

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



**ESTRATÉGIA GLOBAL PARA O DIAGNÓSTICO
CONDUÇÃO E PREVENÇÃO DA
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

2006

Copyright © 2006 MCR VISION, Inc.
All Rights Reserved

**INICIATIVA GLOBAL PARA A
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**



ESTRATÉGIA GLOBAL PARA O DIAGNÓSTICO, CONDUÇÃO E PREVENÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (2006)

COMITÊ EXECUTIVO DO GOLD

A. Sonia Buist, MD, *Chair*
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, USA

Antonio Anzueto, MD
(Representing the American Thoracic Society)
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, UK

Teresita S. deGuia, MD
Philippine Heart Center
Quezon City, Philippines
Yoshinosuke Fukuchi, MD
(Representing the Asian Pacific Society for
Respirology)
Tokyo, Japan

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Sydney, NSW, Australia

Nikolai Khaltsev, MD
(Representing the World Health Organization)
Geneva, Switzerland

María Victoria López, MD
(Representing the Latin American Thoracic
Society) Montevideo, Uruguay

James Kiley, PhD
(Representing the National Heart, Lung, and
Blood Institute, National Institutes of Health,
Department of Health and Human Services)
Bethesda, Maryland, USA

Ali Kocabas, MD
Cukurova University School of Medicine
Balcali, Adana, Turkey

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD
University School of Medicine
Krakow, Poland

Yoshinosuke Fukuchi, MD
President Asian Pacific Society for
Respirology Tokyo, Japan

Klaus F. Rabe, MD, PhD
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

Paul Jones, MD (Effective June 2006)
St. George's Hospital Medical School
London, UK

Roberto Rodriguez Roisin, MD
Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Chris van Weel, MD
(Representing the World Organization of Family
Doctors (WONCA)) University of Nijmegen, The
Netherlands

COMITÊ CIENTÍFICO DO GOLD

Klaus F. Rabe, MD, PhD, *Chair*
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

A. G. Agusti, MD (Effective June 2006)
Hospital Universitari Son Dureta
Palma de Mallorca, Spain

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center San
Antonio, Texas, USA

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, UK

A. Sonia Buist, MD
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, UK

Marc Decramer, MD (Effective June 2006)
University Hospital
Leuven, Belgium

REVISORES

Bart Celli, MD
Caritas St. Elizabeth's Medical Center
Brighton, Massachusetts, USA

Roberto Rodriguez Roisin, MD
Hospital Clinic Barcelona, Spain

Jorgen Vestbo, MD (Effective June 2006)
Hvidovre University Hospital
Hvidovre, Denmark

Jan Zielinski, MD Institute of TB and Lung
Diseases *Warsaw, Poland*

CONTRIBUIÇÕES EM CAPÍTULOS

Leonardo Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Modena, Italy

James C. Hogg, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Sydney, NSW, Australia

Sean Sullivan, MD
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Dennis Niewoehner, MD
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota, USA

Jim Reid, MD
Dunedin School of Medicine
University of Otago *Dunedin, New Zealand*

Ewa Nizankowska – Mogilnicka, MD
University School of Medicine Krakow, Poland

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Chris van Weel, MD University of Nijmegen
Nijmegen, The Netherlands

H.A.M. Kerstjens, MD, PhD
University Medical Center Groningen
Groningen, The Netherlands

Peter Lange, MD Hvidovre Hospital
Hvidovre, Denmark

Carlos M. Luna, MD
President, ALAT *Buenos Aires, Argentina*

M.W. Elliott, MD
St. James's University Hospital
West Yorkshire, UK

Sanjay Sethi, MD
VA Medical Research
Buffalo, New York, USA

Peter Sterk, MD
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

LÍDERES NACIONAIS QUE SUBMETERAM COMENTÁRIOS

Lorenzo Corbetta, MD
Università di Firenze
Firenze, Italy

Maia Gotua, MD, PhD
Center of Allergy & Immunology
Tbilisi, Georgia

Gérard Huchon, MD
University of Paris
Paris, France

Prof. E.M. Irusen
South Africa Thoracic Society
University of Stellenbosch
Cape Town, South Africa

Youssef Mohammad, MD
Tishreen University School of Medicine
Lattakia, Syria

Jaromir Musil, PhD
Stanislav Kos, MD, PhD
F. Salajka, PhD
Vladimir Vondra, MD, PhD
Czech Association Against COPD
Prague, Czech Republic

Júlio A. Oliveira, MD
Fernando Lundgren, MD
José R. Jardim, MD
Brazil

Vesna Petrovic, MD
JUDAH Association for Asthma and COPD
Serbia

PREFÁCIO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) continua sendo um problema de saúde pública de grande importância. Nos Estados Unidos, ela é a quarta principal causa de morbidade e mortalidade e com projeção de estar em quinto lugar em 2020 entre as doenças de maior impacto mundialmente, de acordo com um estudo publicado pelo Banco Mundial / Organização Mundial de Saúde. Ainda assim, a DPOC permanece relativamente desconhecida ou ignorada pelo público assim como pelas autoridades de saúde pública dos governos.

Em 1998, visando atrair mais atenção para a DPOC, o seu tratamento e sua prevenção, um grupo dedicado de cientistas incentivou o US National Heart, Lung, and Blood Institute e a Organização Mundial da Saúde a formarem a Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD). Dentre os objetivos principais da GOLD está o de ampliar o conhecimento da DPOC e auxiliar as milhões de pessoas que sofrem com essa doença e com a morte prematura decorrente da doença ou de suas complicações.

O primeiro passo no programa dO GOLD foi preparar um relatório de consenso, *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of DPOC (Estratégia Global para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da DPOC)* publicado em 2001. O documento foi escrito por um Painel de Experts comandado pelo Professor Romain Pawels da Bélgica e incluía um distinguido grupo de profissionais da saúde das áreas da medicina respiratória, epidemiologia, sócio-econômica, saúde pública e da educação da saúde. O Painel de Experts reviu os Documentos de Diretrizes sobre DPOC existentes e as novas informações sobre os mecanismos patogênicos da DPOC, colocando todo este material junto em um documento de consenso. O documento atual, recentemente revisado, segue o mesmo formato do relatório de consenso original, mas foi atualizado para refletir as muitas publicações sobre DPOC que surgiram desde 2001.

Dede que o documento original foi publicado em 2001, uma rede de especialistas internacionais conhecidos como Líderes Nacionais GOLD foi formada para implementar as recomendações do relatório. Muito desses experts iniciaram investigações sobre as causas e prevalência da DPOC em seus países, e desenvolveram novas abordagens para a disseminação e implementação das guias de tratamento da DPOC. Apreciamos muito o enorme trabalho que os Líderes Nacionais GOLD têm feito a favor dos seus pacientes com DPOC.

Apesar das realizações dos cinco anos desde que o relatório GOLD foi originalmente publicado, um considerável trabalho adicional ainda nos aguarda se formos controlar esse importante problema de saúde pública. A Iniciativa GOLD continuará a trazer a DPOC para a atenção das autoridades de saúde pública, dos governos, dos profissionais da área de saúde e do público em geral, mas um esforço sério de todos os envolvidos com a área de saúde será necessário.

Eu gostaria de reconhecer o trabalho dos membros do Comitê Científico do GOLD que preparou este relatório revisado. Estamos ansiosos em continuar nosso trabalho com organizações interessadas e os Líderes Nacionais GOLD para alcançar os objetivos dessa iniciativa.

Somos muito agradecidos pelas doações educacionais irrestritas da Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mitsubishi Pharma Corporation, Novartis e Pfizer, que tornaram possível o desenvolvimento desse relatório.

A. Sonia Buist, MD
Portland, Oregon, Estados Unidos
Presidente, GOLD Comitê Executivo

SUMÁRIO

Prefácio	v
1. Definição	
Pontos Fundamentais	1
Definição	1
Limitações do fluxo aéreo na DPOC	1
DPOC e comorbidades	2
História Natural	3
Classificação Espirométrica de Gravidade	3
Estádios da DPOC	4
Objetivo do Relatório	6
Asma e DPOC	5
Tuberculose Pulmonar e DPOC	6
Referências	7
2. Impacto da DPOC.	
Pontos Fundamentais	9
Introdução	9
Epidemiologia	9
Prevalência	10
Morbidade	12
Mortalidade	12
Impacto Sócio-econômico da DPOC	14
Impacto Econômico	14
Impactos Sociais	15
Referências	15
3. Fatores de Risco	
Pontos Fundamentais	18
Introdução	18
Fatores de Risco	18
Genes	19
Exposição por Inalação	19
Fumaça do Tabaco	20
Poeiras e Produtos Químicos Ocupacionais	20
Poluição Intradomiciliar	21
Poluição do Ar Externo	21
Crescimento e Desenvolvimento Pulmonar	21
Estresse Oxidativo	21
Sexo	22
Infecções	22
Estado Socioeconômico	22
Nutrição	22
Asma	23
Referências	23
4. Patologia, Patogênese, e Fisiopatologia.	
Pontos Fundamentais	25
Introdução	25
Patologia / Patogênese.	26
Células Inflamatórias	27
Mediadores da Inflamação	27

Estresse Oxidativo	28
Desequilíbrio da Protease-Antiprotease	28
Diferenças em Inflamação Entre DPOC e Asma	29
Fisiopatologia	30
Limitações do fluxo aéreo e Aprisionamento do Ar	30
Anormalidades na Troca Gasosa Pulmonar	30
Hipersecreção do Muco	30
Hipertensão Pulmonar	30
Características Sistêmicas.	31
Exacerbações	31
Referências	31
5. Conduta na DPOC	
Introdução	33
Componente 1: Avaliar e Monitorar Doença	
Pontos Fundamentais	34
Diagnóstico Inicial	35
Avaliação dos Sintomas	35
Dispneia	36
Tosse	37
Expectoração	37
Sibilos e Opressão no Peito	37
Características Adicionais na Doença Grave	37
Histórico Médico	38
Exame Físico	38
Inspeção	38
Palpação e Percussão	38
Ausculta	39
Mensuração da Limitação do Fluxo Aéreo (Espirometria)	39
Avaliação da Gravidade da DPOC	41
Investigações Adicionais	42
Testes de Reversibilidade de Broncodilatadores	42
Radiografia Pulmonar	43
Gasometria Arterial.	43
Avaliação da Deficiência alfa 1-Antitripsina	43
Diagnóstico Diferencial	44
Monitoramento e Avaliação Contínuos	44
Monitorar Progresso da Doença e o Desenvolvimento de Complicações:	45
Função Pulmonar	46
Medição dos Gases Sanguíneos Arteriais	46
Avaliação da Hemodinâmica Pulmonar	46
Diagnóstico de Falência Ventricular Direita ou Cor Pulmonale	46
TC e Cintilografia de Ventilação-Perfusão	46
Hematócrito	46
Função Muscular Respiratória	46
Estudos do Sono	47
Teste de Esforço	47
Monitorar Farmacoterapia e Outros Tratamentos Médicos	47
Monitorar Histórico de Exacerbação	47
Monitorar Comorbidades	47
Componente 2: Redução de Fatores de Risco.	
Pontos Fundamentais	48
Introdução	48
Tabagismo	48
Prevenção do Tabagismo	48

Abandono do Hábito de Fumar	49
<i>A função dos profissionais de saúde na cessação do tabagismo</i>	50
Aconselhamento	52
Farmacoterapia	53
Exposição Ocupacional	54
Poluição do Ar em Ambientes Fechados/Abertos	55
Regulamentos da Qualidade do Ar	55
Passos para Profissionais de Saúde e Pacientes	55
Componente 3: Conduta na DPOC Estável	
Pontos Fundamentais	57
Introdução	58
Educação	58
Metas e Estratégias Educacionais	59
Componentes de um Programa de Educação	59
Custo Efetividade dos Programas de Educação para Pacientes DPOC	60
Tratamento Farmacológico	61
Vista Geral dos Medicamentos	61
Broncodilatadores	63
B ₂ –agonistas	64
Anticolinérgicos	64
Metilxantinas	65
Terapia de Combinação de Broncodilatadores	66
Corticóides	66
Corticóide Oral: curto prazo	66
Corticóide Oral: longo prazo	66
Corticóides Inalados	66
Terapia Farmacológica Por Gravidade da Doença	68
Outros Tratamentos Farmacológicos.	68
Vacinas	68
Terapia do reposição de alfa-1 antitripsina	68
Antibióticos	68
Agentes mucolíticos (mucocinéticos, mucoreguladores)	68
Agentes antioxidantes	68
Imunoreguladores (imunoestimuladores e imunomoduladores)	68
Antitussígenos	68
Vasodilatadores	69
Narcóticos (Morfina).	69
Outros	69
Tratamentos Não Farmacológicos.	69
Reabilitação	69
Seleção de Pacientes e Planejamento de Programas	70
Componentes de programas de reabilitação pulmonar	71
Avaliação e Acompanhamento	72
Custo Econômico de Programas de Reabilitação	73
Oxigenoterapia	73
Considerações de Custo	74
Uso do Oxigênio em Viagens Aéreas	74
Suporte Respiratório	75
Tratamentos Cirúrgicos	75
Bulectomia	75
Cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP).	75
Transplante Pulmonar	76
Considerações Especiais.	76
Cirurgia na DPOC	76

Componente 4: Conduta nas Exacerbações

Pontos Fundamentais	76
Introdução	77
Diagnóstico e Avaliação da Gravidade	78
História	78
Avaliação da Gravidade	78
Espirometria e PEF	79
Oximetria de pulso e gasometria arterial	79
Radiografia do tórax e ECG	79
Outros Exames Laboratórios	79
Diagnóstico Diferencial	79
Tratamento Domiciliar	80
Broncodilatadores	80
Corticóides	81
Antibióticos	81
Tratamento Hospitalar	81
Departamento de Emergência ou Hospital	82
Oxigenoterapia Controlada	83
Broncodilatadores	83
Corticóides	84
Antibióticos	84
Estimulantes do Sistema Respiratório	85
Suporte Respiratório	86
Outras Medidas.	87
Alta do hospital e Acompanhamento	88
Referências	99

6. Traduzindo As Diretrizes Recomendadas para Contexto de Serviços Básicos de Saúde

Pontos Fundamentais	109
Introdução	109
Diagnóstico	110
Sintomas Respiratórios	110
Espirometria	110
Comorbidades.	110
Reduzindo Exposição a Fatores de Risco	111
Implementação das Diretrizes da DPOC	112
Referências	112

ESTRATÉGIA GLOBAL PARA O DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO, E PREVENÇÃO DA DPOC.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um problema importante de saúde pública no mundo. Muitas pessoas sofrem dessa doença durante anos e morrem prematuramente decorrentes da própria doença ou de suas complicações. DPOC se classifica como a quarta principal causa de mortalidade no mundo¹, e estima-se que haverá aumento em relação à sua prevalência e mortalidade nas próximas décadas².

O objetivo da Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - **GOLD**) é o de ampliar o conhecimento da DPOC e diminuir assim a morbidade e mortalidade decorrentes da doença. A GOLD tem como objetivo aperfeiçoar a prevenção e tratamento da DPOC através de um esforço sério mundial de pessoas envolvidas em todos os setores dos cuidados de saúde e política de saúde pública, como também visa estimular um amplo nível de interesse na pesquisa nessa doença altamente prevalente. Uma atitude negativista em relação à DPOC continua entre algumas pessoas que atendem a área de saúde, devido ao sucesso relativamente limitado de prevenção primária e secundária (i.e. prevenção dos fatores que causam DPOC ou seu progresso), devido também à noção predominante que a DPOC é consideravelmente uma doença auto-imposta e à decepção com as opções de tratamentos existentes. Outro objetivo importante da Iniciativa GOLD é de atuar no combate dessa atitude negativista por meio da divulgação de informações sobre os tratamentos acessíveis (tanto farmacológicos como não-farmacológicos), e de trabalhar com uma rede de especialistas – os Líderes Nacionais GOLD – para implementação de programas de tratamento de DPOC eficientes e desenvolvidos conforme as práticas de saúde locais.

