com o uso de formoterol, olodaterol e vilanterol.

Os LAMA, também chamados de agentes muscarínicos, incluem o tiotrópio, o umeclidínio e o glicopirróneo. O tiotrópio é o LAMA mais estudado e está disponível no Brasil desde 2003. O tiotrópio melhora a função pulmonar, reduz a hiperinsuflação dinâmica, diminui o grau de dispneia e o risco de exacerbações<sup>30, 6, 31, 16</sup>. Além disto, observa-se aumento do  $VEF_1$  até 24 horas após a dose, quando comparado com placebo<sup>22</sup> e é capaz de reduzir a taxa de declínio do  $VEF_1$ . Apesar de preocupações quan-

to ao perfil de segurança cardiovascular, dados de dois grandes estudos randomizados não encontraram riscos significativos<sup>14, 33</sup>.

A observação de que o uso de em doses terapêuticas de um  $\beta$ 2-agonista de curta duração não foi capaz de resultar em broncodilatação máxima em pacientes com DPOC levou à prática de associar um anticolinérgico. O grau de broncodilatação atingido por  $\beta$ 2-agonistas e anticolinérgicos é aditivo, principalmente em doses sub-máximas de cada agente<sup>14</sup>. A terapia combinada com salbutamol e ipratrópio, foi capaz de aumentar o volume expiratório forçado no 1o segundo ( $VEF_1$ ) além do ganho de cada agente isolado. Por conta disto, em pacientes GOLD C ou D que continuem sintomáticos com o uso de um LAMA ou um LABA, está recomendado se adicionar um broncodilatador da outra classe [GOLD]. O uso de uma formulação combinada em dose fixa é preferível ao uso de um LAMA e um LABA em formulações separadas devido a um provável ganho de adesão ao tratamento, além de se obter um custo total do tratamento menor<sup>34, 35</sup>.

A combinação de tiotrópio-olodaterol por inalador RespiMat® em pacientes com DPOC moderada a grave obteve um aumento no  $VEF_1$  nas primeiras 3 horas após o uso e após 24 horas de uso comparado aos monocomponentes<sup>3</sup>.

A combinação umeclidínio-vilanterol por inalador de pó seco obteve um aumento no  $VEF_1$  nas primeiras 6 horas e após 24 horas do uso comparado aos monocomponentes e ao placebo<sup>15</sup>. Além disto, um estudo de meta-análise encontrou um número menor de pacientes com pelo menos uma exacerbação no grupo em uso da combinação, quando comparado aos grupos com os monocomponentes<sup>25</sup>.

A combinação glicopirrônio-indacaterol por inalador de pó seco foi superior que os monoterapia com cada componente e com tiotrópio ao se comparar o  $VEF_1$  24 horas após o uso e o uso de medicação de alívio<sup>26</sup>.

Até 2017 três classes de medicamentos inalatórios são usados para tratar a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): beta-agonistas de ação prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e corticosteroides inalatórios (ICS). Quando são necessárias duas classes de medicamentos, o LAMA mais o LABA (LAMA + LABA) e o LABA mais o ICS (LABA + ICS) são frequentemente selecionados porque estas combinações

podem ser administradas através de um único dispositivo de medicação. A orientação antiga da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) recomendou o LABA + ICS como o tratamento de primeira linha para o controle da DPOC estável em pessoas de alto risco das categorias C e D. No entanto, a orientação atualizada GOLD 2017 recomenda LAMA + LABA sobre LABA + ICS.

Um trabalho recente<sup>36</sup> com 9839 mil pacientes, revisou dezenas de trabalhos, sendo sua maioria com o patrocínio da indústria farmacêutica concluiu que para o tratamento da DPOC, o LAMA + LABA tem menos exacerbações, maior melhora do  $VEF_1$ , menor risco de pneumonia e melhora mais frequente na qualidade de vida, medida por um aumento de 4 unidades ou mais do *Saint George Respiratory Questionary* (SGRQ). Esses dados foram respaldados por evidências de qualidade baixa ou moderada, geradas principalmente por participantes com DPOC moderada a grave em estudos heterogêneos com um período de observação de menos de um ano finaliza que estes resultados suportam a orientação GOLD recentemente atualizada.

Em outro trabalho de metanálise com cuidado metodológico maior<sup>37</sup> que incluía trabalhos com 3, 6 e 12 meses a melhora do  $VEF_1$  induzida pelo LABA / LAMA em doses fixas de um mesmo dispositivo (FDC) *versus* monoterapia foi maior do que a diferença mínima clinicamente importante (MCID) de 60mL. Melhorias mensuradas pelo SGRQ e *Transient Dyspnea Index* (TDI) também foram observadas quando do uso de FDC (quatro unidades e uma unidade, respectivamente), quando comparados com monocomponentes.

Além disso, a superioridade geral dos LABA/LAMA FDC foi maior após 3 meses de tratamento, e depois a diferença se estabilizou diminuiu após 6 e 12 meses de tratamento e permaneceram estáveis. Esta tendência de melhorias contínuas no  $VEF_1$  provocadas pelas combinações LABA / LAMA podem se iniciar precocemente em até 3 meses de tratamento. Parece que para os agentes broncodilatadores de ação prolongada o tempo necessário para atingir o broncodilatação clinicamente detectável precisa de um tempo maior, mas nos fica a impressão que o gradiente de eficácia de longo prazo continua ainda uma necessidade não atingida.

## Referências

- Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18:75.
- Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:297e304.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015; 45:969.
- 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.
- Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol* 2001;125:113e27.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:217.
- Cazzola M, Donner CF. Long-acting beta2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2000; 60:307.
- Cazzola M, Matera MG, O'Donnell KM. Association of b2-adrenergic agonists and tiotropium: is the combination justified? *Arch Bronconemol* 2005;41 (Suppl. 2):24e31.
- Cazzola M, Matera MG. The effective treatment of COPD: anticholinergics and what else? *Drug Discov Today Ther Strateg* 2006;3:277e86.
- Cazzola M, Tashkin DP. Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. *COPD* 2009;6:404e15.
- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140:68.
- 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.
- Cooper CB, Tashkin DP. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2005; 330:640.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1171.
- Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107:1538.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:547.
- Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1017.
- Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011; 140:1055.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283.
- Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD010177.
- Man SF, McAlister FA, Anthonisen NR, Sin DD. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications. *JAMA* 2003; 290:2313.
- O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832.
- Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112:336.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1087.
- Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015; 148:397.
- Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014; 146:309.
- Roux E, Molimard M, Savineau J-P, Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. *Gen Pharmacol* 1998;31:349e56.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290:2301.
- Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61:122.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:509.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142:305.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, Dusser D, Joseph E, Kattenbeck S, Koenen-Bergmann M, Pledger G, Calverley P; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1491-501. doi: 10.1056/NEJMoa1303342. PubMed PMID: 23992515.
- Yu AP, Guérin A, de Leon DP, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med* 2011; 105:1861.
- Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ* 2011; 14:486.
- Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; (9):CD006829. Epub 2012 Sep 12.
- Calzetta L, Rogliani P, Ora J, et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160043 [https://doi.org/10.1183/16000617.0043-2016].

**Artigo**

**Fenótipos da DPOC: há interesse prático nesta avaliação?**  
COPD phenotypes: Is it interesting in clinical practice?

*Thiago Prudente Bártholo<sup>1</sup>, Cláudia Henrique da Costa<sup>2</sup>*

**Resumo**

A doença pulmonar obstrutiva crônica é causa importante de mortalidade no mundo e está presente em 90-95% dos indivíduos que se expõem ao tabagismo. Há muito tem se discutido a heterogeneidade da doença, inicialmente subdividindo a expressão clínica em dois grandes grupos: "Pink puffer" e "Blow blooter". Recentemente, tem sido descrito diferentes fenótipos da doença subdividindo os pacientes em diversos grupos. Destacam-se como mais prevalentes o exacerbador, a síndrome de sobreposição asma/DPOC e o enfisema com hiperinsuflação. Entretanto, será que devemos, em consulta clínica, estar preocupados em classificar o nosso paciente nestes subgrupos? Essa pergunta é foco de grande discussão, mas à luz dos conhecimentos atuais essa subdivisão parece ser interessante para fins de decisão e escalonamento terapêutico, individualizando o tratamento com o objetivo de maior efetividade terapêutica.

Descritores: DPOC; Fenótipos

**Abstract**

Chronic obstructive pulmonary disease is an important cause of and in 90-95% of cases is associated smoking habit. The heterogeneity of the disease has long been discussed dividing the clinical expression of the disease into two major groups: Pink puffer and Blow blooter. Recently, different phenotypes of the disease have been described, subdividing the patients into several groups. The following stand out: Exacerbator, overlap asthma / COPD syndrome, emphysema with hyperinflation and others. However, is important for us to classify our patients in these subgroups? This question is a focus of great discussion, but the light of current knowledge this subdivision seems to be interesting to decide about which drug we will choose to achieve individual effectiveness.

Keywords: COPD; phenotypes

1. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia UERJ / Mestre em Pneumologia UERJ / Doutorando em Pneumologia UERJ  
2. Coordenadora da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia – Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é em 90% dos casos relacionada ao tabagismo e é definida pelo documento *GOLD* como doença prevenível e tratável caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo que é geralmente progressiva e associada a um aumento da resposta inflamatória crônica da via aérea e dos pulmões e relacionada à exposição a gases tóxicos e partículas nocivas<sup>1</sup>. A despeito da exposição ao mesmo fator de risco e do conceito técnico serem os mesmos a doença apresenta alguns fenótipos distintos, ou seja, se expressa clinicamente de forma heterogênea e a identificação e tratamento individualizado a partir da identificação de cada subgrupo parece ser importante para definição terapêutica.

## Fenótipo

Define-se fenótipo da DPOC como um achado simples ou uma combinação de características comuns presente em alguns pacientes. Os fenótipos podem estar relacionados a fatores prognósticos importantes como presença de sintomas, maior ou menor risco de exacerbação, resposta à terapia, taxa de progressão de doença e mortalidade<sup>2,3</sup>. Diversos estudos recentes tentam definir fenótipos baseados em vários critérios principalmente relacionados a dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos. Miravittles e colaboradores descrevem alguns destes destacando-se: misto DPOC-asma, exacerbador e enfisema com hiperinsuflação<sup>4</sup>. A tabela 1 demonstra os principais fenótipos descritos. Além dos fenótipos baseados em dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos, alguns autores têm descrito fenótipos baseados em dados de tomografia computadorizada, porém esta prática não é factível no dia a dia das consultas ambulatoriais e muitas vezes não irão auxiliar na decisão terapêutica<sup>4</sup>.

**Tabela 1.** Principais fenótipos de DPOC baseado em dados clínicos, espirométricos e epidemiológicos

Misto Asma – DPOC
Exacerbador
Enfisema com hiperinsuflação
Declinador rápido
Deficiência de alfa 1 antitripsina
DPOC - Obesidade
Bronquítico crônico
DPOC – Inflamação sistêmica
DPOC – Hipertensão arterial pulmonar
DPOC - Eosinofilia

## Fenótipo Misto DPOC- Asma

A coexistência de mais de uma doença obstrutiva ao fluxo aéreo define a presença de síndrome mista também conhecida como Misto Asma – DPOC. Com isso, é possível que um percentual de pacientes com DPOC apresente características comuns a pacientes com asma<sup>4</sup>.

A definição deste fenótipo, conhecido pela sigla em língua inglesa ACOS (*Asthma and COPD Overlap Syndrome*), é bastante variável entre os diversos artigos que tratam do tema e muitas vezes é difícil avaliar este fenótipo, pois cada estudo utiliza um determinado critério<sup>5</sup>.

Enquanto alguns são mais conservadores e utilizam critérios que consideram diversas variáveis como história de tabagismo, história de asma e/ou atopia, reversibilidade pós teste broncodilatador, eosinofilia no escarro, IgE elevada e sinais alérgicos<sup>6,7,8</sup>. Outros utilizam história de tabagismo, história de asma e  $VEF_1/CVF < 0,7^9$ .

A reversibilidade pós teste broncodilatador muitas vezes é questionada dado que muitos pacientes com DPOC apresentam prova broncodilatadora positiva<sup>16</sup>. Tabagistas com asma parecem responder menos à corticoterapia quando comparados aos asmáticos em geral e apresentam uma maior probabilidade de inflamação neutrofílica. Entretanto, rinite alérgica, sinais de hiper-responsividade brônquica, e sibilos são mais frequentes nestes pacientes quando comparados ao restante dos pacientes com DPOC, além de ser comum a ocorrência de IgE sérica elevada<sup>10</sup>.

A prevalência deste fenótipo é estimada em 20% dos pacientes com DPOC, sendo mais comum em idosos, com 50% dos pacientes acima de 50 anos e esta associado a uma menor carga tabágica<sup>10,11,12</sup>. Estes doentes, quando comparado ao grupo geral de DPOC, apresentam maior capacidade de difusão ao CO, maior espessamento de via aérea ao exame de imagem e uma menor qualidade de vida avaliada pelo questionário *Saint George*<sup>13</sup>. Paciente com fenótipo Asma – DPOC apresenta maior grau de morbidade quando comparado a pacientes puramente DPOC ou asma<sup>14</sup>.

Como apresentam melhor resposta à corticoterapia, a identificação deste fenótipo é importante para tentar individualizar a terapia adicionando de forma mais precoce um corticoide inalatório<sup>4,15</sup>. Uma proposta que vem sendo discutida recentemente é a utilização do Anti – IgE (Omalizumab) em pacientes com ACOS. Um estudo recente demonstrou eficácia do Omalizumab neste subgrupo de pacientes<sup>16</sup>. A tabela 2 demonstra as características descritas pelo GINA para pensarmos em ACOS.

## Exacerbador

Durante o curso da DPOC, frequentemente, pacientes apresentam episódios pontuais de instabilidade clínica da própria doença conhecidos como exacerbação. Entretanto, alguns pacientes nunca apresentam exacer-

**Tabela 2.** Características do Fenótipo Misto Asma – DPOC descritos pelo GINA / GOLD<sup>1</sup>

Geralmente acima de 40 anos
Sintomas respiratórios crônicos incluindo dispneia ao exercício, porém variabilidade importante.
Distúrbio obstrutivo persistente
Reversibilidade parcial ou total na prova broncodilatadora
Queda lenta da função pulmonar principalmente quando comparada aos pacientes com DPOC não overlap
História de atopia / História familiar de asma
Hiperinsuflação na radiografia de tórax
Elevado número de eosinófilos e/ou neutrófilos no escarro
História prévia de asma com tabagismo
Sintomas variam de acordo com as estações do ano e melhora dos sintomas com broncodilatador e/ou corticoide inalatório

bação, enquanto outros, apresentam de forma repetida em curto espaço de tempo. Alguns fatores individuais como hipersecreção brônquica, presença de bronquiectasia, de doença cardiovascular ou de refluxo gastroesofágico aumentam o risco de exacerbação. A regra mnemônica A-G-X (do inglês) descreve os principais fatores desencadeantes de exacerbação (infecção Aguda, infecção Bacteriana, Coinfecção, Depressão, Embolia pulmonar, Insuficiência cardíaca, fatores Gerais outros)<sup>6</sup>. Nenhum fator genético foi implicado, até o momento, de forma consistente como fator de risco para exacerbação. Estudo conduzido em população idosa demonstrou alta prevalência de depressão nestes pacientes principalmente devido ao grau de dispneia<sup>7</sup>.

