

Artigo

O que é importante para o Diagnóstico da DPOC?

*Gilmar Alves Zonzin¹, Rená Simões Geráldine Clemente², Jaime Veras Correia³,
Julio Cezar Dias Ferenzini da Silveira⁴, Auriston Ferraz da Costa⁵*

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 Osvaldo 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 O₂, 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 outras¹.

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 mesma¹.

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 comorbidades¹.

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 pacientes¹⁸.

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.

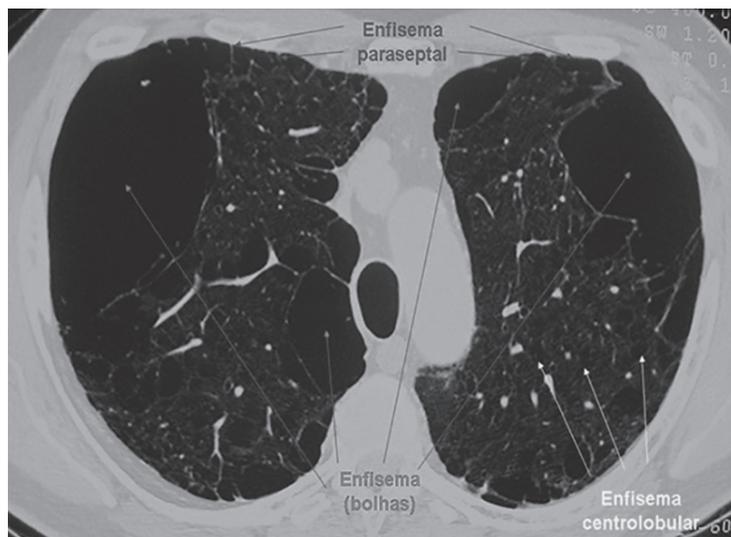
Em relação ao enfisema pulmonar os pacientes podem exibir diferentes tipos morfológicos de apresentação do mesmo:

Enfisema centrolobular: conseqüente à dilatação ou destruição dos bronquíolos respiratórios, predomina nos lobos superiores e está associado principalmente ao tabagismo¹.

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 ≥ 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^{1,5}.

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 específico¹.

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 vivos¹
- **2,8% dos pacientes** com DPOC apresentam algum grau de deficiência de AAT¹
- Estima-se que existam cerca de **48.000 casos** de deficiência de alfa1antitripsina grave no Brasil²
- No Brasil **menos de 1%** dos pacientes com deficiência de alfa1antitripsina recebe tratamento²



Eficácia

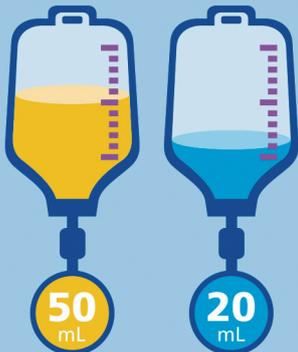
- Zemaira® aumenta os níveis de alfa1antitripsina³
- Zemaira® mantém os níveis séricos de AAT acima do limiar protetor de 11 μM^3
- Zemaira® apresentou nível sérico médio de AAT de 17,7 μM^2 , de acordo com o estudo de Stocks JM *et al.* (2006)

Zemaira®
alfa1antitripsina



Pureza

- Zemaira® é um produto altamente purificado por meio de rigorosos processos de inativação viral e nanofiltração⁴
- Zemaira® é a única terapia de reposição aprovada pelo FDA com classificação de alta pureza⁴



Outras terapias de reposição^{6,7}

Zemaira®

Conveniência

- Tempo de infusão de aproximadamente **15 minutos** por frasco^{*5}
- Armazenamento de 2°C a 8°C⁵

* 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 (aumenta os níveis de alfa1antitripsina funcionais e antigênicos no soro e no fluido de revestimento epitelial do pulmão). **Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes do produto. Pacientes com histórico de anafilaxia ou resposta sistêmica grave aos produtos contendo alfa1antitripsina ou com deficiência de 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 geriátricos deve ser adequada ao seu estado clínico. A produção de Zemaira® segue todas as normas para prevenir infecções virais (HIV, HBV, HCV, HAV e parvovírus 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: astenia, dor/hemorragia no local da injeção, tonturas, 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.cslbehring.com.br. Zemaira® MS – 10151.0124. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** fr_25.09.2014_v2. (ZEMminibula_27_10_2016).

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. biblio.: 1. Russo R, Zillmer L, Nascimento O, et al. Prevalência da deficiência de alfa-1antitripsina e frequência alélica em pacientes com DPOC no Brasil. J Bras Pneumol. 2016;42(5):311-16. 2. Rodrigo Russo, José Roberto de Brito Jardim. Prevalência da deficiência de alfa1antitripsina no Brasil. Unifesp, 2013. 3. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, 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 DJ, Fisher GE, Weeks RL. A pilot study comparing the purity, functionality and isoform composition of alpha-1-proteinase inhibitor (human) products. Curr Med Res Opin. 2005;21(6):877-83. 5. Bula do Produto, Zemaira®, CSL Behring. 6. Tryptone®, bula do produto. Grifols, 2015. 7. Ventia®, bula do produto. Panamerican Medical Supply, 2015.

SAC 0800 600 8810
www.cslbehring.com.br
sac@cslobehring.com

FARMACO
VIGILÂNCIA

CSL Behring
Biotherapies for Life™

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