Tabagismo continua sendo uma das principais causas da DPOC, assim como de muitas outras doenças. Uma diminuição mundial do tabagismo resultaria em benefícios significantes para a saúde e diminuição da taxa de prevalência da DPOC e outras doenças relacionadas ao tabagismo. Há uma necessidade urgente de melhores estratégias para diminuir o consumo de cigarros. Entretanto, tabagismo não é a única causa da DPOC, e talvez nem seja a principal causa em algumas partes do mundo. Além disso, nem todos os fumantes desenvolvem DPOC clinicamente significativa, o que sugere que fatores adicionais estão envolvidos na determinação da susceptibilidade do indivíduo. Por isso, pesquisas sobre fatores de risco para a DPOC, maneiras de reduzir exposições a esses riscos e os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na patogênese continuam sendo áreas importantes de pesquisas para desenvolver tratamentos mais eficientes que retardem ou interrompam o curso da doença.

Uma estratégia para ajudar a alcançar os objetivos da Iniciativa GOLD é fornecer aos profissionais da área de saúde, às autoridades da área de saúde e ao público em geral informações atualizadas sobre DPOC e recomendações específicas sobre esquemas de tratamento e prevenção mais apropriados. O relatório GOLD, *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of DPOC (Estratégia Global para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da DPOC)*, é baseado em conceitos atuais e bem validados da patogênese da DPOC e evidências disponíveis do tratamento e esquemas de prevenção mais apropriados. O relatório, desenvolvido por indivíduos peritos na pesquisa da DPOC e na assistência aos pacientes e revisado por vários peritos adicionais, fornece informações atualizadas sobre a DPOC para os

especialistas pulmonares e outros médicos interessados. O documento serve de recurso para a produção de vários outros modos de comunicação para outros públicos, incluindo um Resumo Executivo, um Guia de Bolso para Profissionais de Saúde e um Guia para Pacientes².

O relatório GOLD não tem a intenção de ser um livro de texto completo sobre a DPOC, mas, ao invés disso, um resumo da situação atual na área. Cada capítulo se inicia com *Pontos Fundamentais* que sumarizam o conhecimento atual. Os capítulos de *Impacto da DPOC* e de *Fatores de Risco* demonstram a importância mundial da DPOC e dos vários fatores causais envolvidos. O capítulo de *Patologia, Patogênese e Fisiopatologia* documenta o conhecimento atual, levanta os questionamentos importantes e discorre sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento da DPOC, além de discutir as anormalidades estruturais e funcionais do pulmão que são características da doença.

Uma importante parte do relatório GOLD é dedicada ao Tratamento Clínico da DPOC e apresenta um plano de tratamento com quatro componentes: (1) *Avaliar e Monitorar a Doença*; (2) *Redução dos Fatores de Risco*; (3) *Conduta na DPOC Estável*; (4) *Conduta nas Exacerbações*.

Recomendações de tratamento são apresentadas de acordo com a gravidade da doença, usando uma classificação simples de gravidade para facilitar a implementação prática das opções de tratamentos acessíveis. Onde for apropriada, informações sobre educação em saúde para pacientes são incluídas. Um novo capítulo no final do documento irá auxiliar os leitores em *Traduzindo as Diretrizes Recomendadas para Contexto de Serviços Básicos de Saúde*.

Um segmento grande da população mundial vive em áreas com instituições de saúde inadequadas e recursos financeiros escassos, e os guias internacionais fixos e protocolos científicos rígidos não funcionarão em muitos locais. Por isso, as recomendações encontradas nesse relatório devem ser adaptadas para amoldar-se a práticas locais e disponibilidade de recursos de assistência médica. A medida que os indivíduos participantes no programa GOLD expandam seu trabalho, todo esforço será feito para interagir com o paciente e grupos de médicos a nível nacional, municipal e local, e com grupos de cuidados multiprofissional de saúde, para continuamente examinar abordagens inovadoras que irão assegurar o melhor cuidado possível aos pacientes com DPOC, e iniciação de programas para detecção precoce e prevenção dessa doença. GOLD é uma organização parceira em um programa lançado em Março de 2006 pela Organização Mundial de Saúde, com a Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases – GARD (Aliança Mundial Contra Doenças Respiratórias Crônicas). Através do trabalho das comissões da GOLD, e em parceria com as iniciativas GARD, avanços no sentido de melhorar os cuidados para todos os pacientes com DPOC serão essenciais na próxima década.

METODOLOGIA

A. Preparação de Atualizações Anuais: Imediatamente após a publicação do primeiro relatório GOLD em 2001, a Comissão Executiva GOLD indicou uma Comissão de Ciência, encarregada de manter os documentos da Iniciativa GOLD atualizados, revisando as pesquisas publicadas, avaliando o impacto dessas pesquisas nos tratamentos recomendados nos documentos da Iniciativa GOLD, e publicando atualizações anuais desses documentos na website da Iniciativa GOLD. A primeira atualização dos documentos GOLD foi publicada em Julho de 2003, baseado em publicações de Janeiro de 2001 até Dezembro de 2002. Uma segunda atualização apareceu em Julho de 2004, e uma terceira em Julho de 2005, cada uma incluindo as publicações de impacto de Janeiro até Dezembro do ano anterior.

A criação das atualizações anuais começou com uma busca na PubMed (<http://www.nlm.nih.gov>) usando campos de busca estabelecidos pela Comissão de Ciências: 1) *DPOC OU bronquite crônica OU enfisema, todos os Campos, Todos Adultos, 19⁺anos, somente itens com resumos, Ensaio Clínico, Humanos, Organizado pelo Autor*, and 2) *DPOC OU bronquite crônica, OU enfisema, E sistemático, Todos os Campos, todos adultos, 19⁺anos, somente itens com resumos, humanos, Organizado pelo Autor*. Além disso, publicações em jornais da Comissão de Avaliação de Exercício Profissional, não gravado na PubMed poderiam ser enviados a membros individuais da Comissão de Ciências, contanto que um resumo e o papel completo seja enviado em (ou traduzido para) Inglês.

Todos os membros da Comissão receberam um sumário de todas as citações e todos os resumos. Cada resumo era designado a dois membros da comissão (aos membros não era designado papéis escritos por eles), entretanto a todo membro era oferecida a oportunidade de dar uma opinião sobre qualquer resumo. Cada membro avaliou o resumo a ele designado, ou quando julgasse necessária, a publicação completa, através de um pequeno questionário onde respondia por escrito a perguntas específicas, indicando se os dados científicos apresentavam recomendações influenciadas no relatório GOLD. Se este fosse o caso, pedia-se ao membro para identificar especificamente as modificações a serem feitas. A Comissão de Ciências da GOLD se reunia regularmente para discutir cada publicação individual indicado por pelo menos um membro da comissão para influenciar na conduta da DPOC, e para chegar a um consenso nas mudanças necessárias no relatório. Os conflitos eram decididos pelo voto.

As publicações que alcançaram o critério de busca para cada atualização anual (entre 100 e 200 artigos por ano), afetaram principalmente o Capítulo 5, Conduta na DPOC. Listas das publicações consideradas pela Comissão de Ciência cada ano, junto com os relatórios anuais atualizados, são publicadas no web site da GOLD, www.goldcopd.org

B. Preparação do Novo Relatório 2006: Em Janeiro de 2005, a Comissão de Ciências da GOLD, iniciou seu trabalho de uma versão integral atualizada do relatório GOLD. Durante uma reunião de dois dias, a comissão estabeleceu que a estrutura do relatório deva permanecer a mesma do documento de 2001, mas que cada capítulo seria cuidadosamente revisado e modificado de acordo com novas publicações literárias. A comissão reuniu-se em Maio e Setembro de 2005 para avaliar o progresso e atingir um consenso sobre as mensagens a ser fornecido em cada capítulo. Por todo trabalho, a comissão se comprometeu a desenvolver um documento que alcançaria um público mundial, a ser baseado na mais atual literatura científica, e a ser o mais sucinto possível, enquanto ao mesmo tempo, reconhecendo que um dos valores do relatório GOLD tem sido de fornecer quaisquer informações relativas ao tratamento da DPOC e os princípios científicos em que as recomendações do tratamento são baseadas.

Em Janeiro de 2006, a Comissão de Ciência reuniu-se com a Comissão Executiva numa sessão de dois dias durante a qual outra avaliação profunda de cada capítulo foi conduzida. Nessa reunião, membros revisaram a literatura que apareceu em 2005 – usando o mesmo critério desenvolvido para o processo de atualização. A lista de publicações de 2005 que foram consideradas foi publicada no web site da GOLD. Na reunião de Janeiro, ficou claro que trabalho restante iria permitir que o relatório ficasse pronto durante o verão de 2006, e a Comissão de Ciências pediu que, como algumas publicações apareceram durante o começo de 2006, fossem revisadas cuidadosamente para avaliar o seu impacto nas recomendações. Na próxima reunião da Comissão, em Maio de 2006, publicações que alcançaram os critérios de busca foram considerados e incorporados nos relatórios preliminares correntes dos capítulos apropriados.

Uma reunião final da Comissão aconteceu em Setembro de 2006, na qual publicações que apareceram anteriores a 31 de Julho, 2006, foram consideradas por seu impacto no documento.

Periodicamente durante a preparação desse relatório (Maio e Setembro de 2005, Maio e Setembro de 2006), representantes da Comissão de Ciências da GOLD reuniram-se com os Líderes Nacionais GOLD para discutir tratamentos da DPOC e questões específicas de cada capítulo. Os Líderes Nacionais da GOLD incluem representantes de mais de 50 países e muitos participaram dessas discussões internas. Além disso, os Líderes Nacionais da GOLD foram convidados a enviar comentários sobre um documento preliminar e seus comentários foram considerados pela comissão. Quando a comissão completou seu trabalho, muitos outros indivíduos foram convidados a enviar seus comentários sobre os documentos como revisores. Os nomes dos revisores e dos Líderes Nacionais da GOLD que enviaram os comentários estão no material da frente.

NOVOS TÓPICOS APRESENTADOS NESSE RELATÓRIO

1. Ao longo do documento, foi enfatizado que a DPOC é caracterizada pela limitação crônica do fluxo aéreo e que inúmeras mudanças patológicas pulmonares, alguns efeitos extrapulmonares significantes e comorbidades importantes podem contribuir para o agravamento da doença em certos pacientes.

2. Na definição da DPOC, a frase “evitável e tratável” foi incorporada seguindo as recomendações da ATS/ERS a fim de reconhecer a necessidade de apresentar uma perspectiva positiva para os pacientes, de estimular a comunidade da área de saúde a desenvolverem um papel mais ativo em programas de prevenção da DPOC, e de estimular programas de conduta eficientes para o tratamento das pessoas com a doença.

3. A classificação espirométrica de gravidade da DPOC atualmente inclui quatro etapas – *Estádio I: Leve; Estádio II: Moderado; Estádio III: Grave; Estádio IV: Muito Grave*. Uma quinta categoria – “*Estádio 0: Com risco*”, - que surgiu no relatório de 2001 não está mais incluído como estágio da DPOC, pois não há evidência completa que os indivíduos que se encaixam na definição de “Com risco” (tosse crônica e produção de muco, espirometria normal) necessariamente progridem para o *Estádio I*. Contudo, a importância da mensagem de saúde pública de que tosse crônica e produção de muco não são normais, está inalterada.

4. A classificação espirométrica de gravidade continua a recomendar o uso da relação fixa, pós-broncodilatador $VEF1/CVF < 0,7$, para definir limitação ao fluxo aéreo. Usar a relação fixa (VEF1/CVF) é particularmente problemático em pacientes mais idosos e com doença leve, pois os processos normais de envelhecimento afetam o volume pulmonar. Valores de referência pós-broncodilatador nessa população, são urgentemente necessários para evitar diagnóstico falso positivo.

5. O Capítulo 2, *Impacto da DPOC*, fornece referências a dados publicados de pesquisas de prevalência realizados em inúmeros países, usando métodos padronizados e incluindo espirometria, para se chegar a uma estimativa que em torno de um quarto dos adultos com 40 anos ou mais podem ter limitação ao fluxo aéreo classificado como *Estádio I: DPOC leve* ou mais elevado. Há evidências também que a prevalência da DPOC (*Estádio I: DPOC leve* e mais alto) é sensivelmente mais elevada em fumantes e ex-fumantes do que em não fumantes, naqueles com mais de 40 anos do que nos abaixo dos 40, e mais elevada em homens do que em mulheres. O capítulo também traz dados novos de morbidade e mortalidade da DPOC.

6. Em todo lugar dá-se ênfase ao fato que tabagismo é o fator de risco da DPOC mais comumente encontrado e a eliminação desse fator de risco é um passo importante na prevenção e controle da DPOC. Contudo, outros fatores de risco para DPOC devem ser levados em conta, quando possível. Estes incluem exposição a poeiras e substâncias químicas ocupacionais e poluição do ar em ambientes fechados (domésticos) provenientes do ato de cozinhar e de aquecimento pelo uso de biomassa em ambientes mal ventilados – esse último especialmente entre mulheres de países em desenvolvimento.

7. Capítulo 4, *Patologia, Patogênese e Fisiopatologia*, continua com o tema que fumaça de cigarro inalado e outras partículas nocivas causam inflamação pulmonar, uma resposta normal que parece aumentar em pacientes que desenvolvem DPOC. Esse capítulo foi consideravelmente atualizado e revisado.

8. A conduta na DPOC continua a ser apresentada em quatro componentes: (1) Avaliação e Monitorização da Doença, (2) Redução dos Fatores de Risco; (3) Conduta na DPOC Estável; (4) Conduta nas Exacerbações. Todos os componentes foram atualizados com base em publicações recentes da literatura. Por todo o documento, dá-se ênfase de que a abordagem principal para a conduta na DPOC estável, deve ser individualizada dirigida aos sintomas e melhorar a qualidade de vida.

9. No Componente 4, *Conduta nas Exacerbações*, a exacerbação da DPOC é definida como: *um evento no curso natural da doença caracterizado por uma mudança na dispnéia basal do paciente, tosse, e/ou produção de muco que vai além das variações normais do dia-a-dia, que é de início agudo, e que justifica uma mudança na medicação regular do paciente com DPOC.*

10. É amplamente aceito que um número grande de profissionais da área de saúde é necessário para assegurar que a DPOC seja diagnosticada de maneira correta, e que os indivíduos que têm DPOC sejam tratados de maneira eficiente. A identificação de equipes de saúde eficientes vai depender do sistema local de assistência à saúde e ainda resta muito trabalho para identificar como constituir melhor essas equipes de saúde. Um capítulo sobre programas de implementação da DPOC e tópicos para práticas clínicas foi incluído mas permanece uma área que requer considerável atenção.

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

Níveis de evidência são designados a recomendações na conduta, onde for apropriado no Capítulo 5, *Conduta na DPOC*. Níveis de evidência estão indicados em negrito entre parênteses após uma afirmação relevante – ex.: **(evidência A)**. As questões metodológicas acerca do uso de evidências de metanálise foram cuidadosamente consideradas³. Esse esquema de nível de evidência (Tabela A) foi usada em relatórios anteriores da GOLD, e foi usada durante toda a preparação desse documento. Foi recentemente apresentada ao Comitê de Ciência uma nova abordagem sobre níveis de evidências e se pretende revisar e considerar a possível introdução dessa abordagem em futuros relatórios.

Categoria de Evidência	Fontes de Evidência	Definição
A	Ensaio de controle aleatório – RCTs. Rico em dados.	Evidências vêm de desfechos de RCTs bem elaborados que fornecem padrões consistentes da população para qual a recomendação foi feita. Categoria A requer número substancial de estudos com substancial número de participantes.
B	RCTs – Corpo de dados limitado	Evidências vêm de desfechos de estudos de intervenção que incluem apenas um número limitado de pacientes, de análise <i>posthoc</i> ou de subgrupo de RCTs ou meta-análise de RCTs. Em geral, Categoria B é quando existem poucos ensaios aleatórios, eles são pequenos, eles são colhidos de uma população que difere da população alvo da recomendação, ou os resultados são de um certo modo inconsistentes.
C	Ensaio não aleatório. Estudos observacionais.	Evidências vêm do resultado de ensaios não controlados ou não aleatórios, ou de estudos observacionais.
D	Consenso de Julgamento do Painel	Essa categoria é usada apenas em casos onde se julga necessário e valioso algum tipo de diretriz ou conselho, mas a literatura clínica dirigida ao assunto foi julgada insuficiente para justificar colocação em uma das outras categorias. O Painel de Consenso é baseado na experiência clínica ou conhecimento que não está de acordo com os critérios listados acima.