Define-se exacerbador como o paciente que apresenta duas ou mais exacerbações por ano, sendo que as exacerbações devem ser separadas por pelo menos quatro semanas após término de tratamento ou seis semanas de início dos sintomas caso o paciente não tenha recebido tratamento. Também são considerados exacerbadores pacientes que apresentam agudização da doença que obrigue à internação hospitalar no último ano. À despeito da controvérsia em torno do conceito de exacerbação, define-se exacerbação como piora clínica dos sintomas respiratórios que requeira corticoterapia oral, antibioticoterapia ou ambos<sup>4</sup>.

Hospitalização e aumento da dose de corticoide inalatório são critérios citados em alguns estudos, porém ainda controversos. Os pacientes com este fenótipo apresentam ao longo dos anos, uma pior qualidade de vida e um maior risco de morbimortalidade. Estes pacientes apresentam maior benefício quando tratados com terapia anti-inflamatória utilizando corticoide inalado e roflumilaste. A terapia com antibiótico, principalmente azitromicina, objetivando imunomodulação parece também ser interessante<sup>4, 17, 18</sup>.

## Enfisema com hiperinsuflação

Enfisema pulmonar apresenta definição anatomo-patológica ao nível dos bronquíolos terminais. A hiperinsuflação é causada pela perda da retração do parênquima pulmonar em pacientes com enfisema. A hiperinsuflação pode ser detectada através de tomografia computadorizada de tórax e/ou de exame de função respiratória com medida de difusão ao monóxido de carbono (DLco) reduzida<sup>4</sup>.

Define-se fenótipo enfisema com hiperinsuflação aquele paciente com DPOC que apresente sinais de hiperinsuflação na medida de volumes pulmonares (VR% e VR/CPT % se encontram acima de 130%) e redução da difusão ao CO (abaixo de 80%)<sup>19</sup>.

A característica clínica destes pacientes é a presença de dispneia, intolerância ao exercício, sinais de hiperinsuflação e tendência a baixo índice de massa corporal. A presença deste fenótipo é preditor de mortalidade independente da gravidade da doença.

Estes pacientes parecem apresentar um benefício maior quando tratados com terapia broncodilatadora associando dois broncodilatadores de longa duração<sup>4,20</sup>.

## Outros fenótipos

Diversos outros fenótipos tem sido identificados na prática clínica. Vamos rever rapidamente os de maior relevância.

DPOC com deficiência de alfa 1 antitripsina está associado a alteração genética do gene SERPINA 1 e sempre que suspeitado devemos solicitar dosagem sérica de alfa 1 antitripsina e, caso diminuída, devemos pesquisar mutação genética. Este fenótipo se associa ao enfisema panacinar mais evidente nas bases pulmonares e quando associado ao tabagismo o aparecimento da doença é mais precoce e geralmente com pior prognóstico. A identificação deste fenótipo tem importância terapêutica, já que podemos prescrever reposição da enzima alfa 1 antitripsina via endovenosa<sup>21</sup>.

O fenótipo declinador rápido é aquele que apresenta redução acentuada da função pulmonar em curto espaço de tempo avaliada por VEF<sub>1</sub> por pelo menos 2 anos. Necessita de avaliação seriada da função pulmonar fato que muitas vezes não se tem disponível na prática clínica e, além disso, não se tem opção terapêutica disponível capaz de impedir esse rápido declínio. Com isso, a identificação deste fenótipo tem pouca aplicação prática em termos terapêuticos apesar de refletir avanço rápido

de doença e pior prognóstico<sup>4</sup>.

O fenótipo bronquítico crônico é identificado pela própria definição de bronquite crônica – 3 meses de tosse ou expectoração por pelo menos 2 anos consecutivos. O aspecto tomográfico demonstra doença de via aérea. Apesar de alguns autores descreverem este como um fenótipo a parte muitas vezes na prática clínica é difícil distinguir este fenótipo dos outros três principais fenótipos<sup>4</sup>.

O fenótipo DPOC – Inflamação sistêmica associa o paciente DPOC com doenças sistêmicas como doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome de depressão / ansiedade e outras doenças que levam a inflamação. Apesar de muitas das comorbidades apresentarem também relação direta com tabagismo a presença deste fenótipo parece ter implicação prognóstica no paciente DPOC. Porém, não há aplicação prática deste fenótipo, já que o que devemos fazer é tratar DPOC e a doença inflamatória presente não havendo terapêutica específica. Seguindo a mesma lógica da relação de inflamação sistêmica e DPOC um fenótipo foi recentemente descrito associando DPOC – obesidade<sup>22</sup>. Como a obesidade também está atrelada a maior componente inflamatório sistêmico parece associar-se a pior prognóstico em pacientes com DPOC<sup>23</sup>. Estudo ECLIPSE descreveu, por outro lado, que pacientes com DPOC não obesos sem sinais de inflamação sistêmica apresentam melhor prognóstico<sup>24</sup>. Outro estudo demonstrou que o tratamento da obesidade resulta em efeito positivo em pacientes com DPOC<sup>23</sup>.

Um último fenótipo digno de nota é DPOC – eosinofilia. Este foi proposto devido a dificuldade de estabelecer o diagnóstico de ACOS, já que a eosinofilia seria um dado objetivo e este fenótipo seria mais responsivo à corticoterapia inalatória. Este fenótipo ainda requer mais estudos<sup>5</sup>.

### Fenótipos e terapêutica individualizada

Este é o momento mais importante do artigo e devemos estar atentos dado que vamos rever de forma objetiva o que prescrever para cada um dos fenótipos. Os fenótipos de interesse são mistos asma / DPOC, exacerbador, enfisema hiperinsuflador e deficiência de alfa 1 antitripsina. Outros fenótipos descritores não tem aplicação prática quanto a terapia específica. Para estes segue a recomendação habitual. O quadro 1 estabelece o escalonamento da terapia e quais medicações devemos priorizar para cada um dos fenótipos.

Como sabemos, a primeira opção terapêutica na DPOC é o uso de broncodilatador podendo-se optar por

LABA ou LAMA e o paciente que necessite de medicação regular independente do fenótipo sempre fará uso de um destes broncodilatadores.

Feito isso, devemos classificar o paciente em um dos 4 fenótipos. Caso o paciente apresente deficiência grave de alfa 1 antitripsina devemos repor a enzima por via endovenosa. Pacientes com asma associada à DPOC devem fazer uso de corticoide inalatório, assim como aqueles com fenótipo enfisema hiperinsuflador podem se beneficiar da introdução de terapia broncodilatadora dupla com associação de LABA + LAMA. Fenótipo exacerbador se beneficia tanto de terapia dupla como de medicações anti-inflamatórias e imuno-moduladoras como roflumilaste e azitromicina respectivamente.

Figura 1. Proposta de tratamento do paciente DPOC de acordo com cada fenótipo

	LAMA ou LABA	LAMA + LABA	CI	Roflumilaste	Azitromicina	Reposição de alfa 1 antitripsina
Deficiência de alfa 1 antitripsina						
Exacerbador						
Enfisema - Hiperinsuflador						
Misto Asma/ DPOC						
Primeira opção						
Segunda opção						
Terceira opção						

Legenda: LAMA – Long acting Muscarinic agonist / LABA- Long-acting beta 2 agonist / CI - Corticoide inalatório

### Conclusão

A identificação de fenótipos de DPOC na prática clínica é uma conduta interessante principalmente se utilizarmos objetivando terapia individualizada. A subdivisão nos três principais fenótipos – misto asma / DPOC, exacerbador e enfisema hiperinsuflação - e pensar na possibilidade de deficiência de alfa 1 antitripsina ajudam a guiar terapia principalmente na escolha e escalonamento das medicações. É possível em futuro breve que as recomendações terapêuticas passem a ser distintas de acordo com esses principais fenótipos. Outros fenótipos além destes ainda não demonstraram mudar terapia e não apresentam utilidade prática, sendo, apenas no momento, interessantes para a pesquisa clínica.

## Referências

- Chair JV, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Calverley P, Decramer M, et al. The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease- Global strategy for the diagnosis, management and prevention for chronic obstructive pulmonary disease- Update 2015. Disponível em: < www.goldcopd.org >. Acesso em 13 de agosto de 2015.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes : The future of COPD ; *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
- Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease – From phenotypes and biomarkers to scale free networks, system biology and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 1129-1137.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD : Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012 ; 48(3) : 86-98.
- Villar AB, Sanmartín AP. Chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilia, na emerging phenotype? . *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (4) : 177-178.
- Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med* 2015 ; 30 : 443-449.
- Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, Fitzgerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS). A systematic review and meta analysis. *PlosOne*10(9):e0136065 doi:10.1371/journal.pone.0136065.
- Corhay JL, Schleich F, Louis R. Phénotypes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med . Liège*; 69 :415-421.
- Miravittles M, Soler Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA. Guía Española de la EPOC(GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 :247–257 24
- Postma DJ, Rabe KF. The Asthma –COPD Overlap Syndrome. *N Eng J Med* 2015 ; 373 : 1241- 1249
- Gibson PG; McDonald VM. Asthma – COPD overlap 2015 : now we are six. *Thorax* 2015 ; 70 : 683-691.
- Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Burgel PR, Court Fortune J, Nesme-Meyer P et al. Asthma COPD overlap syndrome (ACOS) vs 'pure' COPD : a distinct phenotype ? *Allergy* 2017 72 (1) 137-145.
- Suzuki T, Tada Y, Matsuura Y, Kawata N, Ikari J, Kasahara Y. Clinical, physiological and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J COPD* 2015 ; 10 : 947-954.
- Christenson SA. The reemerge of the asthma COPD overlap syndrome: Characterizing a syndrome in the precision medicine era. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 16 (11): 81
- Van den Berge M, Aalbers R. The asthma COPD overlap syndrome: how is it defined and what are its clinical implications ? *J Asth Allerg* 2016: 9 27-35.
- Maltby S, Gibson PG, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017; 151 (1) : 78-89.
- Burge S, Wedzicha JÁ. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003 ; 21(41) : 46s-53s.
- Vestbo J, Agusti A, Wouters EFM, Bakke P, Calverley PM, Celli B et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE ? – A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 : 1022-1030.
- French A, Balfe D, Mirocha JM, Falk JA, Mosenifar Z. The inspiratory capacity / total lung capacity ratio as a predictor of survival in a emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015; 10 : 1305-1312.
- Celli BR. Os fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crônica e sua relevância clínica. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 461-466.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha 1 antitrypsin deficiency . *N Engl J Med* 2009; 360 : 2749-57
- Mahesh PA. Obese COPD is associated with higher systemic inflammation – A new COPD phenotype. *Ind Chest Soc* 2016 33 : 678
- Hanson C, LeVan T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease : recent knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2016 PMID:27906857 DOI: 10.1097/MCP.0000000000000354
- Rutten EPA, Spruit MA, McDonald M-LN, et al. Continuous fat-free mass decline in COPD: fact or fiction? *Eur Respir J*. 2015;46(5):1496-8.

Apoiadores SOPTERJ

---



**Artigo****Deficiência de alfa-1 antitripsina: uma condição subdiagnosticada**  
Alpha-1 antitrypsin deficiency: an underdiagnosed condition*Thaís Ferrari da Cruz<sup>1</sup>, Cláudia Henrique Costa<sup>2</sup>***Resumo**

A deficiência de alfa-1-antitripsina (AAT) é associada ao desenvolvimento de doenças hepáticas graves e enfisema pulmonar precoce. Em todo o mundo, considera-se que apenas 2% dos casos estimados da deficiência de AAT tenham sido diagnosticados. A disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro vem realizando testes de varredura para deficiência de AAT através da técnica de nefelometria em papel filtro em todos os pacientes com diagnóstico de DPOC. A prevalência de mutações graves encontradas nos genes da AAT em pacientes com DPOC foi de 2,4% e não difere dos dados existentes previamente na literatura, mas o número de outros pacientes com mutações leves é bastante elevado (4%). As autoras sugerem que a dosagem sistemática de AAT em todos os pacientes com DPOC possa ser uma estratégia eficiente para captura dos pacientes com deficiência enzimática, permitindo que medidas preventivas como a suspensão do fumo e o aconselhamento genético seja efetivadas.

Descritores: alfa-1 antitripsina, Enfisema, Doença pulmonar obstrutiva crônica

**Abstract**

Alpha-1-antitrypsin deficiency (AAT) is associated with the development of severe liver disease and early pulmonary emphysema. Around the world, only 2% of the estimated cases of AAT deficiency are believed to have been diagnosed. The discipline of Pulmonology of the University of the State of Rio de Janeiro has been conducting tests for AAT deficiency by filter nephelometry technique in all patients diagnosed with COPD. The prevalence of severe mutations found in AAT genes in patients with COPD was 2.4% and does not differ from previous data in the literature, but the number of other patients with mild mutations is quite high (4%). The authors suggest that the systematic dosing of AAT in all patients with COPD may be an effective strategy to capture patients with enzyme deficiency, allowing preventive measures such as smoking cessation and genetic counseling to be effective.

Keywords: alpha-1 antitrypsin, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

1. Médica e aluna do programa de mestrado da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Prof. Dra. Coordenadora da residência médica de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Endereço para correspondência:** Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ, 20551-030 - Telefone: (41) 99911-4487

**Email:** thaís.ferrari2110@gmail.com

## Introdução

A deficiência de alfa-1-antitripsina (AAT) é associada ao desenvolvimento de doenças hepáticas graves e enfisema precoce<sup>1</sup>. A prevalência da doença varia conforme a população estudada<sup>2</sup>. Mas essa que já foi considerada uma doença rara, segundo dados epidemiológicos atuais, é uma condição genética prevalente; podendo em algumas regiões, ter incidência semelhante à da fibrose cística (afetando 1 em cada 2000-5000 indivíduos), sendo uma doença subdiagnosticada nos dias de hoje<sup>3</sup>. Em todo o mundo, considera-se que apenas 2% dos casos estimados da deficiência de AAT estão diagnosticados<sup>4</sup>.

O diagnóstico é firmado quando níveis séricos reduzidos de AAT são encontrados concomitantes a um fenótipo sabidamente relacionado à doença<sup>5</sup>. O valor sérico normal da AAT se encontra entre 120-220mg/dL, no déficit grave esse valor é menor que 50mg/dL<sup>2,4</sup>.

A deficiência de AAT é uma condição hereditária que ocorre a partir da herança de dois alelos alterados do gene inibidor de protease, por isso o gene AAT também é conhecido como gene inibidor da protease alfa1, PI ou SERPINA1 (*Serin Protease Inhibitor*)<sup>1</sup>. Este gene está localizado no braço longo do cromossomo 14, sendo transmitido por herança autossômica co-dominante. Ou seja, cada alelo recebido dos progenitores se expressa independentemente em 50%. Apesar do gene se caracterizar por seu grande polimorfismo, existindo mais de 100 variantes, a maioria não possui significância clínica. O alelo M é o mais comum sendo considerado o fenótipo normal, e está presente em 95% da população caucasiana<sup>6,2</sup>.

Dentre os alelos deficitários, os mais comuns são o S e o Z; porém existem alelos deficitários raros como Plovel, Mmalton, Pittsburg, entre outros. Os alelos deficitários produzem moléculas de AAT com alteração na sua conformação; porém existem também os alelos nulos, os quais produzem quantidade sérica indetectável de AAT<sup>7,2</sup>. Sendo assim, as combinações ZZ, SZ, *Null*, e algumas variantes raras possuem capacidade para desenvolver doença, por causarem déficits graves da AAT<sup>2</sup>.

A prevalência da deficiência de AAT em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não é conhecida, mas alguns estudos permitem estimar uma frequência de 1 a 3%<sup>4</sup>. Para facilitar o reconhecimento dos indivíduos com deficiência de AAT existem recomendações da OMS (Organização Mundial de Saúde) e das sociedades ATS/ERS (*American Thoracic Society/ European Respiratory Society*) para dosagem de alfa-1-antitripsina em todos os pacientes diagnosticados com DPOC, pelo menos 1 vez na vida<sup>8</sup>. É recomendado também o *screening* em fami-

liares de pacientes diagnosticados com a deficiência de AAT. Mesmo que estes sejam assintomáticos, existe uma alta probabilidade de eles serem portadores de mutações graves. Sendo assim, apesar desses indivíduos, muitas vezes, não apresentarem critérios para terapia de reposição; com o diagnóstico eles se beneficiam de aconselhamento genético e de medidas preventivas<sup>9</sup>.

Para os indivíduos com mutações graves e critérios específicos estão disponíveis diferentes formulações de AAT no mercado. A reposição é realizada com proteína purificada do plasma humano e quando indicada, objetiva elevar os níveis séricos da AAT para um limiar protetor e reconstituir a proteção pulmonar<sup>3</sup>.

No ambulatório de DPOC da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) os pacientes diagnosticados com DPOC estão sendo submetidos ao teste de *screening* para deficiência de alfa-1 antitripsina por nefelometria em papel filtro desde 2013. O teste é realizado através da coleta de uma gota de sangue por picadura do dedo do paciente com agulha de insulina, e esse sangue é colocado no papel filtro e enviado ao laboratório.

No laboratório são realizadas as dosagens de AAT por nefelometria no papel filtro e para os pacientes que apresentam valores abaixo do limite de corte (2,64mg/dL) segue-se a investigação realizando o estudo molecular do gene SERPINA 1.

O rastreamento dos familiares, mesmo que assintomáticos, de pacientes que apresentaram mutação relacionada a deficiência de AAT é realizado da mesma maneira.

Até o momento, foram realizadas coletas de *screening* para a mutação da AAT em 580 pacientes no serviço de Pneumologia da UERJ; desses, 414 apresentavam critérios espirométricos para DPOC ( $VEF_1/CVF < 70$ ). Dos pacientes investigados que apresentavam DPOC confirmada, 28 (6,7%) apresentaram algum alelo alterado do gene SERPINA 1. Deste grupo, 10 (2,4%) apresentaram mutações graves com capacidade de causar doença pela deficiência da AAT. Na tabela 1 abaixo, são discriminados os tipos de mutações encontradas nos pacientes DPOC com mutação do gene da AAT.

**Tabela 1.** Discriminação dos genótipos alterados encontrados nos pacientes DPOC

Genótipos	Número de pacientes acometidos
SS	1
SZ	0
MS	11
MZ	6
ZZ	7
Nulos	1
Variantes Raras	2

O número de familiares dos pacientes com genes mutados da AAT que se submeteram a coleta de *scree-*

ning foram de 28 indivíduos. Destes, 5 ainda aguardam resultados e 9 (40%) apresentaram alterações nos alelos relacionados a deficiência da AAT. Desses ainda, 3 (13%) apresentaram mutações graves. Abaixo segue a tabela 2 com a discriminação de genótipos encontrados em familiares assintomáticos de pacientes com genótipos alterados.

**Tabela 2.** Discriminação dos genótipos alterados de familiares assintomáticos dos pacientes com alteração no gene da AAT

Genótipos	Número de pacientes acometidos
SZ	1
MS	1
MZ	5
ZZ	2

Considerando somente as mutações graves ZZ, SZ, *Null* e variantes raras somam-se 10 pacientes diagnosticados com deficiência grave de AAT de um total de 414 pacientes investigados com diagnóstico de DPOC no ambulatório de Pneumologia da UERJ. Sendo assim, no referido serviço, a prevalência de mutações graves nos genes da AAT em pacientes com DPOC foi de 2,4% o que não difere dos dados existentes previamente na literatura. Entretanto, nessa investigação, nos chama a atenção os 18 pacientes dentre 414 (4%) que apresentam outras mutações não graves nos alelos relacionados a AAT. Indivíduos que são heterozigotos ou que apresentam uma mutação não grave do gene SERPINA 1 podem se bene-

ficiar dessa investigação. O benefício se dá pela possibilidade de aconselhamento genético e por mais informação a respeito dessa condição.

Como esses indivíduos possuem uma concentração menor que o normal de AAT sérica, eles são mais suscetíveis ao tabaco e poluentes ambientais e, portanto, devem ser orientados a evitar esse tipo de exposição<sup>10</sup>.

Essa abordagem só é possível após o diagnóstico. Algumas diretrizes recomendam que a dosagem sérica de AAT seja realizada em pacientes com DPOC que apresentam a doença precocemente ou que apresentam enfisema de predomínio basal. No entanto, na nossa experiência assim como na de outros autores, a dosagem de AAT deveria ser realizada em todos os pacientes com DPOC, sem exceção. Essa prática amplia o diagnóstico da deficiência enzimática e permite a abordagem em demais membros da família.

No Brasil, não temos dados sobre a frequência das mutações nos alelos S e Z na população geral. São necessários mais estudos para se determinar a frequência dessas e de outras mutações associadas a deficiência de AAT7. Devemos também nos atentar para os indivíduos que possuem mutações não graves no gene SERPINA 1. Dessa forma, a pesquisa sistemática em pacientes com DPOC propicia uma melhor compreensão do problema e permite que atitudes relativas à prevenção da progressão da doença sejam realizadas.

## Referências

- 1- Stoller J, Aboussouan L.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency · 5: Intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax*. 2004; 59(8):708-712.
2. Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(4):2-8.
3. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(7):514-527.
4. Menga G, Miravittles M, Blanco I, Echazarreta AL, Rossi SE, Sorroche PB, et al. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Rev. am. med. respir*. 2014; 14(1):28-46
5. Costa CA, Santos C. Déficit de alfa-1 antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição. *Rev Port Pneumol*. 2009; 15(3): 473-482.
6. Zillmer LR, Russo R, Manzano BM, Ivanaga I, Nascimento OA, Souza AAL, et al. Desenvolvimento e validação de um método de imunonefelometria em amostras de sangue em papel-filtro para a dosagem da alfa-1 antitripsina em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):547-554.
7. Serra HG, Bertuzzo CS, Pereira MC, Rossi CL, Junior WP, Paschoal A. Avaliação da concentração de alfa 1-antitripsina e da presença dos alelos S e Z em uma população de indivíduos sintomáticos respiratórios crônicos. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):1019-1025.
8. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(12): 645-659.
9. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Archivos de Bronconeumología*. 2015; 51(4):185-192.
10. Rodríguez P, Puga A, García-Sanz MT, Calvo, U, Taboada, JC, González-Barcala FJ. Delayed diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2011; 34(1):105-108.

Apoiadores SOPTERJ

---



**Artigo****Tratamento do tabagismo em pacientes com DPOC**  
Smoking Cessation in patients with COPD*Carlos Leonardo Carvalho Pessoa<sup>1</sup>***Resumo**

DPOC é uma das doenças pulmonares mais prevalentes no mundo. No Brasil, as prevalências de DPOC e de tabagismo são 15,8% e 10,4%, respectivamente. Entre 30 e 70% dos pacientes com DPOC permanecem tabagistas. O tratamento destes pacientes é um desafio. Frequentemente apresentam baixa motivação e auto eficácia para a interrupção do tabagismo (IT), elevada dependência de nicotina e associação com depressão. A investigação destes elementos deve preceder o início do tratamento farmacológico, que deve sempre estar associado a terapia cognitivo comportamental (TCC) e ao tratamento da depressão. O paciente com DPOC deve ser informado sobre a relação do tabagismo com sua doença e a importância da interrupção para o controle dos sintomas e mudança do prognóstico. A TCC inclui e sugere a escolha da data de IT, a identificação de situações de alto risco, o desenvolvimento de comportamentos alternativos e o manejo dos sintomas de abstinência, além de proporcionar apoio e incrementar motivação. Todos os fármacos de primeira linha no tratamento do tabagismo podem ser utilizados no tratamento deste grupo, com as doses e períodos clássicos, mas para os mais dependentes, é frequente a necessidade de se estender o período de tratamento, aumentar doses e associar fármacos.

Descritores: DPOC, tabagismo, tabaco

**Abstract**

COPD is one of the most prevalent pulmonary diseases in the world. In Brazil, the prevalence of COPD and smoking is 15.8% and 10.4%, respectively. Between 30 and 70% of COPD patients are smokers. The treatment of these patients is a challenge. Frequently they present low motivation and self-efficacy for smoking cessation (SC), high level of nicotine dependence and association with depression. The investigation of these elements should precede the beginning of pharmacological treatment, which should always be associated with cognitive behavioral therapy (CBT) and with the treatment of depression. The patient with COPD should be informed about relationship of smoking with their disease and the importance of discontinuation for symptom control and change of prognosis. CBT includes and suggests the choice of SC date, the identification of high-risk situations, the development of alternative behaviors and the management of withdrawal symptoms, as well as providing support and increasing motivation. All first-line drugs in the smoking treatment can be used in the treatment of this group, with the classic doses and periods, but for the most dependent, it is often necessary to extend the period of treatment, increase doses and associate drugs.

Keywords: COPD, smoking, tobacco

1. Professor Adjunto da Universidade Federal Fluminense

**Endereço para correspondência:** Avenida Rui Barbosa 29, 217 - São Francisco - Niterói - Rio de Janeiro - Telefone: 21 3713-1704

**Email:** pessoaclc@hotmail.com

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes, com limitação ao fluxo aéreo, decorrente de alterações brônquicas e alveolares causadas por exposição a partículas ou gases nocivos<sup>1</sup>.

É uma das doenças pulmonares mais prevalentes, acometendo 8 a 13% dos adultos na Europa e América do Norte<sup>2,3</sup>. A Eliminação do tabaco seria suficiente para reduzir drasticamente o número de casos da doença<sup>4</sup>, mas a perspectiva é de que o número de casos siga em elevação<sup>2,3</sup>.

A sobrevivência do portador de DPOC depois de 10 anos de doença diagnosticada é de aproximadamente 50% entre aqueles que persistem fumando e cerca de 80% entre os que param de fumar<sup>5</sup>.

Cerca de 85-90% dos casos de DPOC são causados pelo tabagismo<sup>1</sup> e 15–20% dos tabagistas serão acometidos pela DPOC<sup>6,7</sup>.

No Brasil, a prevalência de DPOC é de 15,8%<sup>8</sup> e o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais é de 10,4%<sup>9</sup>.

Entre 30 e 70% dos pacientes com DPOC permanecem tabagistas<sup>9,10</sup> e independentemente do fenótipo e gravidade da doença. Pacientes com doenças menos graves tem menor chance de parar de fumar<sup>11</sup>.

A cessação do tabagismo melhora os sintomas respiratórios e reduz o declínio do VEF<sub>1</sub> em todos os estágios da DPOC<sup>12</sup>, reduz risco de internações<sup>13</sup> e mortalidade<sup>14</sup>. Alcançar a abstinência é o fator mais importante no tratamento da DPOC<sup>1</sup>.

Apesar da importância do tema, atualmente pouco se sabe sobre as intervenções na cessação do tabagismo no portador de DPOC<sup>15</sup>.

O tratamento deste grupo de tabagistas é especialmente difícil e deve ser precedido pela investigação do perfil de cada indivíduo. Esta revisão resume os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis na atualidade.

## Diagnóstico do tabagismo

Inicialmente deve-se investigar o perfil de cada tabagista apurando-se com empatia, respeito e sem julgamentos, os itens abaixo arrolados para identificação da melhor estratégia terapêutica a ser adotada em cada caso<sup>16</sup>.

### Avaliação das tentativas anteriores de interrupção do tabagismo

Informações sobre as tentativas anteriores de cessação de tabagismo são muito importantes e influenciam no manejo em uma nova tentativa. A maioria dos tabagistas faz 4 a 7 tentativas de interrupção para finalmente ter êxito<sup>15</sup>. O número de tentativas prévias, o tempo de abstinência, a intensidade e o período que apresentou sinto-

mas de abstinência de nicotina, o tipo de apoio psicológico recebido e a percepção da importância deste apoio, o tipo de tratamento farmacológico recebido e as razões da recaída devem ser documentados e discutidos<sup>16</sup>.

### Avaliação da dependência de nicotina

Conhecer o grau de dependência da nicotina ou outros fatores associados a manutenção do tabagismo é crucial. O questionário de Fagerström<sup>17</sup> é o mais frequentemente utilizado para esta avaliação. Eventualmente alguns tabagistas com DPOC que fumam poucos cigarros por dia tem alto grau de dependência do tabaco. Um método prático usado para medir a dependência é perguntar sobre o tempo cigarro depois de acordar. Os fumantes que começam a fumar dentro de 30 minutos após o despertar têm um alto grau de dependência. Aqueles que o fazem mais tarde parecem ser menos dependentes<sup>18</sup>. Outro indicador de alta dependência é o tabagismo noturno.

Frequentemente também se observa que apesar de fumarem poucos cigarros por dia, alguns tabagistas apresentam níveis elevados de monóxido de carbono no ar exalado ou mesmo de cotinina no sangue, por fumarem com um padrão específico, aumentando o número de tragadas por cigarro, fazendo aspirações mais profundas e mantendo a fumaça por mais tempo em seus pulmões<sup>19</sup>.

### Motivação e Auto eficácia

Os quatro estágios clássicos de mudança de comportamento são fase pré-contemplação – tabagista não está interessado em parar de fumar nos próximos 6 meses, fase de contemplação - planeja parar dentro de 6 meses, fase de preparação - planeja parar dentro de 1 mês e fase de ação - parou de fumar<sup>20</sup>.

O teste de Richmond<sup>21</sup> pode auxiliar na avaliação da motivação do paciente para interromper o tabagismo. As escalas analógicas visuais podem ser úteis tanto na avaliação da motivação, bem como da autoeficácia. Nestas escalas os paciente assinalam (segundo as suas opiniões) um número de 0 a 10 correspondente a sua motivação e/ou sua auto-eficácia<sup>22</sup>.

Assim, os tabagistas com motivação e autoeficácia elevadas deve receber tratamento para abandonar o tabaco. Nos casos de fumantes com baixos níveis de motivação e elevada autoeficácia, sugere-se intervir para melhorar o conhecimento que têm sobre a relação entre o consumo de tabaco e da doença. Naqueles com alta motivação e autoeficácia baixa, iniciar tratamento não é inadequado. Por fim, aqueles com baixa motivação e baixa auto-eficácia, a entrevista motivacional é a conduta de eleição<sup>23</sup>.

### Exames complementares

Os exames vão além das funções de investigação e seguimento clínico. Podem também servir como ferra-

mentas para estimular-se o paciente a iniciar ou seguir numa tentativa de interrupção do tabagismo.

Mais de um estudo demonstrou que a realização de espirometria aumenta a motivação e até mesmo as taxas de abandono em fumantes com DPOC<sup>24</sup>, especialmente se no laudo da mesma constar o cálculo da idade pulmonar<sup>25</sup>.

Os monóxímetros podem ser úteis tanto para identificar pacientes ainda tabagistas, mas também para ilustrar benefícios potenciais<sup>26</sup>.

### Depressão

Depressão é mais comum entre os tabagistas portadores de DPOC do que em outros tabagistas. Um ciclo vicioso pode ocorrer com o tabagismo levando à DPOC e DPOC à depressão, que por sua vez tem um impacto negativo sobre a cessação nestes fumantes<sup>27</sup>.

Utilizando-se a escala *The hospital anxiety and depression scale* (HADS)<sup>28</sup>, Lima e Viegas<sup>29</sup> verificaram que 28% dos pacientes tabagistas tinham pontuação compatível com depressão provável e Pessoa *et al*<sup>30</sup>, verificaram 45,9% com depressão possível ou provável e um dado alarmante, 19,4% dos participantes deste programa tratamento de tabagismo revelaram história prévia de ideação suicida, mas nestes estudos nem todos eram portadores de DPOC.