Referências

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.
3. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320(7234):537-40.
4. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club* 2006;144(1):A8-9. Available from URL: <http://www.evidence-basedmedicine.com>.

CAPÍTULO 1 : DEFINIÇÃO

PONTOS FUNDAMENTAIS :

- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é uma doença evitável e tratável com alguns efeitos extrapulmonares significantes que podem contribuir para o agravamento em alguns pacientes. O componente pulmonar é caracterizado pela limitação do fluxo aéreo que não é completamente reversível. A limitação do fluxo aéreo geralmente é progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão, a partículas ou gases nocivos.
- A limitação crônica pulmonar característica da DPOC é causada pela combinação de doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema), com a contribuição de cada uma variando de pessoa a pessoa.
- DPOC tem uma história natural variável e nem todos os indivíduos seguem o mesmo curso. Contudo, a DPOC é geralmente uma doença progressiva, especialmente se a exposição do paciente aos agentes nocivos continua.
- O impacto da DPOC em um determinado paciente depende da gravidade dos sintomas (especialmente falta de ar e diminuição da capacidade para exercícios), dos efeitos sistêmicos e de qualquer comorbidade que o paciente possa ter – e não apenas do grau de limitação do fluxo aéreo.

DEFINIÇÃO

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada pela limitação crônica do fluxo aéreo e uma série de mudanças patológicas no pulmão, alguns efeitos extrapulmonares significantes e comorbidades importantes podem contribuir para a gravidade da doença dos pacientes. Portanto, a DPOC deve ser considerada uma doença pulmonar, mas essas comorbidades devem ser levadas em conta na análise integral do diagnóstico da gravidade e para determinar o tratamento adequado.

Baseado no conhecimento atual, a definição operacional é:

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença evitável e tratável, com alguns efeitos extrapulmonares importantes que podem contribuir para um agravamento em alguns pacientes. Seu componente pulmonar é caracterizado pela limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo aéreo geralmente é progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão, a partículas ou gases nocivos.

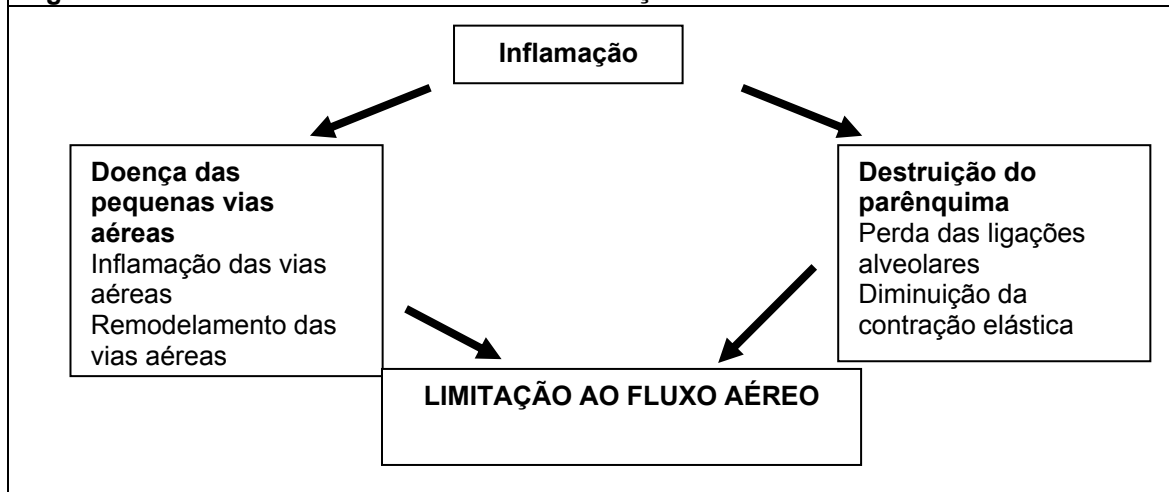
Mundialmente, o tabagismo é o fator de risco mais comumente encontrado para a DPOC, porém em muitos países, a poluição do ar resultante de queima de lenha e outros combustíveis e biomassas também têm sido identificados como fatores de risco para a DPOC.

LIMITAÇÃO DO FLUXO AÉREO NA DPOC

A característica da limitação crônica do fluxo aéreo da DPOC é causada pela combinação de doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) com destruição do parênquima (enfisema), com a contribuição de cada um deles variando de pessoa a pessoa (**Figura 1-1**). Inflamação crônica causa alterações estruturais e estreitamento das pequenas vias aéreas. A destruição do parênquima pulmonar,

também por processos inflamatórios, leva a uma perda de ligação alveolar com essas pequenas vias aéreas e diminui a retração elástica pulmonar; por sua vez, essas alterações diminuem a capacidade das vias aéreas de permanecerem abertas durante a expiração. A melhor maneira de medir a limitação do fluxo aéreo é pela espirometria, pois esse é o teste de função pulmonar mais largamente acessível e reproduzível.

Figura 1-1. Mecanismos Fundamentais na Limitação do Fluxo Aéreo na DPOC



Muitas definições anteriores da DPOC têm enfatizado os termos “enfisema” e “bronquite crônica”, que não estão incluídos na definição usada nesse e em relatórios anteriores do GOLD. Enfisema, ou destruição da superfície da troca de gás do pulmão (alvéolos), é um termo patológico que é clinicamente (mas incorretamente) usado com frequência e que descreve apenas uma das muitas anormalidades estruturais presentes em pacientes com DPOC. Bronquite crônica, ou a presença de tosse e produção de muco por no mínimo 3 meses por ano, considerando dois anos consecutivos, permanece como um termo útil clínica e epidemiologicamente. Entretanto, ele não reflete o grande impacto da limitação do fluxo aéreo na morbidade e mortalidade nos pacientes com DPOC. É também importante reconhecer que a tosse e a produção de muco pode preceder o desenvolvimento de limitação do fluxo aéreo; de modo inverso, alguns pacientes desenvolvem limitação do fluxo aéreo significativa com ausência da tosse crônica e produção de muco.

DPOC e Comorbidades

Pelo fato da DPOC frequentemente se desenvolver em fumantes de meia idade que já fumam há bastante tempo, pacientes muitas vezes têm uma variedade de outras doenças relacionadas ao tabagismo ou envelhecimento¹. A DPOC em si também tem efeitos extra-pulmonares (sistêmicos) importantes que levam a condições de comorbidade². Dados da Holanda mostram que 25% da população de 65 anos ou mais, sofrem duas condições de comorbidade e quase 17% têm três³. Anormalidades nutricionais, perda de peso e disfunção do músculo esquelético são efeitos extra-pulmonares bem reconhecidos da DPOC e os pacientes tem alto risco para infarto do miocárdio, angina, osteoporose, infecção respiratória, fraturas ósseas, depressão, distúrbio do sono, anemia, e glaucoma⁴. A existência da DPOC pode de fato elevar o risco para outras doenças; isto é particularmente importante para DPOC e câncer do pulmão⁸. Se esta ligação é devido aos fatores de risco em comum (e.g. tabagismo), envolvimento de genes suscetíveis ou a deficiência da depuração de carcinógenos não está claro.

Por isso, a DPOC deve ser tratada com cautela e atenção especial assim como também as comorbidades e seus efeitos na qualidade de vida do paciente. Um diagnóstico diferencial cuidadoso e uma avaliação integral da gravidade da comorbidade devem ser realizados em cada paciente com limitação crônica do fluxo aéreo.

HISTÓRIA NATURAL

A DPOC tem uma história natural variável e nem todos os indivíduos seguem o mesmo curso. Entretanto, a DPOC é geralmente uma doença progressiva, especialmente se a exposição do paciente a agentes nocivos continua. Cessando a exposição a estes agentes, mesmo quando uma limitação significativa do fluxo aéreo está presente, pode resultar em alguma melhora na função pulmonar e retardar ou mesmo interromper a progressão da doença. Entretanto, uma vez desenvolvida, a DPOC e suas comorbidades não podem ser curadas e, portanto, devem ser tratadas continuamente. O tratamento da DPOC pode reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, reduzir as exacerbações, e, possivelmente, reduzir a mortalidade.

Classificação Espirométrica de Gravidade

Por razões educacionais, recomenda-se uma classificação espirométrica simples de gravidade da doença em quatro estádios (**Figura 1 – 2**). Espirometria é essencial para o diagnóstico e fornece uma descrição útil da gravidade das mudanças patológicas na DPOC. São usados pontos de corte espirométricos específicos (ex.: a relação pós-broncodilatador $VEF_1/CVF < 0,70$ ou $VEF_1 < 80, 50$ ou 30% do previsto) para fins de simplicidade: esses pontos de corte não foram clinicamente validados. Um estudo em uma amostra aleatória da população verificou que a relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador excedia $0,70$ em todas as faixas etárias, apoiando o uso dessa relação fixa⁹.

Figura 1-2. Classificação Espirométrica da Gravidade da DPOC Baseada em VEF_1 Pós-Broncodilatador

Estádio I: Leve	$VEF_1/CVF < 0,70$ $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto
Estádio II: Moderado	$VEF_1/CVF < 0,70$ $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto
Estádio III: Grave	$VEF_1/CVF < 0,70$ $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto
Estádio IV: Muito Grave	$VEF_1/CVF < 0,70$ $VEF_1 < 30\%$ do previsto $VEF_1 < 50\%$ do previsto mais insuficiência respiratória crônica

VEF_1 : Volume expiratório forçado no 1° segundo; CVF: Capacidade vital forçada (*forçada*); Insuficiência respiratória: pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) menor que 8,0 kPa (60 mmHg) com ou sem pressão parcial arterial de CO_2 ($PaCO_2$) maior que 6,7 kPa (50mmHg) respirando ar ao nível do mar.

Entretanto, uma vez que o processo de envelhecimento afeta o volume dos pulmões, o uso dessa relação fixa pode resultar em diagnóstico falso positivo da DPOC em pessoas idosas, especialmente com doença leve. Usando os limites inferiores da normalidade (LLN) para VEF_1/CVF , que são baseados na distribuição normal e

classificando os 5% mais baixos da população saudável como anormal, encontra-se uma maneira de minimizar o erro em potencial da classificação. Como regra geral, todos os espirômetros programáveis podem fazer esse cálculo se as equações de referência para o limite inferior da normalidade forem acessíveis. No entanto, precisa-se urgentemente de equações de referências usando VEF1 pós-broncodilatador e estudos longitudinais para confirmar o uso de limite inferior da normalidade (LLN).

A espirometria deve ser feita após administração de uma dose adequada de um broncodilatador inalado (ex.: 400µg de salbutamol)¹⁰ para que se possa minimizar a variabilidade. Em um estudo de população aleatório para determinar valores de referência de espirometria, valores pós-broncodilatador diferiam claramente dos valores pré-broncodilatador⁹. Além disso, testes de função pulmonar pós-broncodilatador em um cenário de comunidade mostrou-se um método eficiente para identificar indivíduos com DPOC¹¹.

Enquanto que as medidas VEF1/CVF e VEF1 pós-broncodilatador são recomendadas para o diagnóstico e avaliação da gravidade da DPOC, o grau de reversibilidade da obstrução pulmonar (ex.: Δ VEF1 após broncodilatador ou corticóides) não é mais recomendado para diagnóstico, diagnóstico diferencial com asma, ou prognóstico da resposta ao tratamento de longo prazo com broncodilatadores ou corticóides.

Estádios da DPOC

O impacto da DPOC em qualquer paciente depende não apenas do grau da limitação do fluxo aéreo, mas também da gravidade dos sintomas (especialmente falta de ar e diminuição da capacidade de exercício físico). Existe uma relação imperfeita entre o grau da limitação do fluxo aéreo e a presença de sintomas. Classificar os estádios da espirometria, portanto, é uma abordagem pragmática direcionada a uma implementação prática e deve apenas ser considerada como uma ferramenta educacional e indicador geral para a abordagem inicial do tratamento.

Os sintomas característicos da DPOC são dispnéia crônica e progressiva, tosse, e produção de muco. Tosse crônica e produção de muco pode anteceder, em muitos anos, o desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo. Esse esquema oferece uma oportunidade exclusiva de identificar fumantes e outros com risco de DPOC (**Figura 1-3**), e intervir quando a doença ainda não é um problema importante de saúde.

Figura 1-3. “Em Risco para DPOC”

O objetivo principal do GOLD é o de aumentar a conscientização entre os profissionais da área da saúde e o público em geral sobre os sintomas da DPOC. A classificação de gravidade da DPOC agora inclui quatro estádios, classificados pela espirometria – *Estágio I: DPOC Leve; Estágio II: DPOC Moderada; Estágio III: DPOC Grave; Estágio IV: DPOC Muito Grave*. Um quinta categoria – “*Estágio 0 : Em Risco*”, - que surgiu no relatório de 2001 não está mais incluído como estágio da DPOC, pois há evidências incompletas que os indivíduos que se enquadram como “Em Risco”, (tosse crônica e produção de muco, espirometria normal) necessariamente progridem para o *Estágio I: DPOC Leve*. Ainda, a importância da mensagem de saúde pública, de que tosse crônica e muco não são normais, continua inalterada, e sua presença deve estimular uma busca pela(s) sua(s) etiologia(s).

Em contrapartida, limitações do fluxo aéreo importantes podem se desenvolver sem que haja tosse ou produção de muco. Ainda que a DPOC seja definida com base na limitação do fluxo aéreo, na prática a decisão de procurar ajuda médica (e assim permitir que o diagnóstico seja feito) é geralmente determinado pelo impacto de um sintoma em particular no estilo de vida do paciente. Por isso, a DPOC pode ser diagnosticada em qualquer estágio da doença.

Estádio I: DPOC Leve – Caracterizado por limitação do fluxo aéreo leve ($VEF_1/CVF < 0,70$; $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto). Sintomas de tosse crônica e produção de muco podem estar presentes, mas nem sempre. Nesse estágio, o indivíduo geralmente não tem consciência de que sua função pulmonar está anormal.

Estádio II: DPOC Moderada – Caracterizada por uma piora na limitação do fluxo aéreo ($VEF_1/CVF < 0,70$; $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto), com falta de ar desenvolvendo de maneira típica durante esforço físico e tosse e produção de muco algumas vezes presentes também. Esse é o estágio em que os pacientes tipicamente procuram atenção médica por causa dos sintomas respiratórios crônicos ou uma exacerbação de sua doença.

Estádio III: DPOC Grave - Caracterizado por piora adicional da limitação do fluxo aéreo ($VEF_1/CVF < 0,70$; $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto), aumento da falta de ar, redução da capacidade de exercício físico, fadiga e exacerbações repetidas que quase sempre têm um impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Estádio IV: DPOC Muito Grave – Caracterizado por intensa limitação do fluxo aéreo ($VEF_1/CVF < 0,70$; $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto e mais a presença de insuficiência respiratória crônica). Insuficiência respiratória é definida como pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) menor que 8,0 kPa (60 mmHg) com ou sem pressão parcial arterial de CO_2 ($PaCO_2$) maior que 6,7 kPa (50mmHg) respirando ar ao nível do mar. Insuficiência respiratória também pode levar a conseqüências no coração como cor pulmonale (insuficiência cardíaca direita). Sinais clínicos de cor pulmonale incluem aumento da pressão venosa jugular e edema de tornozelo. Pacientes podem ser classificados como *Estádio IV: DPOC Muito Grave* mesmo se o $VEF_1 > 30\%$ do previsto, desde que essas complicações estejam presentes. Nesse estágio, a qualidade de vida é consideravelmente alterada e as exacerbações podem apresentar ameaça à vida.

O pensamento comum de que apenas 15 a 20% dos fumantes desenvolvem DPOC significantes é enganoso¹². Uma proporção muito mais elevada pode desenvolver uma função pulmonar anormal em algum momento da evolução se continuarem a fumar. Nem todos os indivíduos com DPOC seguem o padrão linear clássico como descrito no diagrama de Fletcher e Peto, que é na verdade a média de muitos padrões individuais¹⁴.

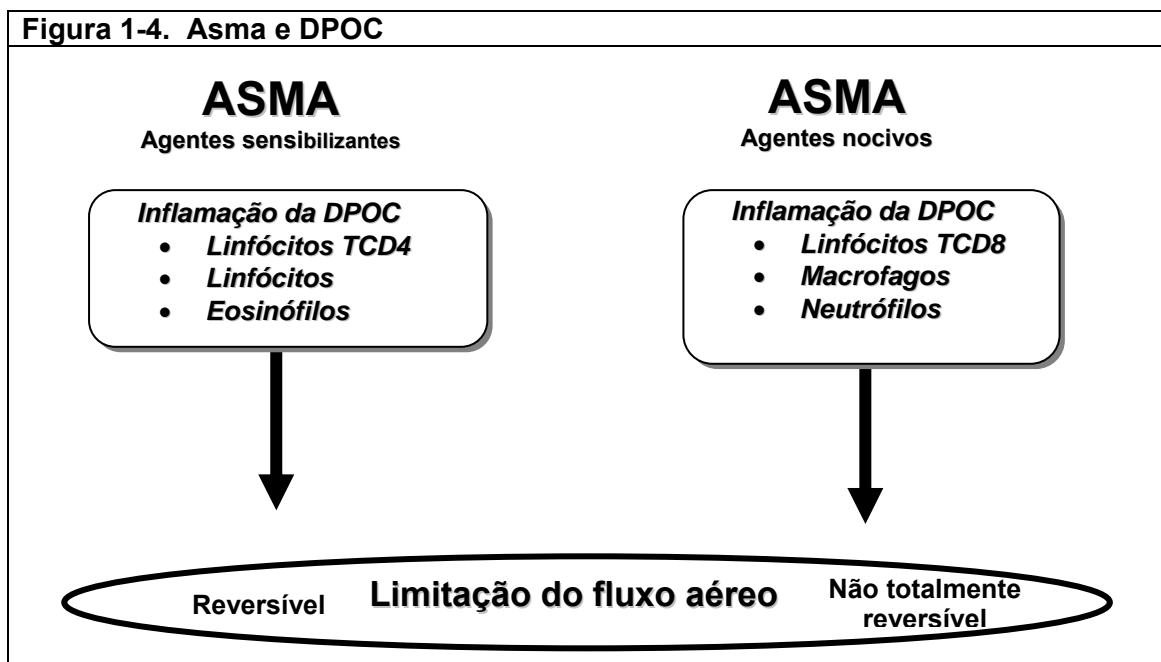
Óbitos em pacientes com DPOC são principalmente por causa de doenças cardiovasculares, câncer pulmonar, e, naqueles com DPOC avançado, insuficiência respiratória¹⁵.

O OBJETIVO DO RELATÓRIO

O objetivo desse relatório não é o de fornecer uma discussão completa da história natural das comorbidades associadas com a DPOC, mas sim o de focar principalmente na limitação crônica do fluxo aéreo causada por partículas e gases inalados, sendo a fumaça de cigarro o mais comum mundialmente. Entretanto, a limitação crônica do fluxo aéreo pode se desenvolver também em não-fumantes que apresentam sintomas similares e podem ser associados a outras doenças, ex.: asma, insuficiência cardíaca congestiva, carcinoma pulmonar, bronquiectasia, tuberculose pulmonar, bronquiolite obliterante e doenças intersticiais pulmonares. A pouca reversibilidade da limitação do fluxo aéreo associada a esses estados não será discutido a não ser que esses estados sobreponham-se à DPOC.

Asma e DPOC

DPOC pode coexistir com a asma, que é a outra importante doença obstrutiva das vias aéreas caracterizada por inflamação das vias aéreas. A inflamação crônica das vias aéreas é muito diferente nessas duas doenças (**Figura 1.4**). Entretanto, indivíduos com asma que são expostos a agentes nocivos, principalmente fumaça de cigarro¹⁶, podem desenvolver também limitação do fluxo aéreo estável e uma combinação de inflamação “tipo-asma” e “tipo-DPOC”. Além disso, há evidências epidemiológicas que asma prolongada, por si só, pode levar a um quadro de limitação fixa do fluxo aéreo¹⁷. Outros pacientes com DPOC podem apresentar características de asma como um quadro inflamatório misto com aumento de eosinófilos¹⁸. Por isso, enquanto a asma pode ser distinguida da DPOC, em alguns indivíduos com sintomas respiratórios crônicos e limitação fixa do fluxo aéreo estável, fica difícil distinguir as duas doenças. Estudos feitos na população^{19,20} têm mostrado que a limitação crônica do fluxo aéreo pode ocorrer em até 10% dos indivíduos que nunca fumaram, com 40 anos ou mais; as causas da limitação do fluxo aéreo em não-fumantes necessitam de mais pesquisas.



Tuberculose Pulmonar e DPOC

Em muitos países em desenvolvimento tanto tuberculose pulmonar como a DPOC são comuns. Em países onde a tuberculose é bastante comum, anormalidades respiratórias podem ser muito facilmente atribuídas a essa doença²². Por outro lado, onde a incidência de tuberculose é bastante diminuída, o possível diagnóstico dessa doença é algumas vezes negligenciado. Portanto, em todos os pacientes com sintomas de DPOC, o diagnóstico de tuberculose deve ser considerado, especialmente em áreas onde a doença é prevalente²³.

Referências

1. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099-107.
2. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):367-70.
3. van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996;2:17-21.
4. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006;367(9510):550-1.
5. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornholt JV, Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25(4):618-25.
6. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105(4):503-7.
7. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(4):512-8.
8. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):613-7.
9. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1316-25.
10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
11. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005;60(10):842-7.
12. Rennard S, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216-9.
13. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD - a 25 years follow-up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
14. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1(6077):1645-8.
15. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100(1):115-22.
16. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
17. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-200.
18. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1529-34.
19. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-81.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. *MMWR* 2002;51(No. SS-6).
21. Fairall LR, Zwarenstein M, Bateman ED, Bachmann M, Lombard C, Majara BP, et al. Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of

respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331(7519):750-4.

22. de Valliere S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):767-71.

23. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, Plit M, Joubert JR. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S Afr Med J* 2004;94(7 Pt 2):559-75.

CAPÍTULO 2: IMPACTO DA DPOC

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial e resulta em um impacto econômico e social substancial e crescente.
- A prevalência, morbidade e mortalidade da DPOC variam de acordo com os países e grupos diferentes em cada país mas, em geral, estão relacionados diretamente com a prevalência do tabagismo, apesar de que, em alguns países, a poluição do ar resultante da combustão de biomassas (lenha, carvão, etc.) tem sido também apontados com fator de risco da DPOC.
- O aumento da prevalência e do impacto da DPOC está previsto para as próximas décadas, devido à exposição continuada aos fatores de risco e à mudança de estrutura da idade populacional mundial.
- A DPOC é uma doença cara, que possui custos diretos (valor dos recursos de assistência médica voltado ao diagnóstico e controle médico) e indiretos (conseqüências financeiras da deficiência física, falta no trabalho, morte prematura e outras despesas familiares resultantes da doença).

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma das principais causas mundiais de morbidade e mortalidade e resulta em impacto social e econômico substancial e crescente. A prevalência, morbidade e mortalidade da DPOC variam de acordo com os países e diferentes grupos em cada país, mas, em geral, estão relacionados diretamente com a prevalência do tabagismo, apesar de que, em alguns países, a poluição do ar resultante da combustão de biomassas (lenha, carvão, etc.) tem sido também apontados com fator de risco da DPOC. O aumento da prevalência e do impacto da DPOC está previsto para as próximas décadas, devido à exposição continuada aos fatores de risco e à mudança de estrutura da idade populacional mundial (com mais pessoas vivendo por mais tempo, e por isso atingindo a idade em que a DPOC normalmente se desenvolve.)

EPIDEMIOLOGIA

No passado, definições imprecisas e variadas de DPOC tornaram difícil quantificar a prevalência, morbidade e mortalidade. Além disso, a DPOC continua a não ser devidamente reconhecida e tratada e isso leva a um número impreciso de casos relatados. A extensão do subdiagnóstico varia de acordo com o país e depende do nível de conscientização e conhecimento da DPOC dos profissionais de saúde, da capacidade das organizações de assistência a saúde de lidar com doenças crônicas, e da disponibilidade de medicamentos para o tratamento da DPOC¹.

Existem várias fontes de informação sobre o impacto da DPOC: publicações como o 2003 European Lung White Book², web sites internacionais como World Health Organization (<http://www.who.int>) e World Bank/WHO Global Burden of Disease Study (http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease), e web sites de países específicos como US Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov>) e UK Health Survey for England (<http://www.doh.gov.uk>).

PREVALÊNCIA

Dados sobre a prevalência de DPOC existentes mostram variações notáveis nos resultados devido aos diferentes métodos do levantamento, critério de diagnóstico, e abordagens analíticas^{3,4}. Entre os métodos de coleta de dados, incluem-se:

- Relato próprio do médico sobre o diagnóstico de DPOC, ou condição equivalente
- Espirometria com ou sem broncodilatador
- Questionários com perguntas sobre presença de sintomas respiratórios

As menores estimativas de prevalência são geralmente aquelas baseadas em relatos próprios de médicos sobre o diagnóstico de DPOC ou quadro equivalente. Por exemplo, a maioria dos dados mundiais mostra que a menos que 6% da população foi dito que ela tem DPOC³. Isso com certeza reflete o fato mundial de que a DPOC está sendo subreconhecida e subdiagnosticada⁵, como também o fato que os indivíduos com o *Estádio I: DPOC Leve* podem não ter sintomas, ou apresentarem sintomas (como tosse crônica ou expectoração) que não são percebidos como anormais ou indicativos de DPOC precoce⁵, por eles próprios ou seus profissionais de saúde. Essas estimativas podem ter valor, entretanto, já que elas podem refletir, com melhor acurácia, o impacto clinicamente significativo da doença, que é de gravidade suficiente para requerer serviços médicos, e, portanto poder gerar significantes custos diretos e indiretos.

Em contraste, dados de estudos de prevalência conduzidos em vários países, usando métodos padronizados e incluindo espirometria, estimam que até um quarto dos adultos com idade 40 anos ou mais podem ter limitação do fluxo aéreo classificada como *Estádio I: DPOC Leve* ou mais alta⁶⁻⁹.

Por causa da enorme diferença entre o valor da prevalência de DPOC definida apenas pela presença de limitação do fluxo aéreo e o valor da prevalência da DPOC definida pela doença clinicamente significativa, o debate continua para saber qual destas definições seria mais precisa para avaliar o impacto da DPOC. Diagnóstico e intervenção precoces podem ajudar a identificar o número de indivíduos que progridem a um estágio clinicamente significativo da doença, mas não há evidências suficientes no momento para se recomendar testes espirométricos na comunidade para rastreamento de DPOC¹⁰.

Diferentes critérios de diagnóstico também contribuem para estimativas diferentes e há muito pouco consenso acerca do critério mais apropriado para cenários diferentes (ex.: levantamentos epidemiológicos, diagnósticos clínicos) ou relativo aos pontos fracos e fortes de cada critério. É reconhecido que definir obstrução do fluxo aéreo irreversível como uma relação fixa do VEF1/CVF menor que 0,70 pós-broncodilatador tem um potencial de levar a uma classificação errônea significativa, com um subdiagnóstico (falso negativo) em jovens adultos e um aumento do diagnóstico (falso positivo) acima dos 50 anos¹¹⁻¹³. Isso tem levado à recomendação do uso do limite inferior da normalidade (LIN) da relação VEF1/CVF pós-broncodilatador, ao invés de usar relação fixa para definir obstrução do fluxo aéreo irreversível^{14,15}. Entretanto, ainda é preciso obter mais informações com estudos longitudinais de base populacional para determinar o desfecho de indivíduos que foram classificados usando uma ou outra definição.

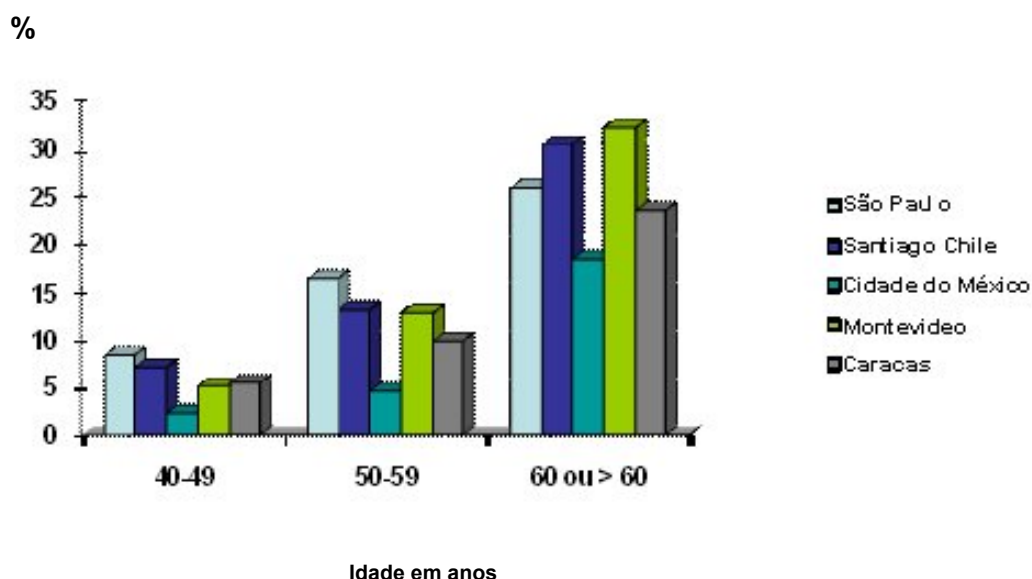
Muitas fontes adicionais de variações podem interferir nas estimativas de prevalência da DPOC, incluindo métodos de amostragem, percentual de perdas dos estudos, controle de qualidade da espirometria, e se a espirometria foi feita pré ou pós-broncodilatador. Amostras que não são de base populacional e com alto percentual de perdas durante os estudos podem levar a estimativas inadequadas de prevalência devido a vieses difíceis de serem interpretados. Esvaziamento inadequado dos pulmões durante a realização da espirometria é comum e leva a uma relação VEF1/CVF artificialmente alta e, portanto, a uma estimativa baixa da prevalência da DPOC. O erro em utilizar valores pré-broncodilatador ao invés de pós-broncodilatador leva a um excesso de diagnóstico de limitação do fluxo aéreo irreversível. Em pesquisas futuras de prevalência, a espirometria com valor pós-broncodilatador deve ser usada para confirmar o diagnóstico da DPOC¹⁶.

Apesar dessas complexidades, dados que possibilitam chegar a algumas conclusões sobre a prevalência da DPOC têm surgido. Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos realizados em 28 países entre 1990 e 2004³, e um estudo adicional do Japão¹⁷, fornecem evidências que a prevalência da DPOC (*Estádio I: DPOC Leve* e mais alto) é consideravelmente maior em fumantes e ex-fumantes do que em não-fumantes, nos com mais de 40 anos do que nos abaixo dos 40, e em homens mais que mulheres.

O Projeto Latino Americano para a Investigação de Doença Obstrutiva Pulmonar (PLATINO) examinou a prevalência da limitação ao fluxo aéreo na espirometria pós-broncodilatador (*Estagio I: DPOC Leve* em diante) entre pessoas acima dos 40 anos em cinco importantes cidades da América Latina, cada uma em um país diferente – Brasil, Chile, México, Uruguai, e Venezuela. Em cada país, a prevalência do *Estádio I: DPOC Leve* em diante aumentava consideravelmente com a idade (**Figura 2-1**), com a maior prevalência entre os indivíduos acima de 60 anos, indo de um percentual de 18,4% na Cidade do México, México a um percentual de 32,1% em Montevideo, Uruguai. Em todas as cidades/países a prevalência era consideravelmente mais alta em homens do que em mulheres. Os motivos para a diferença em prevalências nas cinco cidades Latino Americanas estão ainda sob investigação⁶.