A escala HADS é auxiliar na investigação de depressão, mas contem 14 questões e dependendo do perfil de atendimento, pode não ser exequível. Recurso mais prático é usar duas perguntas simples: 1) durante o último mês, você foi incomodado por sentir-se para baixo, deprimido ou sem esperança? 2) durante o mês passado, você sentiu-se frequentemente incomodado por ter pouco interesse ou prazer em fazer as coisas? Uma resposta afirmativa a qualquer uma das perguntas é um forte sinal de depressão<sup>31</sup>.

Episódios recorrentes de depressão mais grave e o nível de depressão imediatamente antes da cessação parecem ser preditivos de recaídas. Tabagistas com depressão devem ser avaliados quanto à intensidade dos sintomas depressivos antes e durante a intervenção, para identificar aqueles que apresentam maior risco de recaída<sup>32</sup>.

Se os profissionais não avaliarem bem os sintomas de depressão e as comorbidades possivelmente a ela relacionada, não obterão o resultado esperado, pois a conduta preconizada para dependentes químicos que tem comorbidades é um tratamento sinérgico, que deve contemplar, simultaneamente, as duas doenças<sup>33</sup>.

### Ganho de peso

A repercussão do ganho de peso (em média 5-6 kg ao longo de 6 meses em tabagistas sem DPOC) na função pulmonar é provavelmente mínima, especialmente

quando os benefícios da cessação são considerados. Além disso, em pacientes com baixo peso e com DPOC, algum ganho de peso é desejável<sup>34</sup>.

Em resumo, muitos tabagistas com DPOC têm características específicas que reduzem suas chances de abandonar com sucesso.

## Tratamento

O tratamento do tabagismo em portadores de DPOC deve ser constituído pela combinação de terapia cognitivo comportamental e farmacoterapia<sup>35</sup>.

### Terapia cognitivo comportamental

Deve-se informar claramente ao paciente que a causa principal ou única da sua doença e dos sintomas atuais é o tabagismo e que: 1) a cessação do consumo de tabaco é a única medida que retarda a progressão da doença e melhora o prognóstico; 2) o tratamento da DPOC não vai gerar o efeito desejado com a continuação do tabagismo; e 3) que a interrupção melhora a obstrução ao fluxo aéreo com consequente melhora dos sintomas da DPOC<sup>36</sup>.

Sugere-se fortemente a escolha da data do dia da interrupção do tabagismo, a identificação de situações de alto risco, o desenvolvimento de comportamentos alternativos, explicando os sintomas de abstinência e de sua evolução. Entrega-se folhetos com informações de saúde sobre tabagismo e DPOC e de auto-ajuda para a interrupção. É importante que o paciente se sinta ajudado por toda a equipe de saúde no processo de abandono ao tabagismo.

Muitos pacientes com DPOC, principalmente os que convivem com a doença há muitos anos, sentem-se desestimulados a realizarem uma nova tentativa para cessar o tabagismo, em razão dos insucessos em tentativas anteriores. Neste grupo, é fundamental enviar uma nova mensagem: a) deve explicar sobre a existência de novos tratamentos e novas formas de realizar a tentativa; b) é conveniente analisar quais os tratamentos que foram utilizados em tentativas anteriores e se estes foram utilizados corretamente, e c), é essencial saber que, em uma nova tentativa terá o apoio de toda a equipe de saúde<sup>22</sup>.

### Tratamento farmacológico

Os fármacos utilizados são os mesmos prescritos no tratamento do tabagismo de pacientes sem DPOC e quando a dependência não é elevada, as doses empregadas e o tempo de uso também são iguais.

Um estudo com pacientes com doenças pulmonares (inclusive DPOC), comprovou a superioridade do tratamento com adesivos de nicotina em relação ao placebo. A abstinência encontrada após 12 meses de seguimento foi de 9% com adesivos e de 2% com o placebo<sup>37</sup>.

Tabagistas com DPOC leve ou moderada ou em

risco de desenvolverem DPOC apresentaram uma taxa de abstinência contínua aos 6 meses de tratamento, de 28% para bupropiona, 25% para nortriptilina e 15% para placebo, mas a única diferença estatisticamente significativa foi entre bupropiona e placebo<sup>38</sup>.

Em outro estudo, o tratamento com vareniclina por 12 semanas associado a terapia cognitivo-comportamental resultou numa taxa de abstinência de 17% contra 6% no grupo placebo (OR 4,04, IC 95% 7,67)<sup>39</sup>.

Em fumantes com DPOC grave ou muito grave atendidos em um serviço especializado de cessação tabáutica que foram tratados com uma combinação de farmacoterapia e apoio comportamental, 49% interromperam o consumo de tabaco em 24 semanas. As taxas de abandono com os diferentes medicamentos foram, 44% com reposição de nicotina, 55% com bupropiona e 61% com vareniclina<sup>40</sup>.

Nos casos de pacientes com elevada dependência e que usaram os fármacos prescritos conforme recomendação médica, mas não conseguiram interromper o tabagismo, e também para aqueles que tiveram sintomas de síndrome de abstinência mesmo em uso das medicações na tentativa anterior, deve-se aventar a possibilidade de prescrição dos fármacos considerados de primeira linha no tratamento do tabagismo por até 6 meses. Também pode-se proceder associação destes fármacos e/ou aumentar doses dos mesmos<sup>22</sup>.

Nos pacientes com as características acima descritas, deve-se dar preferência ao uso de gomas de nicotina de 4mg, a cada hora se necessário. Quanto ao uso de adesivos, pode-se iniciar o tratamento com 42mg diários,

mantendo-se esta dose por 6 semanas, reduzindo-se a dose em seguida para 21mg por mais 4 semanas, 14mg nas 4 semanas seguintes e finalmente os adesivos de 7mg por mais 2 semanas<sup>22</sup>. A associação de adesivos e bupropiona em doses clássicas tem sua eficácia comprovada e também é uma opção<sup>34</sup>.

Outras opções, mas com níveis de evidência científica moderados ou baixos são: a associação de vareniclina e adesivos ou gomas de nicotina, a combinação de vareniclina e bupropiona e até mesmo iniciar-se uso da vareniclina 4 semanas antes do dia eleito para a interrupção do tabagismo<sup>22</sup>.

Os médico deve redobrar a atenção às contraindicações e efeitos adversos destas medicações, especialmente quando prescritas em doses mais elevadas ou por períodos mais prolongados de tempo.

O tratamento tabagista portador de DPOC é um desafio, especialmente quando o diagnóstico da DPOC não foi realizado recentemente. Quase sempre ele trará consigo características que parecerão inviabilizar a interrupção. Uma combinação de anos de tabagismo, pouca motivação, baixa auto eficácia e depressão associada. Por outro lado, o apoio e estímulo da equipe médica podem motivá-lo a tentar interromper o tabagismo. A terapia cognitivo comportamental e os recursos farmacológicos auxiliares disponíveis atualmente, provavelmente amenizarão ou evitarão os sintomas de síndrome de abstinência. Este conjunto de ações claramente poderá culminar com a cessação do tabagismo, melhor controle da DPOC e melhor qualidade de vida.

## Referências

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
3. Miller A, Raskin J. The natural history of COPD: confirming and going beyond Fletcher and Peto. *Eur Respir J* 2014; 44: 280-3.
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004
5. Eklund BM, Nilsson S, Linnea Hedman L, Inger L. Why do smokers diagnosed with COPD not quit smoking? A qualitative study. *Tob Induc Dis* 2012; 10-17
6. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-1648.
7. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Nascimento O, Hallal PC et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors the PLATINO study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21:1565-73
8. Vigilte Brazil 2015: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of sociodemographic frequency and distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2015.
9. Jiménez-Ruiz CA, Masa J, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasanté C, et al. Smoking characteristics: Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest*. 2001; 119: 1365-70.
10. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006; 61:1043-7
11. Tøttenborg SS, Reimar WT, Søren PJ, Henrik N, Lange P. Determinants of Smoking Cessation in Patients With COPD Treated in the Outpatient Setting. *Chest* 2016; 150(3): 554-62
12. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32(4):844-853.
13. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E, et al. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*. 2002; 57(11):967-972.
14. Kupiainen H, Kinnula VL, Lindqvist A, Postma DS, Boezen HM, Laitinen T, et al. Successful smoking cessation in COPD: association with comorbidities and mortality. *Pulm Med*. 2012; ID:725024.
15. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhon MA, et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634-640.
16. Jiménez-Ruiz CA, Stefan A, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other

- pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015; 46: 61-79
17. Fagerström KO. Time to first cigarette: the best single indicator of tobacco dependence? *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 91-4.
  18. Heatherton TF, Kozlowsky LT, Frecker RC, Baker T, Whisler W, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict.* 1991; 86:1119-27
  19. Clark KD, Wardrobe-Wong N, Eliot JJ, Gill PT, Tait NP, Snashall PD. Cigarette smoke inhalation and lung damage in smokers volunteers. *Eur Respir J.* 1998; 12:395-9
  20. ProchaskaJO, James O, DiClemente CC, Carlos C. Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1983; 51,390-5.
  21. Richmond RI, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993; 88(8):1127-35.
  22. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, et al; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Treatment of smoking in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol;* 2013; 49(8):354-363. *Bronconeumol.* 2013;49:354-363
  23. Jimenez Ruiz CA. Psychological and behavioural interventions for smoking cessation. En: Nardini S, editor. *Smoking Cessation*, 42. *European Respiratory Monograph;* 2008. 61-74.
  24. Sundblad BM, Larsson K, Nathell L. Lung function testing influences the attitude toward smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2010; 12: 37-42.
  25. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 598-600.
  26. Javors MA, Hatch JP, Lamb RJ. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 2005; 100: 159-67.
  27. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005; 26: 242-8
  28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67:361-70.
  29. Lima MS, Viegas CAA. Avaliação do grau de ansiedade, depressão e motivação dos fumantes que procuraram tratamento para deixar de fumar no Distrito Federal. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2011; 57(3): 345-53.
  30. Pessoa CLC, Cerqueira SS, da Silva NCP, Vieira MG, Pessoa RS. Ideação suicida em participantes de um programa de tratamento de tabagismo. *Anais do XXX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol.* 2014; 40(supl.1R):R1-R450.
  31. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da SBPT: Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(10):845-80.
  32. Schmitz N, Kruse J, Kugler J. Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(9):1670-6.
  33. Simmons VN, Litvin EB, Jacobsen PB, Riddhi D, Patel BS, McCaffrey JC et al. Predictors of smoking relapse in patients with thoracic cancer or head and neck cancer. *Cancer* 2013; 119: 1420-7.
  34. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:605-14.
  35. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Walther MR, Cornuz J. Evaluación del riesgo biomédico como ayuda para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009, Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponível: <http://www.update-software.com>
  36. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS et al. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999; 106: 410-6.
  37. Tønnesen P, Mikkelsen KL. Smoking cessation with four nicotine regimes in a lung clinic. *Eur Respir J* 2000; 16: 717-722.
  38. Wagena EJ, Knispchild PG, Huibers MJ, Wouters EF, Schayk CP, et al. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2286-92.
  39. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139: 591-9.
  40. Jiménez-Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Mayayo Ullbarri M, Cristobal Fernández M, Lopez Gonzalez G, et al. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012; 14: 1035-9.

Apoiadores SOPTERJ

---



**Artigo**

## **Tratamento Endoscópico com Válvulas Endobrônquicas nos Pacientes com Enfisema Pulmonar**

*Leonardo Palermo Bruno<sup>1</sup>, João Pedro Steinhauser Motta<sup>2</sup>*

### **Resumo**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma patologia de grande prevalência na sociedade contemporânea, causando grande morbimortalidade e consumo de recursos em saúde. Apesar de flagrante melhora no entendimento de sua fisiopatologia e acréscimo no arsenal terapêutico experimentado nas últimas duas décadas, ainda existe grande parcela de doentes que convivem com limitação funcional extrema a despeito de tratamento clínico otimizado, reabilitação cardiopulmonar e oxigenoterapia suplementar. Tratam-se dos pacientes com doença em estágio avançado, que até pouco tempo só tinham como alternativa terapêutica o transplante pulmonar ou cardiopulmonar. Porém, nos últimos dez anos, esse panorama sombrio vem ganhando mais uma alternativa viável e factível, mesmo em pacientes com comorbidades limitantes e em países como o nosso, onde a realização de transplante pulmonar em larga escala não é uma realidade. Trata-se do tratamento endoscópico do enfisema pulmonar. Dentre as modalidades de terapia disponíveis atualmente, discutiremos o uso de válvulas endobrônquicas, método dos mais estudados, já com diversas publicações importantes e recentemente incluído no documento GOLD como opção terapêutica nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Descritores: Enfisema, broncoscopia, dispneia

### **Abstract**

Chronic obstructive pulmonary disease is a highly prevalent pathology in contemporary society, causing great morbidity, mortality and consumption of health resources. Despite a striking improvement in the understanding of its pathophysiology and increase in the therapeutic arsenal experienced in the last two decades, there is still a large number of patients living with extreme functional limitation despite optimal clinical treatment, cardiopulmonary rehabilitation and supplemental oxygen therapy. They are those patients with advanced disease that until recently had only as a therapeutic alternative the lung or cardiopulmonary transplantation. However, in the last ten years, this bleak picture has been gaining yet another viable and feasible alternative, even in patients with limiting comorbidities and in countries such as ours, where large-scale lung transplantation is not a reality. It is the endoscopic treatment of pulmonary emphysema. Among the modalities of therapy currently available, we will discuss the use of endobronchial valves, a method most studied, already with several important publications and recently included in the GOLD document as a therapeutic possibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: Emphysema, bronchoscopy, dyspnea

1. Médico serviço Pneumologia e fisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ  
2. Médico serviço de Pneumologia e fisiologia do Instituto de Doenças do Tórax / UFRJ

## Introdução

A dispneia experimentada por nossos pacientes portadores de DPOC é decorrente da progressiva destruição das unidades alvéolo capilares do pulmão e da obstrução ao fluxo aéreo decorrente do acometimento das vias aéreas, na maior parte das vezes promovida pela exposição a longo prazo dos efeitos nefastos do tabagismo<sup>1</sup>.

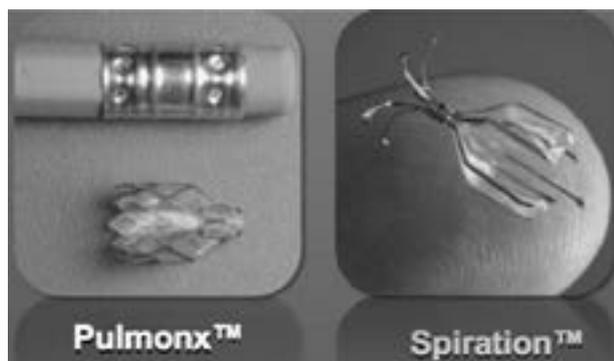
Uma parcela desses pacientes desenvolverá a característica funcional pulmonar de aprisionamento aéreo / hiperinsuflação pulmonar, caracterizada por redução da capacidade vital funcional (CVF) associada a capacidade pulmonar total (CPT) normal, aumento do volume residual (VR) e aumento da relação volume residual / capacidade pulmonar total (VR/CPT).

O objetivo do tratamento endoscópico com válvulas endobrônquicas é promover a atelectasia de lobo pulmonar que pouco ou não contribui para a troca gasosa, mas, que por estar hiperinsuflado, promove a compressão de parênquima de lobo adjacente ainda viável e determina flagrante descompasso na mecânica respiratória desses pacientes.

Nesta publicação trataremos dos principais aspectos relativos ao tratamento com válvulas endobrônquicas no contexto do enfisema pulmonar, incluindo uma revisão das principais publicações que atualmente dão suporte a essa modalidade terapêutica.

## Inspiração

A inspiração para a terapia com válvulas remonta ao ano de 2003, quando houve a publicação do conhecido NETT Trial<sup>2</sup> que versava sobre a cirurgia redutora de volumes pulmonares e mostrou resultados animadores, inclusive com reflexo em taxa de mortalidade. No entanto, aparentemente só entregava os benefícios prometidos a pequena parcela dos pacientes portadores de enfisema grave (predomínio em lobos superiores e com baixa tolerância ao exercício no pré-operatório) e apresentava taxa proibitiva de morbimortalidade, o que fez com que essa intervenção cirúrgica perdesse muita força na maior parte do mundo.



**Figura 1.** Representação em tamanho real das duas válvulas endobrônquicas, de diferentes fabricantes, disponíveis atualmente

## Entendendo Conceitos Cardinais:

>> Hiperinsuflação Pulmonar: Paciente com distúrbio ventilatório obstrutivo (índice de Tiffeneau < 70) e redução de CVF. Avaliação de volumes demonstra CPT normal, VR aumentado e relação VR/CPT aumentada.

>> Parênquima pulmonar acometido por enfisema: Em estudo por tomografia e com análise específica de densidade do parênquima, o tecido que apresenta densidade inferior a - 950 HU é caracterizado como tecido acometido por enfisema.

>> Distribuição heterogênea de enfisema: Uma diferença de ao menos 15 pontos percentuais no acometimento parenquimatoso por enfisema pulmonar entre o lobo alvo do tratamento com válvulas e o(s) lobo(s) adjacente(s) no mesmo pulmão.

>> Ventilação colateral: Comunicação que existe entre um lobo pulmonar e outro adjacente que independe de brônquios lobares e segmentares, promovendo passagem de ar através das cissuras interlobares a despeito de obstrução / oclusão brônquica.

## Chave para o sucesso do Tratamento com Válvulas: a seleção dos pacientes

Apesar da DPOC ser patologia de grande prevalência em nosso meio, não serão todos os pacientes que preencherão os critérios de seleção e elegibilidade para o tratamento endoscópico com válvulas. A correta investigação e avaliação das causas de dispneia e limitação das atividades cotidianas desses pacientes, muitos desses portadores de comorbidades de outros órgãos e sistemas, é primordial para selecionarmos os doentes adequados para a terapia endoscópica.

A grande limitação às atividades cotidianas em paciente portador de enfisema pulmonar severo, com tratamento clínico otimizado e inseridos em programa de reabilitação cardiopulmonar é condição básica quando consideramos a possibilidade de implante de válvulas endobrônquicas. Pacientes não graves terão pouco ou nenhum benefício com o procedimento.

A presença de hiperinsuflação pulmonar, identificável funcionalmente pela presença de redução de CVF, aumento de VR e da relação VR/CPT em portador de DPOC, é requisito indispensável, visto que o objetivo final do tratamento com válvulas é exatamente aliviar, mesmo que parcialmente, a hiperinsuflação, mecanismo importante na fisiopatologia da dispneia desses pacientes.

Uma condição anatômica que apesar de não ser mais pré-requisito indispensável a instituição da terapia, mas que prediz melhores resultados, é a distribuição heterogênea do enfisema pulmonar quando consideramos o lobo alvo do tratamento com válvulas e o(s) lobo(s) adjacente(s) no mesmo pulmão. Entende-se por distribuição heterogênea uma diferença de quinze pontos percentuais de tecido pulmonar acometido por enfisema, dado

que é facilmente conhecido com a utilização de softwares mais modernos, que conseguem medir volume de tecido pulmonar com densidade inferior a -950 HU (valor correspondente a tecido acometido por enfisema) a partir de imagem de tomografia computadorizada.

A integridade de cissura entre lobo pulmonar alvo para tratamento com válvulas e lobo(s) adjacente(s) é outra condição indispensável para instituição dessa terapia. Uma cissura com integridade de ao menos 90% é fator decisivo para que se alcance a exclusão lobar almejada com a terapia. Valores inferiores a este estão relacionados com presença de ventilação colateral entre lobos e consequente manutenção de entrada de ar em lobo que se pretendia atelectasiar com as válvulas, com isso perde-se ou limita-se muito o benefício da terapia.

Essa integridade há algum tempo atrás era definida apenas pela imagem tomográfica usual avaliada por radiologista experiente, porém verificou-se que tal método não era replicável e constantemente selecionava pacientes inadequados para tratamento com válvulas (ventilação colateral positiva).

Visando melhor avaliar a integridade de cissuras interlobares, surgiram duas novas possibilidades diagnósticas: avaliação tomográfica com software dedicado e o sistema Chartis. Com o software dedicado temos uma análise quantitativa expressa em percentual de cissura presente entre lobos, um dado objetivo e confiável que traduz com segurança a presença ou ausência de ven-

tilação colateral. No que tange ao sistema Chartis, que descreveremos com maior detalhe no transcórre do presente trabalho, são utilizadas medidas de pressão e fluxo aéreo durante a broncoscopia para atestar a existência ou não de comunicação entre lobos pulmonares através das cissuras.

## Descrição do material utilizado e do procedimento

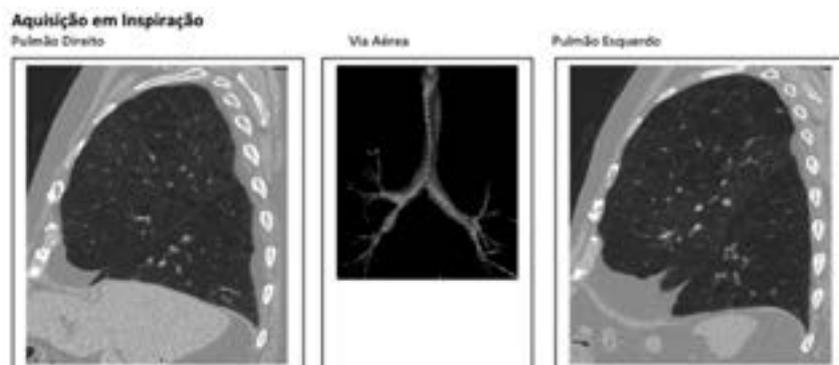
O procedimento tem sido realizado sob sedação e ventilação com dispositivo supraglótico (máscara laríngea). O broncoscópio a ser utilizado deverá ter canal de trabalho de ao menos 2,8 mm por conta do diâmetro dos cateteres utilizados.

Após inventário inicial da árvore brônquica com objetivo de excluirmos eventual lesão neoplásica endobrônquica ou presença de corpo estranho em via aérea, inicia-se avaliação da presença de ventilação colateral entre lobos pulmonares com auxílio de cateter Chartis e módulo externo de aferição de fluxos e pressão Chartis. Um cateter dotado de balão em sua extremidade distal, a ser insuflado na entrada do lobo pulmonar a ser tratado, é introduzido pelo canal de trabalho. Após vedação completa da entrada do lobo alvo do tratamento com o balão, estabelece-se comunicação direta entre a extremidade distal do cateter e a unidade externa Chartis responsável pela aferição de pressão e fluxo aéreo proveniente do lobo pulmonar que foi selecionado para tratamento com válvulas.

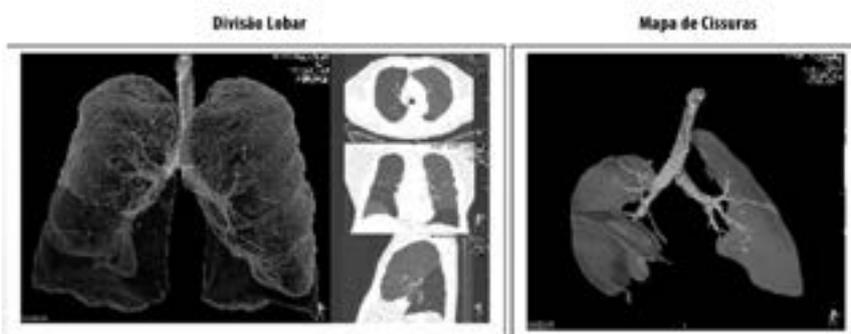
A queda progressiva do fluxo aéreo, manutenção da pressão e aumento da resistência de via aérea confirma que não existe comunicação significativa entre lobos pulmonares (ventilação colateral negativa), enquanto a manutenção de fluxo de ar mesmo após exclusão do lobo pulmonar com o balão do cateter Chartis significa que independentemente da entrada anatômica usual daquele lobo, existe comunicação com outro lobo através de cissura interlobar.

Dessa forma, mesmo após eventual implantação de válvulas objetivando a atelectasia lobar, essa não será alcançada de forma completa, uma vez que ainda haverá fluxo aéreo através de cissura interlobar (ventilação colateral positiva), refletindo na falta de indicação do tratamento para tal paciente.

Confirmado que o paciente apresenta ventilação colateral negativa entre lobos, inicia-se a im-

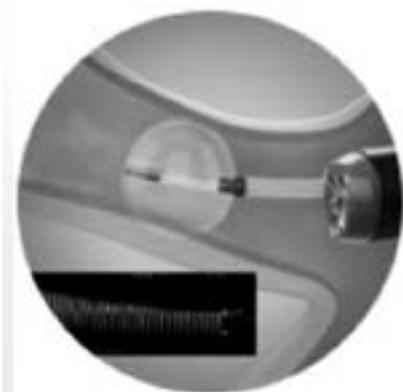


**Figura 2.** Mapeamento com software dedicado (VIDA Diagnostics) da distribuição de tecido enfisematoso. Nesse caso específico há maior volume de tecido com densidade compatível com enfisema (menor que -950HU) no lobo inferior esquerdo.

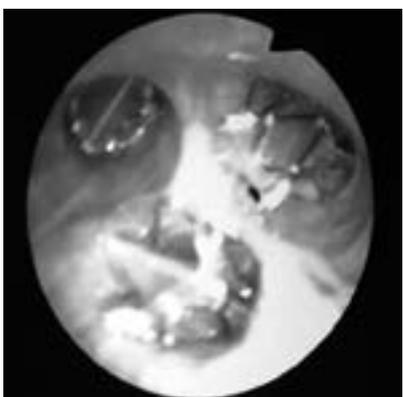


**Figura 3.** Mapeamento com software dedicado (VIDA Diagnostics) da integridade de cissuras interlobares. Toda a representação em azul significa cissura completa. A representação em verde significa cissura incompleta. Neste caso percebemos que há quase que total integridade de cissura oblíqua em pulmão esquerdo.

plantação das válvulas endobrônquicas unidirecionais. Constituídas de liga metálica de nitinol (níquel + titânio) e recobertas por silicone, as válvulas são introduzidas em seu formato comprimido via catéter dispensador através do canal de trabalho do broncoscópico. Após alcançar a entrada do lobo a ser tratado, realiza-se a dispensação das válvulas auto-expansíveis na entrada de cada segmento lobar. Levando-se em consideração a informação de ventilação colateral negativa entre lobos e alcançando-se a oclusão lobar total com a introdução das válvulas unidirecionais (possibilita a saída de ar, mas não a entrada), em alguns dias / semanas o objetivo será atingido – Atelectasia lobar.



**Figura 4.** Representação esquemática do sistema Chartis. Com balão insuflado, a extremidade distal afere fluxo e pressão de ar provenientes do lobo pulmonar ocluído. Perceba o gráfico inferior mostrando o progressivo decaimento do fluxo aéreo (em laranja), denotando ventilação colateral negativa.



**Figura 5.** Foto mostrando três válvulas endobrônquicas Zephyr já funcionantes e posicionadas na entrada dos brônquios segmentares do lobo superior direito

## Evidências Científicas

Em relação às evidências científicas que dão suporte a indicação desse tratamento ao redor do mundo, se faz necessário destacar alguns ensaios clínicos realizados ao longo dos últimos anos, que demonstram o benefício do uso de válvulas endobrônquicas unidirecionais, bem como o progressivo refinamento na seleção dos pacientes que de fato alcançam benefício clínico e funcional com tal método.

O estudo VENT<sup>3</sup>, com publicação original em 2010, contou com dois braços, um americano e outro europeu.

Os americanos selecionaram os pacientes com base em achados de prova de função respiratória (hiperinsuflação pulmonar) e tomográficos com análise de densidade de parênquima pulmonar (heterogeneidade de distribuição do enfisema – ao menos 15 pontos percentuais de diferença entre lobos no mesmo pulmão). Os benefícios em relação a ganho de VEF<sub>1</sub> e tolerância ao exercício encontrados ao final do estudo foram modestos, porém a análise do subgrupo que tinha cissura completa (avaliação apenas visual por radiologistas) já demonstrava benefícios mais significativos.

Os europeus<sup>4</sup>, cientes dos resultados do braço americano do estudo, publicaram em 2012 suas impressões. Ainda com análise apenas visual por radiologista, confirmaram a importância da integridade de cissura para a melhora relacionada ao tratamento com válvulas e acrescentaram a necessidade de se alcançar a oclusão lobar total, que depende da anatomia dos brônquios que serão tratados com o implante das válvulas e da capacidade técnica do executor do procedimento, para que se alcance a melhora funcional e sintomática esperada nesses pacientes. O estudo realizado na Europa também se atentou ao fato de que mesmo pacientes com distribuição homogênea de enfisema tiveram ganho funcional e em qualidade de vida, desde que fosse alcançada oclusão lobar em pulmão com cissura íntegra.

BeLieVeR-HIFi<sup>5</sup>, publicação britânica de 2015, dividiu os pacientes estudados em dois grupos distintos, em que o primeiro seria submetido a intervenção com válvulas endobrônquicas e o segundo a procedimento sham (realização de broncoscopia sem a implantação de válvulas). A seleção dos pacientes para o estudo baseou-se em características clínicas, funcionais e análise de heterogeneidade de distribuição de enfisema, bem como de integridade de cissura apenas por observação feita por radiologistas experientes. Esta última foi complementada com a realização intraoperatória da avaliação com cateter Chartis, porém os pacientes continuavam a ser alocados em grupos tratamento e controle previamente estabelecidos por processo de randomização, independente do achado do Chartis de ventilação colateral positiva ou negativa. A despeito de algumas críticas e limitações na seleção dos pacientes reconhecidas pelos próprios autores, o estudo novamente mostrou benefícios estatisticamente significativos em relação a melhora de VEF1, qualidade de vida e tolerância a exercício em pacientes que verdadeiramente tinham integridade de cissura interlobar e nos quais se alcançou a oclusão lobar.

A publicação do Stelvio<sup>6</sup> (estudo datado do final de 2015) por grupo holandês corroborou o benefício do procedimento em pacientes selecionados de forma mais criteriosa, em que todos se submeteram a avaliação tomográfica e com cateter Chartis para confirmação de integridade de cissura antes da randomização, sendo

excluídos do estudo aqueles que tinham ventilação colateral positiva ou impossibilidade anatômica de inserção de válvulas endobrônquicas (brônquios curtos ou muito angulados). Os resultados no grupo tratamento mostraram aumento expressivo VEF<sub>1</sub> e da tolerância aos exercícios ao final de seis meses de acompanhamento.

O estudo Impact<sup>7</sup> publicado no final de 2016 foi desenhado com objetivo de avaliar o benefício das válvulas endobrônquicas mesmo em pacientes com distribuição homogênea de enfisema. Assim como no Stelvio, foram excluídos do estudo os pacientes com ventilação colateral positiva observada com catéter Chartis. Os resultados, estatisticamente significativos em favor da terapia endoscópica também nessa subpopulação de pacientes (com doença homogênea), ratificaram a importância da integridade de cissura e da efetiva oclusão lobar no resultado final do procedimento.