Em 12 países e regiões da Ásia estudos baseados em um modelo de prevalência estimada indicaram uma proporção de prevalência média de DPOC moderada a grave entre indivíduos acima dos 30 anos de 6,3% para a região. As proporções variavam entre os 12 países asiáticos de um mínimo de 3,5% (Hong Kong e Singapura) a um máximo de 6,7% (Vietnam)¹⁸.

Figura 2-1. Prevalência da DPOC por idade em cinco cidades Latino Americanas⁶



MORBIDADE

Avaliações da morbidade incluem, tradicionalmente, visitas ao médico, visitas ao pronto socorro e internações hospitalares. Apesar dos bancos de dados da DPOC para esses resultados e parâmetros serem menos acessíveis e geralmente menos confiáveis que os bancos de dados de mortalidade, os dados limitados indicam que a morbidade devida a DPOC aumenta com a idade e é maior em homens do que em mulheres¹⁹⁻²¹. Nesse banco de dados, entretanto, a DPOC nos seus estádios iniciais (*Estádio I: DPOC Leve* e *Estádio II: DPOC Moderada*) geralmente não é reconhecida, diagnosticada ou tratada, e, portanto, pode não ser incluída como diagnóstico no registro médico do paciente.

Morbidade na DPOC pode ser influenciada por outras comorbidades crônicas²² (ex.: doenças musculoesqueléticas, diabetes mellitus) que não estão diretamente relacionadas à DPOC, mas mesmo assim podem ter um impacto no estado de saúde do paciente, ou pode interferir negativamente com o controle da DPOC. Em pacientes com a doença mais avançada (*Estádio III: DPOC Grave* e *Estádio IV: DPOC Muito Grave*), a morbidade por DPOC pode ser atribuída erroneamente à outra condição de comorbidade.

Dados de morbidade são muito afetados pela acessibilidade de recursos (ex.: taxas de internações são altamente dependentes das vagas disponíveis nos hospitais) e, portanto, precisam cuidados nas interpretações e uma clara compreensão dos possíveis vieses inerentes ao banco de dados. Apesar das limitações de dados para DPOC, o *European White Book* oferece bons dados da média de consultas para doenças respiratórias importantes em 19 países da Comunidade Econômica Européia². Na maioria dos países, consultas para DPOC são em maior número que as consultas para asma, pneumonia, câncer pulmonar e da traquéia, e tuberculose. Nos Estados Unidos, em 2000, ocorreram 8 milhões de visitas para DPOC ao consultório médico e/ou hospitais, 1,5 milhões de visitas às unidades de emergências e 673.000 internações²³.

Outro modo de se estimar o impacto da morbidade da doença é de calcular anos vividos com disfunção (do inglês: years living with disability – YLD). O Global Burden of Disease Study (*Estudo Global do Impacto das Doenças*) calcula que a DPOC resulta em 1,68 YLD numa população de 1.000, representando 1.8% de todos os YLDs, com custo maior em homens do que mulheres (1,93% vs. 1,42%)^{8, 24,25}.

MORTALIDADE

A Organização Mundial de Saúde publica anualmente estatísticas de mortalidade para causas selecionadas de óbitos para todas as regiões da OMS; informações adicionais estão acessíveis na página da OMS (World Health Organization, Evidence for Health Policy Department – [http:// www.who.int/evidence](http://www.who.int/evidence)). Os dados devem ser interpretados cautelosamente, entretanto, por causa do uso inconsistente do termo para a DPOC. Antes de 1968 e da oitava revisão da *Classificação Internacional de Doenças* – CID, os termos “bronquite crônica” e “enfisema” eram usados extensivamente. Nos anos 70, o termo “DPOC” rapidamente substituiu esses termos em alguns países, mas não em todos,, tornando comparações de mortalidade por DPOC em diferentes países muito difíceis. Entretanto, a situação melhorou com a nona e a décima revisões da CID, em que óbitos por DPOC ou obstruções crônicas das vias aéreas foram incluídos em uma ampla categoria de “DPOC e doenças associadas” (CID-9 códigos 490-496 e CID-10 códigos J42-46)

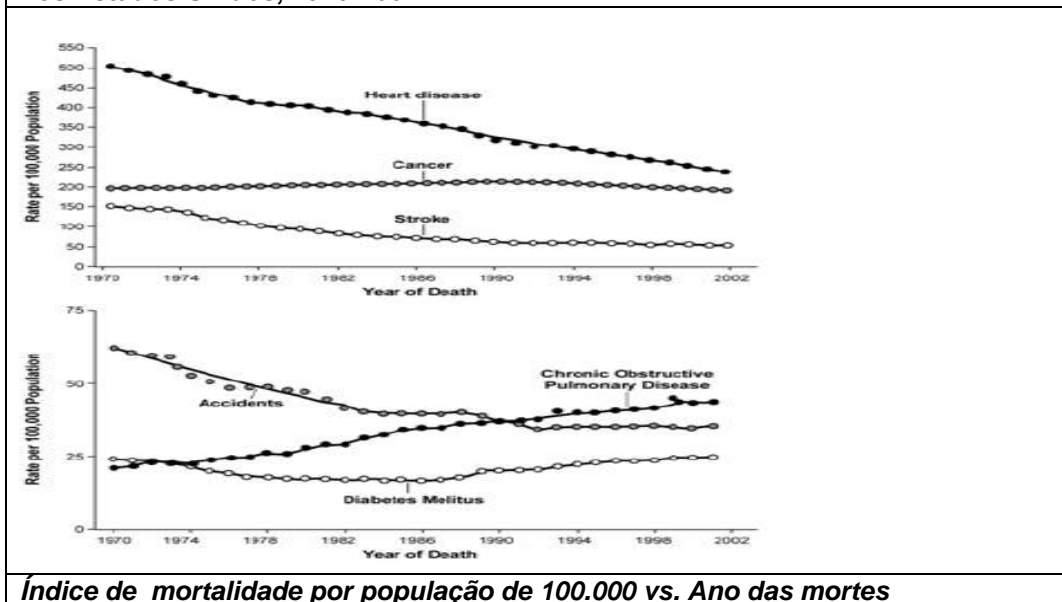
Portanto, o problema de como rotular a doença está parcialmente resolvido, mas o problema da DPOC não estar sendo devidamente reconhecida e tratada ainda influencia na precisão dos dados de mortalidade. Apesar da DPOC freqüentemente ser uma causa primária de morte, é bem comum que seja considerada uma causa

contribuinte de morte ou omitida do atestado de óbito por completo, e a morte ser atribuída à outra doença como a doença cardiovascular.

Apesar dos problemas com a precisão dos dados de mortalidade da DPOC, está claro que a DPOC é uma das causas mais importantes de morte na maioria dos países. No Estudo Global de Impacto das Doenças (Global Burden Disease Study)^{8,24,25} projetou-se que a DPOC, que estava em sexto lugar como causa de morte em 1990, deverá ficar em terceiro lugar no mundo entre as causas de mortalidade em 2020. Essa mortalidade elevada é devido à epidemia crescente do tabagismo e às mudanças demográficas na maioria dos países, com a maioria da população vivendo mais. Dessas duas forças, a demográfica é a mais forte causadora dessa tendência.

Tendências na taxa de mortalidade em relação ao tempo fornecem informações adicionais importantes, mas essas estatísticas sobre o diagnóstico são grandemente afetadas pelo termo utilizado, conhecimento da doença e o potencial viés em relação ao sexo. As tendências para mortalidade da DPOC geralmente estão várias décadas atrás das tendências do tabagismo. Tendências da mortalidade em relação à idade ajustadas das seis maiores causas de morte nos Estados Unidos de 1970 até 2002²⁶ indicam que enquanto a mortalidade devida a muitas dessas doenças diminuíram neste período, a mortalidade por DPOC aumentou (**Figura 2-2**). Índices de mortalidade para DPOC no Canadá, em homens e mulheres, também estão aumentando desde 1997. Na Europa, entretanto, as tendências são diferentes, com a diminuição da mortalidade por DPOC já sendo percebida em muitos países⁷. Não existe nenhuma razão óbvia para a diferença das tendências na América do Norte e Europa, embora existam supostos fatores como conhecimento da doença, mudanças nos termos e viés no diagnóstico que possam contribuir para essas diferenças.

Figura 2-2. Tendências no Índice de Mortalidade Segundo Idades-Padronizadas nos Estados Unidos, 1970-2002



A tendência de mortalidade por DPOC tem sido especialmente alarmante para mulheres. No Canadá, o índice de mortalidade por DPOC entre as mulheres acelerou nos anos 90 e se espera que em breve ultrapasse o índice entre os homens²¹. Nos Estados Unidos, mortes por DPOC entre as mulheres têm aumentado de forma rápida desde os anos 70. Em 2000, o número de mortes por DPOC nos Estados Unidos foi maior entre as mulheres do que entre os homens (59.936 contra 59.118), no entanto o índice de mortalidade entre as mulheres permanece ligeiramente abaixo dos homens.

Mundialmente, espera-se que os aumentos recentes de mortes por DPOC continuem. O Estudo Global de Impacto das Doenças^{8, 24, 25} projetou modelos básicos, otimistas e pessimistas para mortalidades por DPOC de 1990 a 2020 que levam em consideração o envelhecimento esperado da população mundial, aumento projetado do índice de tabagismo e diminuição projetada de outras causas de morte como doenças relacionadas à diarreia e HIV.

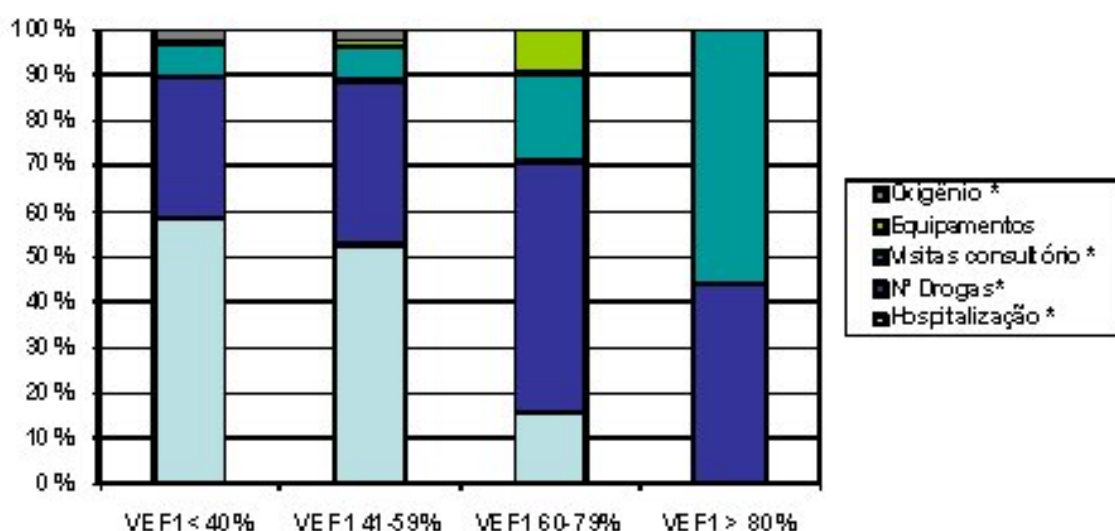
IMPACTO ECONÔMICO E SOCIAL DA DPOC

Impacto Econômico

A DPOC é uma doença dispendiosa com custos diretos (valor dos cuidados clínicos dedicados ao tratamento diagnóstico e manejo médico) e custos indiretos (conseqüências financeiras do tratamento, absenteísmo no trabalho, morte prematura, e despesas da família ou do cuidador resultantes da doença)². Em países desenvolvidos, exacerbações da DPOC respondem pelo maior impacto no sistema de saúde. Na União Européia, o custo direto total com doenças respiratórias é em torno de 6% do orçamento total com saúde, com a DPOC respondendo por 56% (€\$38,6 bilhões de Euros) das doenças respiratórias². Nos Estados Unidos em 2002, o custo direto com DPOC foi de 18 bilhões de dólares e os custos indiretos totalizaram \$14,1 bilhões²⁸. Custos por paciente variam de acordo com o país, pois esses custos dependem de como o sistema de saúde é disponibilizado e custeado⁷.

Como poderia se esperar, existe uma relação direta marcante entre a gravidade da DPOC e os custos com cuidados médicos²⁹, além de que a distribuição das despesas muda com o avanço da doença. Por exemplo, os custos com internação e oxigênio ambulatorial disparam de acordo com o aumento da gravidade da DPOC, como mostra a ilustração pelos dados da Suécia na **Figura 2-3**.

Figura 2-3. Distribuição dos Custos Diretos com DPOC por Gravidade²⁹



Publicado com permissão. Copyright 2002 American College of Chest Physicians

A presença da DPOC eleva consideravelmente o custo total com cuidados dos pacientes, especialmente quando considerados os pacientes internados. Em um estudo sobre custos das doenças relacionadas com DPOC, baseado em pesquisa de 1987

National Medical Expenditure Survey (*Levantamento Nacional sobre Gastos Médicos*) nos Estados Unidos, as despesas *per capita* por internações de pacientes com DPOC foram 2,7 vezes maiores que as despesas com internações de pacientes que não sofriam de DPOC (US\$5.409 contra US\$2.001)³⁰. Em um estudo de 1992 do Medicare, programa de seguro saúde do governo norte-americano para indivíduos acima de 65 anos, as despesas anuais *per capita* para pessoas com DPOC (US\$8.482) eram praticamente 2,5 vezes maiores que as despesas com pessoas que não tinham DPOC (US\$3.511)³¹.

Indivíduos com DPOC freqüentemente recebem cuidados médicos profissionais domiciliares. Em alguns países, planos de saúde nacionais providenciam cobertura para oxigenoterapia, serviços de enfermagem, reabilitação e até ventilação mecânica no lar, apesar de que coberturas para serviços específicos variam de país para país³². Qualquer estimativa dos custos médicos diretos para serviços domiciliares pode sub-representar o valor real do serviço domiciliar para a sociedade, porque ignora o valor econômico dos cuidados fornecidos àqueles com DPOC, pelos membros da família.

Em países em desenvolvimento, custos médicos diretos podem ser menos importantes do que o impacto da DPOC na produtividade no trabalho e em casa. Como o setor da saúde pode não oferecer cuidados e serviços de apoio a longo prazo para indivíduos gravemente deficientes, a DPOC pode forçar dois indivíduos a deixar seu emprego – o indivíduo afetado pela doença e um membro da família que agora deve ficar em casa para cuidar do parente deficiente. Como o capital humano é geralmente a aquisição nacional mais importante para países em desenvolvimento, os custos indiretos da DPOC podem representar sérias ameaças a suas economias.

Impactos Sociais

Como a mortalidade oferece uma perspectiva limitada do impacto humano da doença, é desejável que se encontre outras medidas de impacto da doença que sejam consistentes e mensuráveis em todos os países. Os autores do Estudo Global de Impacto das Doenças delinearam um modelo para a estimativa da fração de mortalidade e deficiência atribuíveis às doenças e lesões principais usando uma medida composta do impacto de cada problema de saúde, chamada Disability-Adjusted Life Year – DALY^{8, 24,25} (*Anos Potenciais de Vidas Perdidos ou Vividos com Incapacidade*). O DALY para uma doença específica é a soma dos anos perdidos por mortalidade prematura e anos de vida vividos com deficiência, ajustados para a gravidade da deficiência. Em 1990, a DPOC estava em décimo segundo lugar nas perdas dos DALYs no mundo, responsável por 2,1% do total. De acordo com as projeções, a DPOC estará em quinto lugar de DALYs perdidos mundialmente em 2020, perdendo apenas para isquemia miocárdica, depressão, acidentes no tráfego e doenças cerebrovasculares. Esse aumento substancial no impacto global da DPOC projetado para os próximos 20 anos reflete, em grande parte, o alto uso continuado de tabaco em vários países e as mudanças na estruturas etárias das populações dos países em desenvolvimento.