## Complicações e Contraindicações

A título de possíveis complicações, devemos destacar uma incidência de pneumotórax que gira em torno de 15% nas principais publicações e que ocorre independentemente da experiência do grupo executor, estando diretamente relacionada a presença de bolhas, blebs, aderências pleurais e principalmente à velocidade de redução volumétrica de lobo pulmonar tratado com válvulas e consequente necessidade de ocupação da cavidade torácica pelo parênquima remanescente. Exacerbação da DPOC, pneumonia, hemoptise e deterioração da hipertensão pulmonar são outros eventos adversos que podem ocorrer após implantação das válvulas.

É importante salientar que as válvulas endobrônquicas podem ser retiradas com reversão total do procedimento a qualquer momento após a implantação, re-

sultando em maior segurança em relação ao controle de eventuais efeitos colaterais<sup>8</sup>.

As principais contraindicações são: presença de bronquiectasias difusas, infecções pulmonares de repetição, cardiopatia descompensada, doença sistêmica com limitação de sobrevida e hipertensão pulmonar grave.

## Conclusão

Todos os estudos destacados, além de outras importantes publicações em torno do globo, conduzem a confiança no real benefício do tratamento endoscópico do enfisema com válvulas endobrônquicas. Com o passar dos anos e com o melhor entendimento da dinâmica de tal tratamento, gradativamente clarifica-se que os fatores preponderantes para os resultados positivos são a oclusão lobar e a integridade de cissura, somados a possível combinação de análise pré procedimento de cissuras interlobares com softwares dedicados associado ao cateter Chartis durante o procedimento, que parece ser uma estratégia interessante para esses pacientes.

Além da melhora funcional e clínica experimental pelos pacientes que alcançam a exclusão lobar e efetivamente evoluem com redução volumétrica pulmonar, já existem evidências em estudos menores de impacto em sobrevida<sup>9</sup>, algo extraordinário em patologia tão prevalente e com poucas opções terapêuticas nos enfermos com doença avançada, o que indubitavelmente deve ser visto com otimismo pelos profissionais da medicina.

## Referências

1. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2017 REPORT)
2. National Emphysema Treatment Trial Research Group. *N Engl J Med* 2003; 348:2059-2073
3. Sciruba 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):1233-4
4. Felix J.F. Herth, Marc Noppen, Arschang Valipour, Sylvie Leroy, Jean-Michel Vergnon, Joachim H. Ficker, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334–1342
5. Claire Davey, Zaid Zoumot, Simon Jordan, William H McNulty, Dennis H Carr, Matthew D Hind, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFI study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1066–73
6. Karin Klooster, Nick H.T. ten Hacken, M.D., Ph.D., Jorine E. Hartman, Ph.D., Huib A.M. Kerstjens, M.D., Ph.D., Eva M. van Rikxoort, Ph.D., and Dirk-Jan Slebos, M.D., Ph.D. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-35.
7. Arschang Valipour , Dirk-Jan Slebos , Felix Herth , Kaid Darwiche, Manfred Wagner , Joachim H. Ficker , et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194: 1073–1082
8. Arschang Valipour, Dirk-Jan Slebos, Hugo G. de Oliveira, Ralf Eberhardt, Lutz Freitag, Gerard J. Criner, et al. Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema – Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples. *Respiration* 2014;87:513–521
9. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 1346–51.

Apoiadores SOPTERJ

---



**Artigo**

## **ACO: sobreposição de asma e DPOC ou uma forma intermediária?**

*Hisbello S. Campos<sup>1</sup>*

### **Resumo**

Ainda não existe uma definição clara e objetiva da ACO (*Asthma-COPD Overlap Syndrome*). Criada para rotular um conjunto de apresentações clínicas que tanto podem ser vistas como uma asma com nuances de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) como o contrário, é mais do que a simples sobreposição de ambas. Provavelmente é produto de arranjos genéticos envolvendo diferentes configurações das redes genéticas determinantes da asma e da DPOC. Certamente, a progressão do conhecimento sobre os fundamentos genéticos das doenças respiratórias obstrutivas crônicas esclarecerá se a ACO é resultado de uma sobreposição ou é outra entidade clínica.

Descritores: Asma, DPOC, Genética

### **Abstract**

There is still no clear and objective definition of ACO (*Asthma-COPD Overlap Syndrome*). Created to label a set of clinical presentations that can either be seen as asthma with nuances of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or the opposite, ACO is more than a simple overlap of both. It is probably the product of genetic arrangements involving different configurations of genetic networks that determine asthma and COPD. Certainly, the progression of knowledge about the genetic fundamentals of chronic obstructive respiratory diseases will clarify whether ACO is an overlap syndrome or is another clinical entity.

Keywords: Asthma, COPD, Genetics

---

1. Médico do Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz. Doutor em Pneumologia pela UFRJ  
**Endereço para correspondência:** Rua do Catete, 311/sala 714. CEP 22220-001. Rio de Janeiro - RJ  
**Email:** hisbello@globo.com

## Introdução

A partir de 2014, um novo termo passou a figurar nas publicações do *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>1</sup> e do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)<sup>2</sup>: ACO (*Asthma-COPD Overlap Syndrome*)<sup>3</sup>. A sobreposição da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma possibilidade matemática concreta, diretamente proporcional à prevalência de cada uma em cada região. Entretanto, mais do que a simples associação de morbidades, o termo ACO refere-se à presença de diferentes mecanismos patogênicos subjacentes e visa a classificação daqueles pacientes que apresentam aspectos clínicos tanto da asma como da DPOC, e não indicar uma nova doença<sup>3</sup>. Essa óptica vai ao encontro de conceitos atuais envolvendo as redes genéticas (RG) na gênese das diferentes apresentações da asma e da DPOC. Nesse contexto, é possível imaginar que a ACO seja o resultado de arranjos diferentes daquelas redes e que o espectro de apresentações clínicas e/ou fisiopatológicas observado na ACO represente a diversidade de arranjos genéticos possíveis.

## Asma, DPOC e ACO

Tradicionalmente, a asma e a DPOC são vistas sob uma perspectiva que as considera entidades independentes, desconectadas, dificultando, por vezes, o diagnóstico diferencial entre elas. Entretanto, novas informações vão destruindo o muro que colocamos entre elas. A compreensão do papel das RG na determinação das alterações do comportamento celular no aparelho respiratório de asmáticos e de portadores de DPOC, bem como a identificação parcial de algumas delas, vem indicando bases genéticas parcialmente comuns para ambas<sup>4</sup>. Daí a proposta de agrupá-las, sugerida para debate neste artigo. Nessa perspectiva, a ACO, e qualquer outra apresentação clínica intermediária entre a asma e a DPOC, seria um produto de diferentes arranjos genéticos.

A definição de ACO (Quadro 1) do GINA carece de objetividade e clareza. Outras definições encontradas na literatura especializada não possuem uniformidade e critérios

diagnósticos. Como exemplo, pode-se citar a proposta da Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica (SEPAR): "Obstrução ao fluxo aéreo que não é completamente reversível, acompanhada por sintomas ou sinais de reversibilidade aumentada da obstrução"<sup>5</sup> (Quadro 2). Concretamente, tanto a asma quanto a DPOC apresentam variações clínicas, funcionais, histopatológicas e de marcadores inflamatórios (celularidade do escarro, por exemplo) intra e interindividuais ao longo do tempo. Esse fato, por si só, gera dificuldade na definição e no diagnóstico diferencial de ACO. Embora, certamente, a asma e a DPOC sejam alterações distintas, poderiam ser colocadas num mesmo grupo, o das doenças respiratórias obstrutivas crônicas (DROC). Nessa perspectiva de um grande espectro de disfunções respiratórias crônicas das vias aéreas que conjugam diferentes processos inflamatórios, que teriam a asma num extremo e a DPOC no outro, os diferentes arranjos entre as RG envolvidas poderiam, potencialmente, determinar inúmeros processos patogênicos intermediários que levariam às diferentes apresentações clínicas observadas na prática.

Quadro 1. Definições de asma, DPOC e ACO

<b>Asma</b>
Doença heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Definida pela história de sintomas respiratórios, como sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, que variam ao longo do tempo e em intensidade, junto com limitação variável do fluxo expiratório. (GINA 21015) <sup>1</sup>
<b>DPOC</b>
Doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, que é usualmente progressiva e associada com respostas inflamatórias crônicas amplificadas das vias aéreas e dos pulmões a partículas ou gases tóxicos. Exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade geral em pacientes individuais. (GOLD, 2015) <sup>2</sup>
<b>Síndrome de sobreposição de asma e DPOC ( ACO ) – Descrição para uso clínico</b>
Caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo com diversos aspectos usualmente associados com asma e diversos aspectos associados com DPOC. Assim, ACO é identificada na prática clínica pelos aspectos que compartilha com a asma e com a DPOC. Uma definição específica de ACO não pode ser feita até que haja mais evidências sobre os fenótipos clínicos e os mecanismos subjacentes. ( ACO 2015) <sup>3</sup>

Fonte: GINA 20161

Legenda: GINA: *Global Initiative for Asthma*; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ACO: *Asthma-COPD Overlap Syndrome*

Quadro 2. Critérios diagnósticos de ACOS segundo o consenso GesEPOC/SEPAR<sup>6</sup>

DPOC segundo GOLD e 2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores.	
<b>Critérios maiores:</b>	<b>Critérios menores:</b>
1. Prova BD muito positiva (aumento do VEF <sub>1</sub> >15% e >400ml)	1. IgE total elevada
2. Eosinofilia no escarro	2. História pessoal de atopia
3. História pessoal de asma	3. Prova BD positiva (aumento do VEF <sub>1</sub> >12% e >200ml) em duas ou mais ocasiões.

Legenda: DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ACO: *Asthma-COPD Overlap Syndrome*

No quadro 3 são apresentadas as principais características da asma e da DPOC “típicas”, e da ACO. Pode-se observar que o perfil do portador de ACO, segundo o quadro, seria o de um asmático com sintomas desde a infância que evolui com alterações compatíveis com DPOC na idade adulta, mas com maior grau de variabilidade na sintomatologia e no distúrbio funcional, que são persistentes. Por vezes, a ACO parece uma forma mais grave de asma e, em outras, uma forma leve de DPOC.

**Quadro 3.** Aspectos usuais da asma, DPOC e ACOS

Aspecto	Asma	DPOC	ACOS
Idade de início	Usualmente infância, mas pode começar em qualquer idade.	Usualmente >40 anos de idade.	Usualmente, >40 anos, mas pode ter tido sintomas na infância ou no início da idade adulta.
Padrão dos sintomas respiratórios	Sintomas podem variar ao longo do tempo (de dia para dia ou em períodos maiores), geralmente limitando a atividade. Geralmente desencadeados por exercício, emoções incluindo risadas, poeira ou exposição a alérgenos.	Sintomas crônicos, usualmente contínuos, particularmente durante exercícios, com dias “melhores” e “piores”.	Sintomas respiratórios, incluindo dispnéia com exercício, são persistentes, mas a variabilidade pode ser proeminente.
Função pulmonar	Limitação variável ao fluxo aéreo atual ou histórica, reversibilidade com BD, HRB.	VEF <sub>1</sub> pode melhorar com o tratamento, mas VEF <sub>1</sub> /CVF <0,7 pós-BD persiste.	Limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível. Mas, geralmente, com variabilidade histórica ou atual.
Função pulmonar entre sintomas	Pode ser normal entre sintomas.	Limitação ao fluxo aéreo persistente.	Limitação ao fluxo aéreo persistente.
História passada ou história familiar	Muitos pacientes têm alergia e uma história pessoal de asma na infância e/ou história familiar de asma.	História de exposição a partículas e gases nocivos (principalmente fumaça de tabaco e de queima de biomassa).	Frequentemente, uma história de asma diagnosticada por médico (atual ou prévia), alergias e história familiar de asma, e/ou história de exposição nociva.
Evolução temporal	Geralmente, melhora espontaneamente ou com tratamento, mas pode resultar em limitação fixa ao fluxo aéreo.	Geralmente, lentamente progressiva ao longo dos anos, apesar do tratamento.	Sintomas são parcialmente (mas significativamente) reduzidos pelo tratamento. Progressão é usual e as necessidades terapêuticas altas.
Raio X de tórax	Usualmente normal.	Hiperinsuflação grave e outros sinais da DPOC.	Parecido com DPOC.
Exacerbações	Exacerbações ocorrem, mas o risco reduz consideravelmente com o tratamento.	Exacerbações podem ser reduzidas com o tratamento. Se presentes, comorbidades contribuem para o comprometimento.	Exacerbações podem ser mais comuns que na DPOC, mas são reduzidas pelo tratamento. Comorbidades contribuem para o comprometimento.
Inflamação das vias aéreas	Eosinófilos e/ou neutrófilos.	Neutrófilos ± eosinófilos no escarro. Linfócitos nas vias aéreas. Pode haver inflamação sistêmica.	Eosinófilos e/ou neutrófilos no escarro.

Fonte: GINA 20164

Legenda: DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ACO: *Asthma-COPD Overlap Syndrome*, VEF<sub>1</sub>: Volume expirado no primeiro segundo, CVF: Capacidade Vital Forçada, BD: Broncodilatador, HRB: Hiperreatividade brônquica.

Num cenário indefinido como o da ACO, é difícil estimar sua prevalência. Estudos estimaram que 13-55% dos portadores de DPOC preencheriam os “critérios” para ACO<sup>7,8</sup>. Outros sugerem que pelo menos a metade das pessoas com idade acima de 60 anos e doença obstrutiva da via aérea<sup>9</sup>, e aproximadamente um quarto dos

asmáticos graves adultos<sup>10</sup>, poderiam ser considerados portadores de ACO. Qualquer estimativa da proporção de pacientes com DPOC que teriam ACOS não se apoia em dados consistentes, mas provavelmente, os portadores de ACO devem ser em maior número que os “DPOC puros”.

## Bases genéticas das DROC

Tanto a classificação fenotípica (baseada em características observáveis da doença ou de seu portador, como a morfologia, desenvolvimento, propriedades bio-

químicas ou fisiológicas, desencadeantes de sintomas, respostas terapêuticas e outras), sem qualquer indicação do mecanismo causal, como a classificação por endotipos (condição definida por um mecanismo fisiopatológico distinto e determinístico), refletem as variações genéticas que modulam o comportamento celular no pulmão e dão origem às disfunções observadas<sup>11</sup>. As bases genéticas de ambas justificam, também, sua hereditariedade. A proposta de classificar as doenças de acordo com os endotipos aponta para a necessidade de identificar biomarcadores, produtos biológicos capazes de indicar os processos biológicos ou patogênicos determinantes. Estudos procurando identificar biomarcadores oferecem informações relevantes sobre os processos celulares e moleculares que podem ser usados no diagnóstico, na seleção da terapia mais indicada e no prognóstico<sup>12,13,14,15,16</sup>. Idealmente, a utilidade de um biomarcador é dependente de propriedades como 1) relação clara entre o biomarcador e

o processo patobiológico responsável pela disfunção; 2) indicação da gravidade do problema; 3) mudanças mensuráveis em sua concentração em resposta à intervenção realizada; 4) sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos elevados e 5) material para exame possa ser coletado de modo simples e aceitável

pelo paciente. Outra característica fundamental para o uso prático de um biomarcador é que sua titulação não seja afetada por fatores extrínsecos à doença em questão. Como, até o momento, os biomarcadores identificados não preenchem todas essas qualidades, continua a busca de um biomarcador ideal, imune a fatores externos. Nessa linha de pesquisa, os microRNAs (miRNA) vêm assumindo posição de destaque. Os miRNA são pequenas moléculas de RNA não codificante que agem como reguladores fundamentais da expressão gênica, modulando todos os processos biológicos e sendo essenciais para a homeostase celular. Desregulações nos miRNA estão associadas a expressões aberrantes de genes que podem levar a alterações patológicas. Como seu perfil de expressão é alterado na doença pulmonar<sup>17</sup>, muitos estudos vêm procurando identificar miRNA específicos para a asma e a DPOC<sup>18,19</sup>.