Referências

1. Tirimanna PR, van Schayck CP, den Otter JJ, van Weel C, van Herwaarden CL, van den Boom G, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Br J Gen Pract* 1996;46(406):277-81.
2. European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
3. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006.
4. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003;123(5):1684-92.
5. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and

- asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1730-8.
6. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-81.
 7. 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(1):188-207.
 8. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.
 9. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): Rationale and Design. *J COPD* 2005;2:277-83.
 10. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005(121):1-7.
 11. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case Definitions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J COPD* 2006;3:1-6.
 12. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. VEF1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstructin at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
 13. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22(2):268-73.
 14. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
 15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
 16. Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator VEF1. *Eur Respir J* 2004;23:497-8.
 17. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9(4):458-65.
 18. COPD Prevalence in 12 Asia-Pacific Countries and regions: Projections based on the COPD prevalence estimation model. Regional COPD Working Group. *Respirology* 2003;8:192-8.
 19. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: US Department. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998.
 20. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
 21. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med* 2004;25(2):331-41.
 22. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44(383):259-62.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. *MMWR* 2002;51(No. SS-6).
 24. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
 25. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.

26. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):1255-9.
27. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51(6):1-16.
28. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2004.
29. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122(6):1994-2002.
30. Sullivan SD, Strassels S, Smith DH. Characterization of the incidence and cost of COPD in the US. *Eur Respir J* 1996;9(Supplement 23):S421.
31. Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:133-8.
32. Fauroux B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur Respir J* 1994;7:1721-6.

CAPÍTULO 3 : FATORES DE RISCO

PONTOS FUNDAMENTAIS

- Mundialmente, o tabagismo é o fator de risco mais comumente encontrado para a DPOC.
- O fator de risco genético que está mais bem documentado é uma deficiência hereditária grave de alfa 1- antitripsina. Além disto, fornece um modelo para se saber como outros fatores de risco genéticos possivelmente possam contribuir para DPOC.
- Das muitas exposições inaladas que se experimenta durante uma vida inteira, sabe-se que apenas a fumaça de cigarro e poeiras e químicos domésticos (vapores, irritantes e fumaças químicas) são capazes de causar DPOC por si só. Mais dados são necessários para que se possa explorar o papel causativo de outros fatores de risco.
- Poluição de ambientes domésticos fechados, proveniente da combustão de biomassa (lenha) em ambientes pequenos, está associado ao risco elevado da DPOC em países em desenvolvimento, especialmente entre mulheres.

INTRODUÇÃO

A identificação dos fatores de risco é um passo importante para se desenvolver estratégias de prevenção e tratamento de qualquer doença. Identificação do tabagismo como sendo o fator de risco da DPOC mais comumente encontrado tem levado à incorporação de programas de cessação do fumo como elemento chave da prevenção da DPOC, assim como uma intervenção importante para pacientes que já estão com a doença. Entretanto, apesar do tabagismo ser o fator de risco de DPOC mais estudado, não é o único e existem evidências consistentes de estudos epidemiológicos de que não-fumantes podem desenvolver obstrução crônica do fluxo aéreo ^{1,2}.

Muitas das evidências relacionadas com fatores de riscos para DPOC vêm de estudos transversais epidemiológicos que identificam associações ao invés de relações de causa-e-efeito. Apesar de vários estudos transversais (que são capazes de revelar relações causais) sobre DPOC terem acompanhado grupos e populações durante 20 anos, nenhum monitorou o progresso da doença até o fim, ou incluíram os períodos pré e perinatal que podem ser importantes na definição de um risco futuro de DPOC para o indivíduo. Portanto, conhecimentos vigentes dos fatores de risco da DPOC estão, em vários aspectos, incompletos.

FATORES DE RISCO

A medida que a compreensão da importância dos fatores de risco (**Figura 3-1**) da DPOC tem aumentado, também cresceu o reconhecimento que essencialmente todos os fatores de risco da DPOC resultam de uma interação gene-ambiente. Então, de duas pessoas com o mesmo histórico de tabagismo, apenas uma poderá desenvolver DPOC devido às diferenças nas predisposições genéticas à doença, ou

devido ao tempo de vida deles. Os fatores de risco da DPOC podem também estar relacionados de maneiras mais complexas. Por exemplo, o sexo do indivíduo pode influenciar no fato dele começar a fumar ou experimentar certas exposições ocupacionais ou ambientais; o estado socioeconômico pode estar ligado ao peso da criança ao nascer (pois tem impacto no crescimento e desenvolvimento pulmonar); e esperança de vida mais longa irá permitir maior de exposições ao longo da vida aos fatores de risco. A compreensão entre as relações e interações dentre os fatores de risco requer mais pesquisas.

Figura 3-1. Fatores de Risco para DPOC

Genes
Exposição a partículas
<ul style="list-style-type: none">• Fumaça de cigarro• Poeiras ocupacionais, orgânicas e inorgânicas• Poluição do ar intradomiciliar proveniente da combustão de biomassa (lenha) utilizada para cozinhar e aquecer residências pouco ventiladas.• Poluição do ar exterior
Crescimento e desenvolvimento pulmonar
Estresse oxidativo
Sexo
Idade
Infecções respiratórias
Status socioeconômicos
Nutrição
Comorbidades

Genes

DPOC é uma doença poligênica e um clássico exemplo de interação gene-ambiente. O fator de risco genético que está mais bem documentado é uma deficiência hereditária grave de alfa-1 antitripsina⁴, um importante inibidor de protease sérica. Esse traço recessivo raro é mais facilmente encontrado em indivíduos de origem Norte Européia⁵. O desenvolvimento prematuro e acelerado de enfisema panlobular associado à diminuição da função pulmonar ocorre tanto em fumantes quanto em não-fumantes com deficiência grave, embora o tabagismo aumente o risco de maneira significativa. Existe uma variação considerável entre indivíduos na extensão e gravidade da enfisema e na proporção da diminuição da função pulmonar. Apesar da deficiência da alfa-1 antitripsina ser relevante a apenas uma pequena parte da população mundial, isso ilustra a interação entre genes e exposição ambiental que leva a DPOC. Assim, ela fornece um modelo de como outros fatores de risco genéticos podem contribuir para DPOC.

Um fator de risco familiar significativo de obstrução do fluxo aéreo tem sido observado em irmãos de pacientes com grave DPOC⁶, sugerindo que fatores genéticos podem influenciar essa suscetibilidade. Pela análise da ligação genética, várias regiões do genoma foram identificadas que possivelmente contém genes suscetíveis a DPOC, incluindo o cromossoma 2q⁷. Estudos de associações genéticas tem sugerido que uma variedade de genes possam estar relacionados à patogênese da DPOC, incluindo o fator transformador de crescimento beta 1 (*em inglês – transforming growth factor beta 1* ou TGF- β 1)⁸, microsomal epoxide hydrolase 1 (mEPHX1)⁹, e fator de necrose tumoral alfa (TNF α)¹⁰. Entretanto, os resultados desses estudos genéticos tem sido bastante inconsistentes e variantes genéticas funcionais influenciando o

desenvolvimento de DPOC (além da deficiência de alfa-1antitripsina) não tem sido definitivamente identificadas⁷.

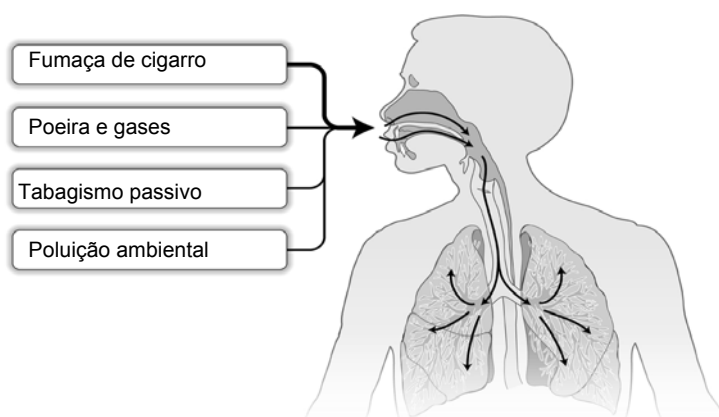
Exposição por Inalação

Considerando que um indivíduo pode ser exposto a uma variedade de tipos diferentes de partículas inaladas ao longo de sua vida, é conveniente pensar em termos de carga total de partículas inaladas. Cada tipo de partícula, dependendo de seu tamanho e composição, pode contribuir com um peso diferente ao risco, e o risco total vai depender do total de exposições inaladas (**Figura 3-2**). Das muitas exposições inaladas que podem ser encontradas ao longo da vida, somente fumaça de cigarro^{11, 12} e poeiras e produtos químicos ocupacionais (vapores, irritantes e poluentes industriais)¹³⁻¹⁶ são fatores conhecidos como causadores de DPOC por si só. A fumaça de cigarro e exposições ocupacionais também parecem atuar como fatores aditivos ao aumento do risco em desenvolver DPOC. Entretanto, isso pode refletir uma base inadequada de dados de populações que estão expostas a outros fatores de risco, como exposições intensas a fumaça proveniente da cozinha domiciliar e do gás de aquecimento em lugares pouco ventilados.

Fumaça do Tabaco: o tabagismo é de longe o mais comum dos fatores de risco encontrados para DPOC. Fumantes de cigarro têm uma prevalência mais alta de sintomas respiratórios e de anormalidade da função pulmonar, com uma maior diminuição anual de VEF1 e maior índice de mortalidade por DPOC que os não-fumantes. Fumantes de cachimbos e charutos têm índices de morbidade e mortalidade maiores que não-fumantes, apesar desses índices serem menores que os dos fumantes de cigarros¹¹. Outras formas de uso do tabaco, populares em vários países, também são fatores de risco para DPOC^{17, 18}, mas esse risco comparado com o do cigarro ainda não foi documentado. O risco para DPOC em fumantes tem efeito dose-resposta¹². A idade que começa a fumar, total de anos/maço e o estado tabagístico atual, são preditores de mortalidade da DPOC. Nem todos os fumantes desenvolvem DPOC clinicamente significativa, o que sugere que fatores genéticos devem modificar o risco de cada indivíduo⁹.

Exposições passivas à fumaça de cigarro (também conhecida como fumaça de tabaco ambiental, ou, em inglês, environmental tobacco smoke – ETS) também podem contribuir para sintomas respiratórios¹⁹ e DPOC²⁰ aumentando o impacto total sobre os pulmões das partículas e gases inalados^{21, 22}. O tabagismo durante a gravidez pode também oferecer um risco ao feto, afetando o crescimento e desenvolvimento pulmonar *in utero* e possivelmente o sistema imunológico^{23, 24}.

Figura 3-2. Risco da DPOC está Relacionado à Carga Total de Partículas Inaladas



Poeiras e Produtos Químicos Ocupacionais: exposição ocupacional é um fator de risco subavaliado na DPOC^{14-16,25}. Essas exposições incluem poeiras químicas orgânicas e agentes químicos e fumos. Uma análise da pesquisa norte americana de base populacional - estudo NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) que avaliou quase 10.000 adultos com idade de 30 a 75 anos e que incluía testes de função pulmonar, estimou que a fração de DPOC atribuível à exposição ocupacional seria de 19,2% no geral e 31,1% entre os nunca fumantes¹⁶. Estas taxas são coerentes com a declaração publicada pela American Thoracic Society (*Sociedade Torácica Americana*) que concluiu que as exposições ocupacionais respondem por 10-20% das disfunções funcionais e/ou sintomas pertinentes à DPOC²⁶.

Poluição Intradomiciliar: lenha, excremento animal, resíduos de colheita e carvão incinerados em locais abertos ou em fogões com mau funcionamento, podem levar a níveis muito altos de poluição intradomiciliar. A evidência que a poluição intradomiciliar pela fumaça proveniente da cozinha domiciliar (combustão de biomassa) e do gás de aquecimento em lugares pouco ventilados é um fator de risco da DPOC importante (especialmente entre mulheres de países em desenvolvimento) continua a crescer²⁷⁻³³, tanto com estudos de casos e controles^{32, 33} quanto com outros estudos solidamente planejados, que agora estão acessíveis.

Quase 3 bilhões de pessoas no mundo usam biomassa e carvão como recurso principal de energia na cozinha, aquecimento e outras necessidades domésticas, o que faz que a população mundial em risco seja muito grande. Nessas comunidades, a poluição intradomiciliar é responsável por uma maior fração de risco para DPOC do que SO₂ ou partículas de emissões de veículos motorizados, mesmo em cidades com alta densidade de habitadas e carros. Poluentes de biomassa usada por mulheres na cozinha respondem pela prevalência alta da DPOC entre as mulheres não-fumantes em parte do Oriente Médio, África, e Ásia^{34, 35}. É estimado que ocorram dois milhões de óbitos de mulheres e crianças a cada ano devido à poluição intradomiciliar resultante de combustão de lenha e outras biomassas³⁶.

Poluição do Ar Externo: altos níveis de poluição do ar urbano são perigosos para indivíduos com doenças cardíacas e pulmonares. O papel da poluição do ar extradomiciliar em causar DPOC não está claro, mas parece ser pequeno quando comparado com o do tabagismo. É difícil avaliar os efeitos de um único poluente em exposições de longo prazo à poluição atmosférica. No entanto, poluição do ar resultante de combustíveis fósseis, principalmente vindos dos veículos nas cidades, está associada ao decréscimo da função respiratória³⁷. Os efeitos relativos as exposições de curto-prazo com alto pico de concentração e as exposições de longo-prazo com de nível baixo de concentração, ainda não têm o seu papel exatamente definido na literatura.

Crescimento e Desenvolvimento Pulmonar

O crescimento dos pulmões está relacionado a processos que ocorrem durante a gestação, nascimento e exposições durante a infância³⁸⁻⁴⁰. A redução máxima da função pulmonar obtida (medida pelo espirômetro) pode identificar indivíduos que estão em risco elevado de desenvolver DPOC⁴¹. Qualquer fator que afete o crescimento pulmonar durante a gestação e infância tem o potencial para elevar o risco do indivíduo de desenvolver DPOC. Por exemplo, um extenso estudo e uma meta-análise confirmaram a associação positiva entre o peso ao nascer e VEF1 na fase adulta⁴².

Estresse Oxidativo

Os pulmões são continuamente expostos a oxidantes gerados de maneira endógena por fagócitos e outros tipos de células ou por maneira exógena a partir de

poluentes do ar ou fumaça de cigarro. Além disso, oxidantes intracelulares, como aqueles derivados do transporte de elétrons na mitocôndria, estão envolvidos em muitas vias de sinalizações celulares. As células do pulmão são protegidas contra esta sobrecarga oxidativa por sistemas enzimáticos e não-enzimáticos bem desenvolvidos. Quando o equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes se desloca a favor dos oxidantes – i.e. um excesso de oxidantes e/ou um esgotamento de antioxidantes – ocorre o estresse oxidativo. O estresse oxidativo, além de produzir efeitos prejudiciais diretos nos pulmões, também ativa mecanismos moleculares que iniciam as inflamações pulmonares. Assim, um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes é considerado um fator na patogênese da DPOC⁴³.

Sexo do Paciente

O papel do sexo em determinar o risco de DPOC continua indefinido⁴⁴. No passado, a maioria dos estudos mostrou que a prevalência e mortalidade da DPOC eram maiores em homens do que em mulheres. Estudos realizados em países desenvolvidos^{45, 46} mostram que atualmente a prevalência da DPOC é quase igual em homens e mulheres, o que provavelmente reflete mudanças nos padrões do tabagismo. Algumas pesquisas sugerem que as mulheres são *mais* suscetíveis aos efeitos do tabaco que os homens^{44, 47, 48}. Essa é uma questão importante considerando o crescente índice de tabagismo entre as mulheres tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento.

Infecções

Infecções (virais e bacterianas) podem contribuir para a patogênese e progressão da DPOC⁴⁹, e a colonização bacteriana associada à inflamação⁵⁰ das vias aéreas pode também representar um papel importante nas exacerbações⁵¹. Uma história de grave infecção respiratória na infância tem sido associada com redução da função pulmonar e aumento de sintomas respiratórios no adulto^{38, 41, 52}. Existem várias explicações possíveis para essa associação (as quais não são mutuamente excludentes). Pode haver um aumento no diagnóstico de infecções graves em crianças que têm hiperresponsividade das vias aéreas, que, por si, já é considerado um fator de risco para DPOC. A suscetibilidade a infecções virais pode estar relacionada a outro fator, como baixo peso ao nascer, que está relacionado à DPOC. Infecção por HIV parece acelerar o início do enfisema relacionado ao tabagismo; a inflamação pulmonar induzida pelo HIV pode ter um papel neste processo⁵³.

Estado Socioeconômico

Existem evidências que o risco de desenvolver a DPOC é inversamente relacionada ao estado socioeconômico⁵⁴. Não está claro, entretanto, se esse padrão reflete as exposições a poluentes do ar intradomiciliar e externo, condições, nutrição pobre ou outros fatores que estão relacionados a uma baixa condição socioeconômica^{55, 56}.

Nutrição

O papel da nutrição como fator de risco independente no desenvolvimento da DPOC não está claro. A desnutrição e perda de peso podem diminuir a força e resistência muscular respiratória, aparentemente reduzindo tanto a massa muscular respiratória quanto a força das fibras musculares restantes⁵⁷. A associação da inanição e o estado anabólico/catabólico com o desenvolvimento do enfisema foi demonstrado em pesquisas experimentais em animais⁵⁸. Tomografias computadorizadas do pulmão

em mulheres cronicamente desnutridas por anorexia nervosa mostram mudanças similares ao enfisema⁵⁹.

Asma

A asma pode ser um fator de risco para desenvolvimento da DPOC, mas as evidências não são conclusivas. Em um estudo de coorte longitudinal da Tucson Epidemiological Study Of Airway Obstructive Disease (Estudo *Epidemiológico de Tucson sobre Doenças Obstrutivas das Vias Aéreas*), adultos com asma apresentavam um risco doze vezes maior de adquirir DPOC ao longo do tempo do que os que não tinham asma, depois de ajustar para o tabagismo⁶⁰. Outro estudo longitudinal de pessoas com asma descobriu que cerca de 20% dos sujeitos desenvolveram sinais funcionais de DPOC, limitações irreversíveis do fluxo aéreo e redução do coeficiente de transferência de monóxido de carbono⁶¹.

Referências

1. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
2. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):675-9.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.
5. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27(1):77-84.
6. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 (8 Pt 1):1419-24.
7. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1229-39.
8. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(2):126-9.
9. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350(9078):630-3.
10. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1436-9.
11. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
12. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115(2):195-205.
13. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3 Pt 2):S85-91.

14. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(3):462-9.
15. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(8):645-51.
16. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):738-46.
17. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(1):23-9.
18. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardawi M, AZahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988;40(2):115-23.
19. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
20. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
21. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150 (5 Pt 1):1222-8.
22. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65(2):161-71.
23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
24. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42(4):241-9.
25. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46(2):126-35.

CAPÍTULO 4: PATOLOGIA, PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Mudanças patológicas características da DPOC são encontradas nas vias aéreas proximais, vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e vasculatura pulmonar. Essas mudanças incluem inflamação crônica e mudanças estruturais resultantes de lesões e reparos repetidos.
- Inalação de fumaça de cigarro ou de outras partículas nocivas causam inflamação pulmonar, uma resposta normal que parece estar amplificada em pacientes que desenvolvem DPOC.
- Existe um padrão característico de inflamação nos pulmões de pacientes com DPOC, com elevado número de neutrófilos (no lúmen das vias aéreas), macrófagos (lúmen das vias aéreas, paredes das vias aéreas e parênquima), e linfócitos CD8⁺ (parênquima e parede das vias aéreas). Esse padrão é diferente daquele visto na asma.
- A inflamação pulmonar é adicionalmente amplificada pelo estresse oxidativo e pelo excesso de proteases no pulmão.
- Alterações fisiológicas características da doença incluem hipersecreção do muco, limitação do fluxo aéreo e aprisionamento de ar (levando à hiperinflação), anormalidade nas trocas gasosas e cor pulmonale.
- Aspectos sistêmicos da DPOC, especialmente em pacientes com doença grave, incluem caquexia, depleção muscular esquelética, risco aumentado de doenças cardiovasculares, anemia, osteoporose e depressão.
- As exacerbações representam uma amplificação adicional da resposta inflamatória nas vias aéreas em pacientes com DPOC e podem ser deflagradas por infecção viral ou bacteriana ou por poluentes ambientais.

INTRODUÇÃO

Inalação de fumaça de cigarro ou de outras partículas nocivas causam inflamação pulmonar, uma resposta normal que parece estar amplificada em pacientes que desenvolvem DPOC. Essa resposta inflamatória anormal pode induzir a destruição do parênquima (resultando em enfisema) e interromper os mecanismos de defesa e reparo normais (resultando em fibrose das pequenas vias aéreas). Essas mudanças patológicas levam ao aprisionamento de ar e progressiva limitação do fluxo aéreo. Segue uma breve visão geral das mudanças patológicas na DPOC, seu mecanismo molecular e celular e como isso forma a base dos sintomas e anormalidades fisiológicas característicos da doença¹.

PATOLOGIA

Mudanças patológicas características da DPOC são encontradas nas vias aéreas proximais, vias aéreas periféricas, parênquima e vasculatura pulmonar² (**Figura 4-1**). As mudanças patológicas incluem inflamação crônica, com aumento no número de tipos de células inflamatórias específicas em diferentes partes do pulmão, e mudanças estruturais resultantes de traumatismos e reparos repetidos. Em geral, as mudanças inflamatórias e estruturais nas vias aéreas aumentam com a gravidade da doença e persistem após o abandono do hábito de fumar.

Figura 4-1. Mudanças Patológicas na DPOC

Via Aérea Proximal (traquéia, brônquios > 2 mm diâmetro interno)

Células Inflamatórias: ↑ macrófagos, ↑ linfócitos T CD8+ (citotóxico), poucos neutrófilos ou eosinófilos

Mudanças Estruturais: ↑ células caliciformes, glândulas submucosas aumentadas (ambos levando à hipersecreção do muco), metaplasia escamosa do epitélio³.

Vias Aéreas Periféricas (bronquíolos < 2 mm diâmetro interno)

Células Inflamatórias: ↑ macrófagos, ↑ linfócitos T (CD8+ > CD4+), ↑ linfócitos B, folículos linfóides, ↑ fibroblastos, poucos neutrófilos ou eosinófilos

Mudanças Estruturais: Espessamento de parede das vias aéreas, fibrose peribrônquica, exudato inflamatório na luz, estreitamento das vias aéreas, (bronquiolite obstrutiva), aumento da resposta inflamatória e exudato relacionado com gravidade da doença⁴

Parênquima Pulmonar (bronquíolos e alvéolos pulmonares)

Células Inflamatórias: ↑ macrófagos, ↑ linfócitos T CD8+

Mudanças Estruturais: destruição da parede alveolar, apoptose das células epiteliais e do endotélio

- Enfisema centrolobular: dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios; mais comumente visto em fumantes
- Enfisema panacinar: destruição dos sacos alveolares bem como dos bronquíolos respiratórios; mais comumente observados na deficiência de alfa-1 antitripsina

Vasculatura Pulmonar

Células inflamatórias: ↑ macrófagos, ↑ linfócitos T

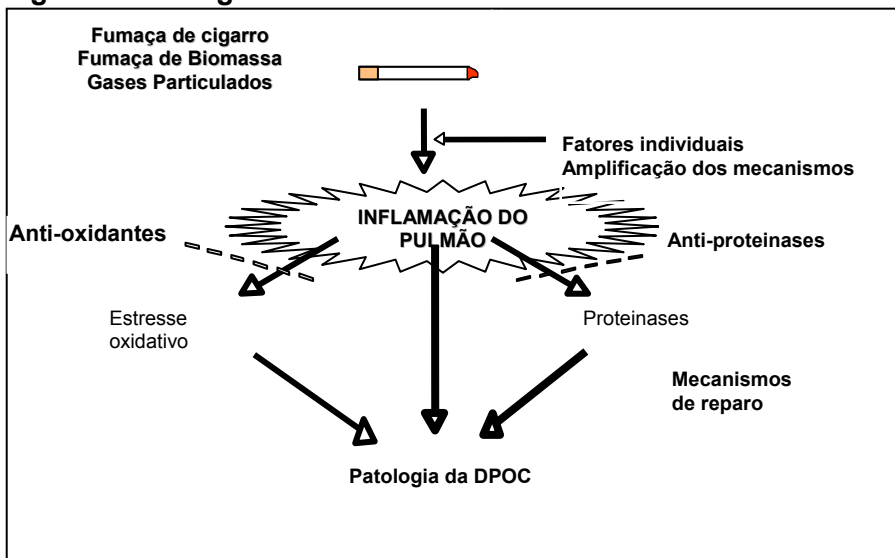
Mudanças estruturais: espessamento da íntima, disfunção de células endoteliais, ↑ músculo liso → hipertensão pulmonar⁶

Ilustrações de vários tópicos referidos nesse capítulo podem ser encontrados no website da GOLD: <http://www.golddpo.com.br>

PATOGÊNESE

A inflamação no trato respiratório de pacientes com DPOC parece ser uma amplificação da resposta inflamatória normal do trato respiratório a irritantes crônicos como fumaça de cigarro. Os mecanismos para essa ampliação ainda não são bem compreendidos, mas podem ser geneticamente determinados. Alguns pacientes desenvolvem DPOC sem fumar, mas a natureza da resposta inflamatória nesses pacientes é desconhecida⁷. A inflamação pulmonar é adicionalmente amplificada pelo estresse oxidativo e o excesso de proteinases no pulmão. Juntos, esses mecanismos levam a mudanças patológicas características da DPOC (**Figura 4-2**).

Figura 4-2 Patogênese da DPOC



Células Inflamatórias

A DPOC é caracterizada por um padrão específico de inflamação envolvendo neutrófilos, macrófagos e linfócitos¹ (**Figura 4-3**). Essas células liberam mediadores inflamatórios e interagem com células estruturais nas vias aéreas e no parênquima pulmonar.

Figura 4-3. Células Inflamatórias na DPOC

Neutrófilos: ↑ de escarro em fumantes normais. Aumento adicional na DPOC e relacionado à gravidade da doença. Poucos neutrófilos são vistos nos tecidos. Eles podem ser importantes na hipersecreção do muco e pela liberação das proteases⁸

Macrófagos: grande ↑ no número é visto no lúmen das vias aéreas, parênquima pulmonar e no líquido do lavado broncoalveolar. Derivados dos monócitos sanguíneos que se diferenciam no interior do tecido pulmonar. Produzem aumento das proteases e mediadores inflamatórios nos pacientes com DPOC em resposta à fumaça de cigarro e pode apresentar fagocitose defeituosa⁹

Linfócitos T: ambas as células CD4+ e CD8+ estão aumentadas na parede das vias aéreas e no parênquima pulmonar com ↑ da relação CD8+:CD4+. ↑ células T CD8+ (Tc1) e células Th1 que secretam intérfenon-γ e expressa o receptor de quimocina CXCR3⁹. Células CD8+ podem ser citotóxicas para células alveolares, contribuindo para sua destruição.

Linfócitos B: ↑ nas vias aéreas periféricas e no interior de folículos linfóides, possivelmente como resposta à colonização crônica e infecção das vias aéreas⁴.

Eosinófilos: ↑ das proteínas eosinófilicas no escarro e ↑ dos eosinófilos na parede das vias aéreas durante exacerbações.

Células Epiteliais: podem ser ativadas por fumaça de cigarro para produzir mediadores inflamatórios.

Mediadores Inflamatórios

A extensa variedade de mediadores inflamatórios que aumentam em pacientes com DPOC¹⁰ atraem células inflamatórias da circulação (fator quimiotático), amplificam o processo inflamatório (citocinas pro - inflamatórias) e induzem mudanças estruturais (fatores de crescimento). Exemplos de cada tipo de mediador estão na **Figura 4-4**.

Figura 4-4. Mediadores Inflamatórios na DPOC.

Fatores Quimiotáticos:

- **Mediadores lipídicos:** ex.: leucotrienos B₄ (LTB₄) atrai neutrófilos e linfócitos T
- **Quimocinas:** ex.: Interleucina-8 (IL-8) atrai neutrófilos e monócitos.

Citocinas Pró - inflamatórias: ex.: fator de necrose tumoral - α (TNF- α), IL-1 β , e IL-6, aumentam o processo inflamatório e podem contribuir para alguns efeitos sistêmicos da DPOC.

Fatores de crescimento: ex.: fator transformador de crescimento beta (TGF- β) pode induzir a fibrose nas pequenas vias aéreas.

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo pode ser um importante mecanismo amplificador na DPOC¹¹. Biomarcadores do estresse oxidativo (ex.: peróxido de hidrogênio, 8-isoprostano) estão aumentados no ar exalado e condensado, no muco e na circulação sistêmica dos pacientes com DPOC. O estresse oxidativo se eleva ainda mais nas exacerbações. Os oxidantes são gerados por fumaça de cigarro e outros particulados inalados, e liberados de células inflamatórias ativadas como macrófagos e neutrófilos¹². Pode também haver uma redução nos antioxidantes endógenos em pacientes com DPOC. O estresse oxidativo tem várias consequências adversas nos pulmões, incluindo ativação de genes inflamatórios, inativação de antiproteases, estimulação de secreção do muco, e estimulação do aumento da exudação plasmática. Muitos desses efeitos adversos são mediados por peroxinitrito, que é formado via uma interação entre ânions superóxido e óxido nítrico. Por sua vez, o óxido nítrico é gerado por óxido nítrico sintase induzível, que se expressa nas vias aéreas periféricas e parênquima pulmonar de pacientes com DPOC. O estresse oxidativo pode também ser responsável por uma redução da atividade das histona-deacetilases nos tecidos pulmonares dos pacientes com DPOC, que pode levar a uma expressão elevada de genes inflamatórios como também à redução na ação antiinflamatória dos corticóides¹³.

Desequilíbrio Protease-Antiprotease

Existem evidências persuasivas para a existência de um desequilíbrio entre as proteases nos pulmões de pacientes com DPOC, que destroem os componentes do tecido conjuntivo, e as antiproteases, que protegem contra isso. Varias proteases, derivadas das células inflamatórias e células epiteliais estão elevadas em pacientes com DPOC. Há um aumento nas evidências que elas podem interagir entre si (**Figura 4-5**). Destruição da elastina mediada pela protease, um componente importante do tecido conjuntivo no parênquima pulmonar, é uma característica importante do enfisema e possivelmente irreversível.

Figura 4-5 . Proteases e Antiproteases na DPOC	
<i>Aumento da Protease</i>	<i>Diminuição da Protease</i>
Proteases Séricas Elastase neutrofílica Catepsina G Proteinase 3	Alfa-1 antitripsina Alfa-1 antiqumotripsina Inibidor da leucoprotease secretora Elafina
Proteinases Cisteínas Catepsina B, K, L, S	Cistatinas
Metaloproteinases da matriz MMP-8, MMP-9, MMP-12	Inibidor tissular de MMP1-4 (TIMP1-4)

Diferenças na Inflamação de DPOC e Asma

Apesar da asma e DPOC estarem associadas à inflamação crônica do trato respiratório, existem diferenças marcantes nas células inflamatórias e mediadores envolvidos nas duas doenças, o que, por sua vez, é responsável pelas diferenças nos efeitos fisiológicos, sintomas e resposta à terapia (**Figura 4-6**). Entretanto, existem grandes semelhanças entre a inflamação pulmonar na asma grave e na DPOC. Alguns pacientes com DPOC têm características de asma e podem ter um padrão inflamatório misto com aumento de eosinófilos. Finalmente, pessoas tabagistas com asma desenvolvem características patológicas similares à DPOC ¹⁴.