A identificação de polimorfismos genéticos associados às doenças é outra linha de pesquisa importante na área das DROC. Os *genome-wide association studies* (GWAS), em que todo o genoma é avaliado sem qualquer hipótese pré-condicionante, identificaram mais de mil genes candidatos apenas na asma<sup>20</sup> e muitos outros para a DPOC<sup>21</sup>. Diversos genes, organizados sob a forma de RG, nas quais um número variável de genes interage entre si determinando um processo biológico, normal ou doentio, vêm sendo apontados como responsáveis pelas disfunções, evoluções e respostas terapêuticas nas DROC<sup>22,23,24,25,26,27</sup>. Muitas vezes, genes envolvidos em diferentes redes que, em conjunto, determinam as alterações da asma, também participam de outras redes importantes na patogenia da DPOC<sup>4,28,29</sup>. Possivelmente, essa é a razão de muitas das semelhanças observadas entre elas, como, também, da existência de formas clínicas das DROC rotuladas como ACO, as quais, definitivamente, não constituem um único fenótipo.

Ainda tratamos do mesmo modo diferentes pessoas portadoras da mesma doença, como se todos fossem iguais o que, certamente, justifica o fato de não alcançarmos desfechos terapêuticos desejados em diversas situações. O progresso dos estudos genéticos direciona para a "Medicina de precisão", na qual o tratamento leva em consideração as necessidades do paciente individual, com base nos dados genéticos, em biomarcadores e características psicossociais, diferenciando-o de outros pacientes com apresentações clínicas semelhantes. Nesse contexto, a farmacogenética (ciência que estuda como os genes afetam a resposta do indivíduo a fármacos particulares) tem papel de destaque. A partir daí novos alvos terapêuticos serão identificados, novos medicamentos serão desenvolvidos e a seleção do tratamento farmacológico será personalizada. Assim, a identificação das redes genéticas envolvidas nas disfunções presentes no espectro das DROC é o passo inicial para alcançarmos esse cenário.

Parte da dificuldade com os critérios diagnósticos de ACO advém de uma questão básica ainda não respondida com evidências: o que gera a ACO? Ela seria o resultado de variações nas redes genéticas envolvidas com a asma e a DPOC? Seria um distúrbio respiratório intermediário entre a asma e a DPOC? Seria apenas a sobreposição das duas e suas variações seriam o reflexo das diferenciações existentes em cada uma delas? Certamente, apenas a progressão do conhecimento poderá responder essa questão. Apenas quando os mecanismos determinísticos da ACO vierem a ser conhecidos. Enquanto isso, podemos apenas conjecturar sobre os mecanismos causais da ACO.

#### **ACO: produto genético?**

RG estão envolvidas na gênese das DROC. Como as RG não são compartimentos estanques, há interconexões múltiplas entre os genes, fazendo com que, em determinadas situações, o mesmo gene faça parte de diferentes redes. Esse fato, por si só, pode ser responsável pelo espectro amplo de formas clínicas de DROC. Talvez, quando todos os polimorfismos genéticos (variações nas sequências de nucleotídeos que compõem o DNA e ocorrem com frequência maior que 1% na população) envolvidos nas DROC forem identificados e suas interações nas diversas RG envolvidas esclarecidas, o termo ACO será usado apenas no caso de superposição da asma e da DPOC, e as demais formas clínicas sob esse rótulo receberão nomes próprios.

#### **ACO: fase intermediária entre asma e DPOC?**

Se o espectro de apresentações clínicas da ACO refletir a participação parcial e associada de RG envolvidas na patogênese da asma e da DPOC, a falta de participação de parte dos genes poderia ser responsável por formas mescladas de ambas.

#### **ACO: simplesmente uma sobreposição de asma e DPOC?**

Nessa perspectiva, a ACO seria um resultado direto da sobreposição da asma e da DPOC num mesmo indivíduo. Vista assim, sua frequência dependeria da prevalência de ambas e as variações em sua apresentação clínica seriam produto da diversidade de apresentações e gravidades de formas clínicas existentes nos dois distúrbios respiratórios.

## Referências

1. Global Initiative for Asthma, WHO. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. Disponível em <http://ginasthma.org/>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, WHO. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2015. Disponível em <http://goldcopd.org/>
3. Global Initiative for Asthma, WHO. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015.
4. Smolonska J, Koppelman GH, Wjmgenga C et al. Common genes underlying asthma and COPD? Genome-wide analysis on the Dutch hypothesis. *Eur Respir J*. 2014;44(4):860-72.
5. Miravitles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86-8.
6. Miravitles M, Soler-Cataluna JJ, calle M et al. Spanish COPD Guidelines(GeosEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247-57.
7. Hardin M, Silverman EK, Barr HG et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Dis*. 2011;12:127-133.
8. Marsh SE, Travers J, Weatheral M et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761-7.
9. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728-35.
10. Louie S, Zeki AA, Schivo M et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):197-219.
11. Devries A, Vercelli D. Epigenetics of human asthma and allergy: promises to keep. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(3):183-9.
12. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, et al. Asthma outcomes: Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(3 Suppl): S9-S23.
13. Chiappori A, De Ferrari L, Folli C et al. Biomarkers and severe asthma: a critical appraisal. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:20-31.
14. Shaw JG, Vaughan A, Annette G, Dent AG et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2014; 6(11):1532-47.
15. Izuhara K, saito H. Micorarray-based identification of novel biomarkers in asthma. *Allergol Intern*. 2006;55:361-7.
16. Barnes PJ, Chowdhury B, Khatritonov AS, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:6-14.
17. Alipoor SD, Adock IA, Garssend J et al. The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases. *Eur J Pharmacol*. 2016;791:395-404.
18. Brown D, Rahman M,S. Patrick Nana-Sinkam SP et al. MicroRNAs in Respiratory Disease. A Clinician's Overview. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1277-85.
19. Steven Maltby S,Plank M, Hock L. Tay HL et al. Targeting MicroRNA Function in Respiratory Diseases: Mini-Review. *Front Physiol*. 2016; 7: 21-31.
20. García-Sánchez A, Isidoro-García M, García-Solaesa V et al. Genome-wide association studies (GWAS) and their importance in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):601-8.
21. Hobbs BD, Hersh CP. Integrative genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(2):276-86.
22. White MJ , Risse-Adams O , Goddard P , et al. Novel genetic risk factors for asthma in African American children: Precision Medicine and the SAGE II Study. *Immunogenetics*. 2016. 68(6-7):391-400.
23. McGeachie MJ, Yates KP, Weiss ST; CAMP Research Group et al. Genetics and Genomics of Longitudinal Lung Function Patterns in Individuals with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1465-74.
24. Tamari M, Tomita K, Hirota T. Genome-wide association studies of asthma. *Allergol Int*. 2011;60(3):247-52.
25. Woo Jin Kim WJ, Sang Do Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 2249-55.
26. Boueiz A, Lutz SM, Cho MH et al. Genome-Wide Association Study of the Genetic Determinants of Emphysema Distribution. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 26. [Epub ahead of print]
27. Soler Artigas M, Wain LV, Miller S et al. Sixteen new lung function signals identified through 1000 Genomes Project reference panel imputation. *Nat Commun*. 2015;6:8658-70.
28. Hizawa N. Genetic backgrounds of asthma and COPD. *Allergol Inter*. 2009;58:315-22.
29. Weiss ST. What genes tell us about the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1170-3.

Apoiadores SOPTERJ

---



**Artigo**

## **Uso da técnica de Washout de Nitrogênio para avaliação do acometimento da pequena via aérea em pacientes com DPOC**

Use of the Nitrogen Washout technique to assess the involvement of the small airway in patients with COPD

*Agnaldo José Lopes<sup>1</sup>, Thiago Thomaz Mafort<sup>2</sup>*

### **Resumo**

É bem conhecido o fato de que os principais parâmetros de função pulmonar utilizados na avaliação de gravidade e no seguimento dos pacientes com DPOC não apresentam boa correlação com os sintomas e os principais desfechos da doença, especialmente naqueles pacientes considerados graves. Portanto, torna-se imperativa a busca de novos marcadores funcionais que melhor retratam a gravidade da DPOC. Nesse contexto, tem havido um interesse crescente acerca da técnica de washout do nitrogênio (TWN2), uma vez que é uma ferramenta simples e não invasiva, sendo capaz de detectar heterogeneidade na distribuição da ventilação e doença de pequenas vias aéreas até mesmo quando outros testes de função pulmonar apresentam valores normais. A TWN2 possibilita a busca de pacientes com DPOC cujo fenótipo da doença é basicamente a anormalidade de pequenas vias aéreas e, através desse conhecimento, abre-se o caminho para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas voltadas especificamente para vias aéreas mais periféricas. Além do mais, a avaliação do grau de heterogeneidade na distribuição da ventilação em diferentes graus de gravidade da DPOC juntamente com a evolução importante do seu aparato técnico, justificam a retomada da TWN2 e, ao mesmo tempo, depositam enorme expectativa acerca da sua utilização rotineira na prática clínica.

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

### **Abstract**

It is well known that the main pulmonary function parameters used in the assessment of severity and follow-up of patients with COPD do not show a good correlation with the symptoms and the main outcomes of the disease, especially in patients considered to be severe. Therefore, the search for new functional markers that best portray the severity of COPD becomes imperative. In this context, there has been a growing interest in the nitrogen washout technique (N2WT), since it is a simple and non-invasive tool, being able to detect heterogeneity in the distribution of ventilation and small airway disease when other function tests still present normal values. N2WT makes it possible to search for patients with COPD whose phenotype of the disease is basically the small airway abnormality, and through this knowledge, it opens the way for the development of new pharmacological therapies specifically targeted to more peripheral airways. Moreover, the evaluation of the degree of heterogeneity in the distribution of ventilation in different degrees of COPD severity, together with the important evolution of its technical apparatus, justify the resumption of N2WT and, at the same time, put enormous expectations about its use in clinical practice.

Keywords: Chronic obstructive lung disease; Respiratory function tests; Respiratory mechanics.

1. Professor adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

2. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271, Rio de Janeiro, Brasil.

**Telefone e fax:** +55 21 21 2576 2030

**Email:** agnaldolopes.uerj@gmail.com

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representa um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, afetando a qualidade de vida das pessoas e gerando incapacidade física e altos índices de morbidade e mortalidade<sup>1</sup>. Apesar dos grandes esforços ocorridos nas últimas décadas, as principais questões clínicas permanecem não solucionadas, o que gera em um grande impacto social e econômico. Além do mais, a variabilidade na susceptibilidade genética e as diferentes exposições nocivas resultam numa doença heterogênea, resumidamente conceituada como DPOC<sup>1,2</sup>. Nesse contexto, os testes de função pulmonar (TFP), além de serem ferramentas importantes para o diagnóstico e a avaliação de gravidade da doença, podem ser usados nos mais variados cenários clínicos, incluindo a determinação do prognóstico e a avaliação da resposta terapêutica<sup>1</sup>. A espirometria é, em geral, o TFP mais utilizado na avaliação e manejo desses pacientes, apesar da limitação bem reconhecida de que o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) seja um marcador de obstrução de vias aéreas proximais, enquanto a obstrução na DPOC se localiza principalmente nas vias aéreas distais<sup>3,4</sup>. Além do mais, o VEF<sub>1</sub> se correlaciona pobremente com os sintomas e os principais desfechos da doença, havendo, portanto, uma necessidade imperativa de novos métodos que identifiquem subtipos de DPOC que sejam clinicamente relevantes<sup>2,3</sup>.

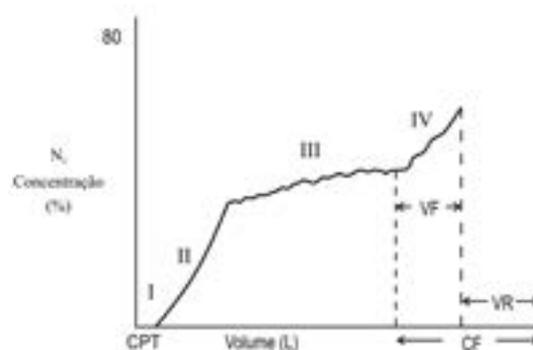
Nas últimas décadas, tem ocorrido um tremendo avanço tecnológico nas ferramentas utilizadas para aferição da função pulmonar. Além da sofisticação tecnológica dos velhos métodos de avaliação funcional, novos TFP vêm sendo progressivamente incorporados na prática do dia-a-dia<sup>5</sup>. Nesse cenário, tem havido um interesse crescente sobre o uso de diversos exames, como a técnica de *washout* do nitrogênio (TWN<sub>2</sub>), a técnica de oscilações forçadas (FOT) e a oscilometria de impulso, especialmente no que tange ao estudo mais detalhado das vias aéreas periféricas, definidas como as vias aéreas com diâmetro interno inferior a 2 mm<sup>6</sup>. O TWN<sub>2</sub> tem sido cada vez mais utilizado na prática clínica, uma vez que é uma ferramenta simples e não invasiva, sendo capaz de detectar heterogeneidade na distribuição da ventilação e doença de pequenas vias aéreas quando os TFP ditos "tradicionais" ainda apresentam valores normais<sup>7</sup>. O TWN<sub>2</sub> tem sido utilizado no diagnóstico precoce, na estratificação de pacientes e na avaliação da gravidade de várias doenças pulmonares<sup>7,8</sup>. Na DPOC, em particular, diversos estudos têm apontado a importância do TWN<sub>2</sub> tanto no diagnóstico quanto no manejo da doença.

## Noções sobre a técnica de *washout* do nitrogênio

Atualmente há mais de 10 métodos diferentes derivados da TWN<sub>2</sub> originalmente descrita para avaliar a dis-

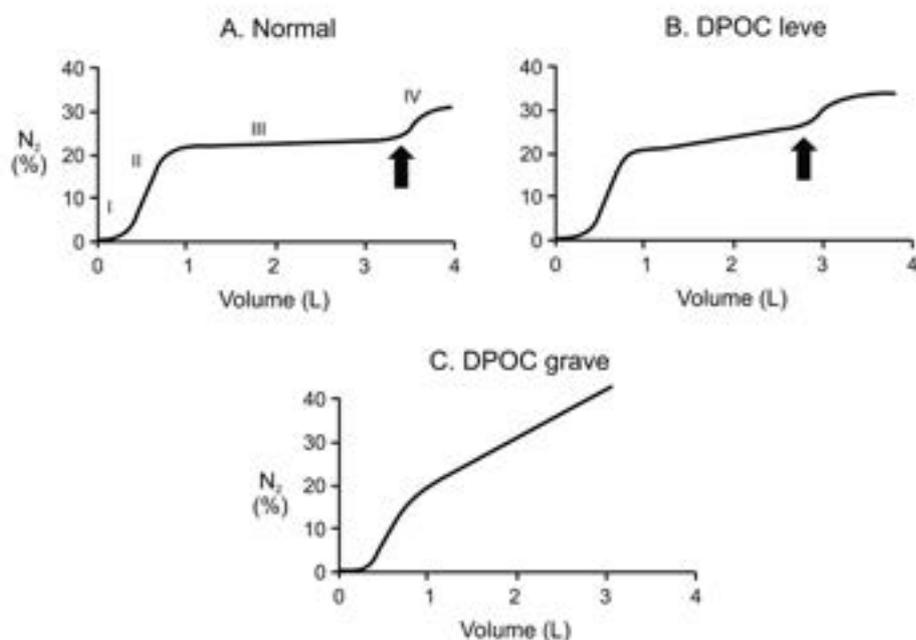
tribuição da ventilação e as pequenas vias aéreas<sup>9</sup>. Mais recentemente tem sido inserida a técnica que utiliza dois gases traçadores (He e SF<sub>6</sub>), que é uma nova modalidade da TWN<sub>2</sub> que visa ser mais específica para as pequenas vias aéreas, pois consegue diferenciar a heterogeneidade da ventilação resultante das vias aéreas condutoras e acinares<sup>10</sup>. Apesar desses avanços, as duas técnicas ainda mais rotineiramente utilizadas na prática clínica são a da respiração única e a que envolve múltiplas respirações. Enquanto a técnica da respiração única mede a mistura do gás dentro de uma única respiração, a técnica das múltiplas respirações mede a eficiência do *clearance* do gás dentro dos pulmões. Entretanto, na DPOC, a maioria dos estudos publicados até o presente momento envolve a técnica da respiração única, também conhecida como teste de Fowler.

Na TWN<sub>2</sub> em respiração única, os indivíduos expiram até o volume residual (VR) e, em seguida, inspiram O<sub>2</sub> a 100% até a capacidade pulmonar total (CPT). Depois, expiram lentamente até o VR a um fluxo de aproximadamente 0,3 a 0,5 L/s. A concentração de N<sub>2</sub> exalada é relatada através de um dispositivo que se encontra na abertura das vias aéreas. Devido à impossibilidade de se lavar todo o N<sub>2</sub> retido dentro dos pulmões, o teste é continuado até que a concentração de N<sub>2</sub> alveolar seja de aproximadamente 1%. Basicamente, há quatro fases que são registradas durante a manobra (**Figura 1**): fase I (espaço morto anatômico), que corresponde ao gás das vias aéreas superiores com 100% de O<sub>2</sub>; fase II (fase brônquica), onde ocorre uma elevação abrupta na concentração de N<sub>2</sub> com mistura de ar alveolar e brônquico; fase III (fase alveolar), em que há um *plateau* do gás alveolar no qual as concentrações de O<sub>2</sub> e N<sub>2</sub> mudam de forma lenta e uniforme; e fase IV, onde ocorre uma elevação abrupta na concentração de N<sub>2</sub> conforme as vias aéreas da base pulmonar se fecham e uma maior proporção de N<sub>2</sub> dos ápices pulmonares é exalada. Importaneamente, os dois



**Figura 1.** Fases registradas durante a manobra de respiração única para o cálculo da distribuição do gás. VF = volume de fechamento; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; CF = capacidade de fechamento (somatório de VF + VR).

índices mais comumente utilizados na interpretação da  $TWN_2$  são seguintes: o *slope* de fase III ( $SIII_{N_2}$ ), que é a alteração na concentração de  $N_2$  entre 25% e 75% do volume expirado; e a razão entre o volume de fechamento e a capacidade vital ( $VF/CV$ ), que é a porção da  $CV$  que é exalada após o início do fechamento das vias aéreas<sup>11</sup>. Em geral, o  $SIII_{N_2}$  não deve ser superior a 0,5%  $N_2/L$ , enquanto a razão  $CV/VC$  é normalmente inferior a 25%. No entanto, a razão  $CV/VC$  varia significativamente com a idade, sendo maior em crianças e idosos e menor em adultos jovens<sup>12</sup>. Em pacientes com DPOC, o  $SIII_{N_2}$  altera significativamente de acordo com a gravidade da doença (Figura 2).



**Figura 2.** Alterações no *slope* de fase III ( $SIII_{N_2}$ ) (setas) em um indivíduo normal (A), em um portador de DPOC leve (B) e em um portador de DPOC grave (C). Notar que no indivíduo com DPOC grave a delimitação entre as fases III e IV já não é mais possível de ser notada graficamente. Nos exemplos em questão, os valores estimados para o  $SIII_{N_2}$  são de 1%, 3% e 11% para os indivíduos representados nos gráficos A, B e C, respectivamente.

## O uso da técnica de *washout* do nitrogênio na DPOC

### Avaliação da má distribuição da ventilação

A heterogeneidade da ventilação reflete a eficiência do transporte de gás tanto nas vias aéreas centrais (dependentes da convecção) quanto periféricas (dependente da difusão). Valores elevados de  $SIII_{N_2}$  são indicativos de heterogeneidade na ventilação e reflete diferenças nas constantes de tempo, que são dependentes tanto da resistência local (doença de pequenas vias aéreas) quanto da complacência local (enfisema)<sup>13,14</sup>. Na DPOC, as pequenas vias aéreas podem impactar negativamente na resistência total das vias aéreas com efeito importante na distribuição da ventilação, apesar de discretas alterações na mecânica pulmonar em alguns casos<sup>15</sup>. Nessa linha, Jarenbäck *et al.*<sup>4</sup> mostraram uma maior heterogeneidade

da ventilação nas vias aéreas acinares, mas não nas vias aéreas condutoras em pacientes com COPD através do  $TWN_2$ . Esses investigadores também observaram que a heterogeneidade da ventilação nas vias aéreas acinares aumenta na medida em que deteriora a classe funcional de acordo com o GOLD. Além do mais, a heterogeneidade na ventilação foi fortemente relacionada à queda na capacidade de difusão do CO (DLco) e ao aumento dos volumes pulmonares estáticos e, em menor grau, ao aumento da resistência e reatância das vias aéreas.

Lopes e Mafort<sup>8</sup> realizaram um estudo transversal avaliando a relação dos parâmetros obtidos através da  $TWN_2$  com a distância obtida durante o teste de caminhada de seis minutos (DC6M) e a qualidade de vida em pacientes com DPOC. Esses autores mostraram correlação significativa do  $SIII_{N_2}$  com a DC6M ( $r = -0,796$ ;  $p = 0,0001$ ) e com o teste de avaliação da DPOC (CAT) ( $r = 0,728$ ;  $p = 0,0001$ ) e, na análise multivariada, o  $SIII_{N_2}$  foi o único preditor independente para a DC6M ( $R^2 = 0,703$ ;  $p = 0,0001$ ), o escore CAT ( $R^2 = 0,586$ ;  $p = 0,0001$ ) e a escala *Medical Research Council* (m-MRC) (RR = 1,14;  $p = 0,0001$ ). Já Mikamo *et al.*<sup>16</sup> descreveram correlações significantes entre o  $SIII_{N_2}$ , as medidas de mecânica pulmonar e o escore de enfisema avaliado pela tomografia computadorizada (TC). Nesse estudo, o  $SIII_{N_2}$  foi um preditor independente para a capacidade vital forçada (CVF), a frequência de ressonância medida por meio da FOT e o escore de enfisema ( $R^2 = 0,57$ ;  $p < 0,0001$ ).

Mais recentemente, Boeck *et al.*<sup>2</sup> demonstraram que o  $SIII_{N_2}$  está aumentado em pacientes com DPOC moderada a grave, quando comparados aos controles ( $p < 0,001$ ). Nesse mesmo estudo, o  $SIII_{N_2}$  foi associado com o  $VEF_1$ , a razão  $VR/CPT$  e a DLco (todos com  $p < 0,001$ ); além disso, o  $SIII_{N_2}$  foi relacionado à dispneia, à dessaturação induzida pelo exercício e à capacidade de exercício avaliada através da DC6M ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$  e  $p = 0,047$ , respectivamente). Utilizando modelos de regressão multivariada, esses autores demonstraram também que as associações do  $SIII_{N_2}$  com o  $VEF_1$ , a razão  $VR/CPT$ , a DLco, a escala MRC, a dessaturação induzida pelo exercício e a DC6M são amplamente independentes

do  $VEF_1$  e, em geral, mais fortes do que as associações dessas variáveis com o  $VEF_1$ , mostrando assim que a heterogeneidade da ventilação em pacientes com DPOC não é um marcador de gravidade da obstrução ao fluxo aéreo.

No intuito de avaliar a resposta broncodilatadora em pacientes com DPOC com importante heterogeneidade na ventilação, dois estudos não observaram resposta na distribuição da ventilação através da  $TWN_2$ , seja usando o salbutamol, o brometo de ipratrópio ou o brometo de tiotrópio. Uma hipótese é que a maior heterogeneidade ventilatória na DPOC, observada nas vias aéreas acinares, pode não ser responsiva ao uso de broncodilatadores devido à falta de receptores nessa região ou, ainda, o fato de que a inalação do pó seco não chega às vias aéreas acinares<sup>4,17</sup>.

### **Avaliação da doença de pequenas vias aéreas**

É bem conhecido o fato de que as pequenas vias aéreas contribuem pouco para a resistência do sistema respiratório em pulmões saudáveis, embora elas sejam o principal local de resistência na doença pulmonar obstrutiva<sup>18,19</sup>. Apesar de as pequenas vias aéreas serem o principal local da obstrução na DPOC, elas não são bem demonstradas nas avaliações funcionais convencionais. As pequenas vias aéreas contribuem apenas com cerca de 10% da resistência total ao fluxo aéreo. Se metade de todas as pequenas vias aéreas estiver completamente ocluída, a resistência combinada dobraria, com pouco efeito na mecânica pulmonar (por exemplo, no  $VEF_1$ ), mas com efeito importante na distribuição da ventilação<sup>2,15</sup>. Na DPOC, acredita-se que as pequenas vias aéreas sejam o principal ponto de limitação ao fluxo aéreo, e que o dano a essas estruturas aumenta com a gravidade da doença<sup>1,16,20</sup>. Além do mais, na DPOC leve, a doença de vias aéreas pequenas provavelmente antecede o desenvolvimento de enfisema<sup>21,22</sup>.

Vários estudos têm mostrado que a doença de pequenas vias aéreas é um fenótipo potencialmente importante em muitos pacientes com DPOC e, portanto, sua quantificação pode melhorar a estratificação da doença e o manejo desses pacientes<sup>2,23,24</sup>. Na DPOC, muitas alterações histopatológicas estão implicadas na gênese da patologia de pequenas vias aéreas, incluindo aí a deposição de muco, a inflamação, a ruptura epitelial e o remodelamento<sup>21</sup>. Assim, o  $TWN_2$  pode se tornar uma ferramenta importante na complementação dos parâmetros fornecidos pelos TFP considerados como padrão de avaliação desses indivíduos, incluindo a espirometria e a medida de volumes pulmonares estáticos.

Alguns investigadores avaliaram a razão  $VF/CV$  – que é um marcador de pequenas vias aéreas – em pacientes com DPOC. Timmins *et al.*<sup>20</sup> mostraram que uma queda na razão  $VEF_1/CVF$ , mesmo quando esta se encon-

tra acima de 70%, é um preditor tanto para a presença de enfisema na TC quanto para a elevação da razão  $VF/CV$ . Já Gennimata *et al.*<sup>25</sup> mostraram que elevações na razão  $VF/CV$  correlacionam-se com a gravidade da limitação ao fluxo aéreo em indivíduos com DPOC. Também é relatada uma maior sensibilidade do  $SIII_{N_2}$  sobre o fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ( $FEF_{25-75\%}$ ), mesmo em fumantes com alterações inflamatórias leves nas pequenas vias aéreas<sup>13</sup>.

### **Considerações finais**

É geralmente aceito que o  $VEF_1$  não é o parâmetro ideal para descrever as alterações que ocorrem no curso da DPOC e, assim, outras técnicas de avaliação da função pulmonar são necessárias para descrever a complexidade da doença<sup>4</sup>. Neste contexto, a  $TWN_2$  tem sido avaliada como um exame que pode ser complementar às atuais ferramentas de avaliação da função pulmonar utilizadas na categorização e seguimento dos pacientes com DPOC. A  $TWN_2$  possibilita a busca de pacientes com DPOC cujo fenótipo da doença é basicamente a anormalidade de pequenas vias aéreas e, através desse conhecimento, abre-se o caminho para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas voltadas especificamente para as pequenas vias aéreas<sup>14,19</sup>. Além do mais, a avaliação do grau de heterogeneidade na distribuição da ventilação em diferentes graus de gravidade da DPOC e, ainda, a evolução importante do seu aparato técnico, justificam a retomada da  $TWN_2$  e, ao mesmo tempo, depositam enorme expectativa acerca da utilização rotineira da técnica na prática clínica do dia-a-dia.

## Referências

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 [updated 2017 Jan 1; cited 2017 Feb 2]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, Stieltjes B, Re TJ, Tamm M, et al. Single-breath washout tests to assess small airway disease in COPD. *Chest* 2016; 150(5):1091-100.
3. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010; 11:122.
4. Jarenbäck L, Ankerst J, Bjermer L, Tufvesson E 2015 Acinar ventilation heterogeneity in COPD relates to diffusion capacity, resistance and reactance. *Respir Med*. 2016; 110:28-33.
5. Lopes AJ, de Melo PL. Brazilian studies on pulmonary function in COPD patients: what are the gaps? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1553-67.
6. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435):709-21.
7. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013; 41(3):507-22.
8. Lopes AJ, Mafort TT. Correlations between small airway function, ventilation distribution, and functional exercise capacity in COPD patients. *Lung* 2014; 192(5):653-9.
9. Latzin P, Thompson B. Double tracer gas single-breath washout: promising for clinics or just a toy for research? *Eur Respir J*. 2014; 44(5):1113-5.
10. Husemann K, Berg N, Engel J, Port J, Joppek C, Tao Z, et al. Double tracer gas single-breath washout: reproducibility in healthy subjects and COPD. *Eur Respir J*. 2014; 44(5):1210-22.
11. Lopes AJ. A retomada do teste do washout do nitrogênio na prática pneumológica. *Pulmão RJ* 2015; 24(1):14-18.
12. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: possible applications in asthma and COPD. *Respir Med*. 2016; 119: e2-e9.
13. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298(23):1277-81.
14. Lapperre TS, Willems LN, Timens W, Rabe KF, Hiemstra PS, Postma DS, Sterk PJ. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD. *Chest* 2007; 131(1):53-9.
15. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009; 78(3):339-55.
16. Mikamo M, Shirai T, Mori K, Shishido Y, Akita T, Morita S, et al. Predictors of phase III slope of nitrogen single-breath washout in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 189(1):42-6.
17. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, Melot C, Noppen M, Vincken W, et al. Conductive and acinar lung-zone contributions to ventilation inhomogeneity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(5 Pt 1): 1573-7.
18. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72(3):1016-23.
19. Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19(2):109-15.
20. Timmins SC, Diba C, Farrow CE, Schoeffel RE, Berend N, Salome CM, et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest* 2012; 142(2):312-9.
21. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(17):1567-75.
22. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1711-5.
23. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014; 35(1):51-69.
24. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014; 35(1):1-6.
25. Gennimata SA, Palamidis A, Karakontaki F, Kosmas EN, Koutsoukou A, Loukides S, et al. Pathophysiology of evolution of small airways disease to overt COPD. *COPD* 2010; 7(4):269-75.



### CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ ISSN-1415-4315**, publicado periodicamente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia, Tisiologia 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 artigos 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](http://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 6 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 home page do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço [www.sopterj.com.br](http://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](http://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. 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 e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

**Resumo:** Deve ser estruturado afim de se abranger o objetivo da revisão (por que a revisão é relevante), os achados mais recentes na literatura e as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica. Não deve exceder 200 palavras.

**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](http://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 10 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 respectivas 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.

### **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**

5. 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/>.