Figura 4-6. Diferenças na Inflamação Pulmonar Entre DPOC e Asma			
	DPOC	ASMA	ASMA GRAVE
Células	Neutrófilos ++ Macrófagos +++ Células T CD8+ (TC1)	Eosinófilos ++ Macrófagos + Células T CD4+ (Th2)	Neutrófilos + Macrófagos Células T CD4+ (Th2), Células T CD8 + (Tc1)
Mediadores Fundamentais	IL-8 TNF- α , IL-1 β , IL-6 NO+	Eotaxina IL-4, IL-5, IL-13 NO +++	IL-8 IL-5, IL-13 NO ++
Estresse Oxidativo	+++	+	+++
Localização da Doença	Vias aéreas periféricas Parênquima pulmonar Vasos pulmonares	Vias aéreas proximais	Vias aéreas proximais Vias aéreas periféricas
Conseqüências	Metaplasia escamosa Metaplasia mucosa Fibrose das pequenas vias aéreas Destrução de parênquima Remodelamento vascular pulmonar	Epitélio frágil Metaplasia mucosa ↑ Membrana basal Broncoconstrição	
Resposta à terapia	Pequena resposta ao broncodilatador Resposta ruim a esteróides	Grande resposta ao broncodilatador Boa resposta a esteróides	Pequena resposta ao broncodilatador Resposta reduzida a esteróides

NO = óxido nítrico

FISIOPATOLOGIA

Existe agora uma boa compreensão de como o processo básico da doença na DPOC leva aos sintomas e anormalidades fisiológicos característicos. Por exemplo, diminuição do VEF₁, basicamente resulta da inflamação e estreitamento das vias aéreas periféricas, enquanto que a diminuição da taxa de transferência gasosa (DLCO) acontece pela presença do enfisema.

Limitação do Fluxo Aéreo e Aprisionamento do Ar

A extensão da inflamação, fibrose e exsudato na luz das pequenas vias aéreas estão relacionadas com a redução do VEF₁ e da relação VEF₁/ CVF, e provavelmente, com o característico declínio acelerado do VEF₁ na DPOC⁴. Essa obstrução das vias aéreas periféricas progressivamente aprisiona ar durante a expiração, resultando em hiperinflação. Apesar do enfisema estar mais associado à anormalidades nas trocas gasosas do que na redução do VEF₁, ele contribui para o aprisionamento do ar durante a expiração. Isso acontece especialmente quando a doença se torna mais grave e as ligações alveolares a pequenas vias aéreas são destruídas. A hiperinflação reduz a capacidade inspiratória e aumenta a capacidade residual funcional, particularmente durante o exercício físico (quando essa anormalidade é conhecida como hiperinflação dinâmica), e isso resulta em dispnéia e limitação na capacidade de exercício físico. Acredita-se atualmente que a hiperinflação se desenvolve no início da doença, sendo o mecanismo principal para dispnéia durante o exercício físico¹⁵. Os broncodilatadores agindo nos tecidos das vias aéreas periféricas reduzem o ar aprisionado, com isso reduzindo o volume dos pulmões e melhorando os sintomas e a capacidade de exercício.

Anormalidade nas Trocas Gasosas

As anormalidades na troca gasosa resultam em hipoxemia e hipercapnia e tem vários mecanismos na DPOC. Em geral, a troca gasosa piora à medida que a doença progride. A gravidade do enfisema está relacionada com PO₂ arterial e outros marcadores do desequilíbrio da relação ventilação-perfusão (V_A/Q). Obstrução das vias aéreas periféricas também resulta em desequilíbrio V_A/Q , e combina com a função alterada dos músculos respiratórios na doença grave para reduzir a ventilação, levando a retenção do dióxido de carbono. As anormalidades na ventilação alveolar e uma redução do leito vascular pulmonar pioram ainda mais as anormalidades V_A/Q .

Hipersecreção do Muco

A hipersecreção do muco, resultando numa tosse crônica produtiva, é uma característica da bronquite crônica e não está obrigatoriamente associada à limitação do fluxo aéreo. Inversamente, nem todos os pacientes com DPOC têm secreção sintomática de muco. Quando presente é devido à metaplasia da mucosa com elevado número de células calciformes e aumento das glândulas submucosas em resposta à irritação crônica das vias aéreas por tabagismo ou outros agentes nocivos. Diversos mediadores e proteases estimulam a hipersecreção do muco e vários exercem seus efeitos através da ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR)¹⁶.

Hipertensão Pulmonar

Hipertensão pulmonar leve à moderada pode se desenvolver tardiamente durante a DPOC devido à vasoconstrição hipóxica das pequenas artérias pulmonares, eventualmente resultando em mudanças estruturais que incluem hiperplasia da íntima e

depois hipertrofia/hiperplasia do músculo liso¹⁷. Há uma resposta inflamatória nos vasos parecida com a que se tem visto nas vias aéreas e evidência para disfunção celular endotelial. A perda do leito capilar pulmonar no enfisema pode também contribuir para elevar a pressão da circulação pulmonar. A hipertensão pulmonar progressiva pode levar à hipertrofia ventricular direita e ao final à insuficiência cardíaca direita (cor pulmonale).

Características Sistêmicas

É de reconhecimento crescente o fato que a DPOC envolve diversas características sistêmicas, especialmente em pacientes com doença grave, e que essas características tem um impacto importante na sobrevivência e nas comorbidades^{18, 19} (**Figura 4-8**). A caquexia é comumente visto em pacientes com DPOC grave. Pode haver perda de massa muscular esquelética e fraqueza, como resultado do aumento da apoptose e/ou desuso muscular. Pacientes com DPOC também apresentam uma chance maior de ter osteoporose, depressão e anemia crônica²⁰. Concentrações elevadas de mediadores inflamatórios, incluindo TNF- α , IL-6, e radicais livres derivados do oxigênio, podem mediar alguns desses efeitos sistêmicos, que estão relacionados com aumento de proteína C-reativa (PCR)²¹.

Figura 4-8. Características Sistêmicas da DPOC

- Caquexia: perda de massa livre de gordura
- Depleção músculo-esquelético: apoptose, atrofia por desuso
- Osteoporose
- Depressão
- Anemia normocrômica / normocítica
- Risco elevado de doença cardiovascular: associado a \uparrow PCR

EXACERBAÇÕES

As exacerbações representam uma amplificação adicional da resposta inflamatória nas vias aéreas do paciente com DPOC, e pode ser deflagrada por infecção por bactéria ou vírus ou por poluentes ambientais. Existe uma relativa escassez de informação sobre os mecanismos inflamatórios envolvidos nas exacerbações da DPOC. Em exacerbações leves e moderadas há um aumento de neutrófilos e em alguns estudos também eosinófilos no catarro e na parede nas vias aéreas²². Isso está associado com concentrações elevadas de certos mediadores, incluindo TNF- α , LTB₄ e IL-8, e um aumento em biomarcadores de estresse oxidativo. Em relação as exacerbações graves, o número de informações é ainda menor, embora uma pesquisa tenha mostrado um aumento marcante em neutrófilos na parede das vias aéreas e um aumento da expressão de quimiocinas²³. Durante a exacerbação ocorre um aumento da hiperinflação e do aprisionamento de ar, com diminuição do fluxo expiratório, sendo este fenômeno responsável pelo aumento da dispnéia²⁴. Existe, também, uma piora das anormalidades V_A/Q resultando em hipoxemia grave.

Referências

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003;22(4):672-88.
2. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004;364(9435):709-21.

3. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1304-9.
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2645-53.
5. Cosio MG, Majo J. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* 2002;121 (5 Suppl):160S-5S.
6. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60(7):605-9.
7. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1078-83.
8. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002;121(5 suppl):151S-5S.
9. Barnes PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. *J COPD* 2004;1:59-70.
10. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004;56(4):515-48.
11. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43(1):167-88.
12. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1-3):195-207.
13. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352(19):1967-76.
14. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
15. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770-7.
16. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59(11):992-6.
17. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(5):892-905.
18. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121(5 Suppl):127S-30S.
19. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-60.
20. Similowski T, Agusti AG, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(2):390-6.
21. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59(7):574-80.
22. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002;121(5 Suppl):136S-41S.
23. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti AG. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005;60(4):293-300.
24. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):420-8.

CAPÍTULO 5: CONDUTA NA DPOC

INTRODUÇÃO

Um eficiente plano de tratamento na DPOC inclui quatro componentes: (1) Avaliar e Monitorar a Doença; (2) Reduzir Fatores de Risco; (3) Tratamento da DPOC Estável; e (4) Tratamento das Exacerbações. O tratamento da DPOC leve à moderada (*Estádios I e II*) envolve evitar os fatores de risco para prevenir a progressão da doença e farmacoterapia de acordo com a neessidade para controlar sintomas. A DPOC grave (*Estádio III*) e muito grave (*Estádio IV*) freqüentemente requerem a interação de diversos profissionais diferentes, uma variedade de abordagens no tratamento e um compromisso do médico de apoio continuado ao paciente à medida que a doença progride. Além da educação ao paciente, aconselhamento em saúde e farmacoterapia, pacientes com DPOC podem requerer aconselhamento específico sobre abandono do hábito de fumar, instrução sobre exercícios físicos, orientação nutricional e apoio continuado de enfermagem. Nem todas as abordagens são necessárias para todos os pacientes, a avaliação do benefício potencial de cada abordagem em cada estágio da doença é um aspecto crucial na conduta eficiente da doença.

A prevenção da doença é o objetivo final, mas, uma vez que a DPOC tenha sido diagnosticada, uma conduta de tratamento eficiente deve ter em vista os seguintes objetivos:

- Aliviar sintomas
- Prevenir progresso da doença
- Melhorar tolerância ao exercício
- Melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (estado de saúde)
- Prevenir e tratar complicações
- Prevenir e tratar exacerbações
- Reduzir a mortalidade

Esses objetivos devem ser alcançados com um tratamento com o mínimo de efeitos colaterais, o que se torna um desafio especial em pacientes com DPOC, pois eles geralmente têm comorbidades. A extensão da obtenção desses objetivos varia com cada indivíduo, e alguns tratamentos irão produzir benefícios em mais de uma área. Ao escolher um plano de tratamento, os benefícios e riscos para o indivíduo, e os custos, direto e indireto, para o indivíduo, sua família e comunidade devem ser considerados.

Pacientes devem ser identificados o mais cedo possível no curso da doença, e certamente antes dos estádios finais da doença, quando o nível de disfunção é importante. O acesso à espirometria é fundamental para o diagnóstico de DPOC e deve estar acessível a todo profissional de saúde que cuide de pacientes com DPOC. Entretanto, os benefícios de se realizar rastreamento da DPOC realizando espirometria para toda a população em geral ou em todos os tabagistas ainda não estão claros.

Educando pacientes, médicos e o público a reconhecer que a tosse, produção de muco e principalmente a falta de ar não são sintomas triviais torna-se um aspecto essencial no cuidado da saúde pública dessa doença.

A redução da terapia, uma vez que o sintoma tenha ido controlado, normalmente não é possível com a DPOC. A deterioração contínua da função pulmonar geralmente requer a introdução progressiva de mais tratamentos, farmacológicos e não-farmacológicos, na tentativa de limitar o impacto dessas mudanças. As exacerbações de sinais e sintomas, um marco da DPOC, prejudicam a qualidade de vida dos pacientes e diminui nível de saúde. Tratamentos apropriados e medidas de

prevenção de futuras exacerbações devem ser implementadas o mais precocemente possível.

Existem diferenças importantes entre os países na abordagem de doenças crônicas como a DPOC, no que diz respeito à aceitação e à capacidade de poder arcar com o custo de certas formas de terapia. Diferenças étnicas no metabolismo da droga, especialmente para medicamentos administrados por via oral, podem ser responsáveis por preferências diferentes dos pacientes provenientes de comunidades distintas. Pouco se sabe sobre essas questões importantes em relação à DPOC.

COMPONENTE 1: AVALIAR E MONITORAR A DOENÇA

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Um diagnóstico clínico da DPOC deve ser considerado em qualquer paciente que apresente dispnéia, tosse crônica ou produção de muco, e/ou uma história de exposições a fatores de risco para a doença. O diagnóstico deve ser confirmado por espirometria.
- Para o diagnóstico e avaliação da DPOC, a realização da espirometria é considerada o padrão ouro, pois é a maneira mais reprodutível, padronizada e objetiva para medir limitação do fluxo aéreo. A presença de um valor pós-broncodilatador da relação $VEF_1/CVF < 0,70$ e do $VEF_1 < 80\%$ do previsto confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível.
- Profissionais da área de saúde responsáveis pelo diagnóstico e tratamento de pacientes com DPOC devem ter acesso à espirometria.
- A avaliação da gravidade da DPOC é baseada no nível de sintomas do paciente, na gravidade da anormalidade espirométrica e na presença de complicações.
- A mensuração das pressões dos gases arteriais deve ser considerada em todos os pacientes com $VEF_1 < 50\%$ do previsto ou sinais clínicos sugestivos de insuficiência respiratória ou insuficiência cardíaca direta.
- A DPOC geralmente é uma doença progressiva, e uma piora na função pulmonar ao longo do tempo é esperada, mesmo estando sob os melhores cuidados disponíveis. Sintomas e medidas objetivas da limitação do fluxo aéreo devem ser monitorados para determinar quando a terapia deve ser modificada e para identificar qualquer complicação que possa se desenvolver.
- As comorbidades são comuns na DPOC e devem ser identificadas ativamente. As comorbidades frequentemente complicam o tratamento da DPOC, e vice versa.

DIAGNÓSTICO INICIAL

O diagnóstico clínico da DPOC deve ser considerado em qualquer paciente com dispnéia, tosse crônica ou produção de muco, e/ou uma história de exposições a fatores de risco para a doença (**Figura 5.1-1**). O diagnóstico deve ser confirmado por espirometria. A presença de valores pós-broncodilatador da relação VEF₁/CVF < 0,70 e VEF₁ < 80% do previsto confirma a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível.

Figura 5.1-1. Indicadores Fundamentais para Considerar um Diagnóstico de DPOC

Considere DPOC, e faça espirometria, se quaisquer desses indicadores estiverem presentes num indivíduo acima de 40 anos. Esses indicadores não são o diagnóstico em si, mas a presença de indicadores fundamentais múltiplos aumenta a probabilidade de um diagnóstico de DPOC. A espirometria é necessária para estabelecer o diagnóstico de DPOC.

Dispnéia que é

- Progressiva (piora com o tempo),
- Geralmente piora com o exercício físico
- Persistente (presente todos os dias)

Descrito pelo paciente como um "aumento do esforço para respirar", "peso", "fome de ar", ou "estar ofegante".

Tosse Crônica

Pode ser intermitente e pode ser seca, sem secreção

Produção Crônica de Muco

Qualquer padrão de produção crônica de muco pode indicar DPOC.

História de exposições a fatores de risco, principalmente:

- Fumaça de tabaco.
- Poeiras e produtos químicos ocupacionais.
- Fumaça proveniente da cozinha domiciliar e do gás de aquecimento.

Avaliação dos Sintomas

Embora o padrão geral de desenvolvimento dos sintomas na DPOC seja bem estabelecido, pode haver exceções. Os sintomas principais dos pacientes no *Estádio I: DPOC Leve* são tosse crônica e produção de expectoração. Esses sintomas podem estar presentes por vários anos antes do desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo e são freqüentemente ignorados ou despercebidos pelos pacientes e atribuídos ao envelhecimento ou falta de condicionamento. Com o agravamento da limitação do fluxo aéreo no *Estádio II: DPOC Moderado*, pacientes freqüentemente apresentam dispnéia, que pode interferir com suas atividades diárias¹. Tipicamente, esse é o estágio em que procuram atendimento médico e podem ser diagnosticados com tendo DPOC. Entretanto, alguns pacientes não apresentam tosse, produção de expectoração ou dispnéia nos *Estádio I: DPOC Leve* ou *Estádio II: DPOC Moderado* e não procuram atendimento médico até que sua limitação de fluxo aéreo se torna mais grave ou piore agudamente devido a uma infecção do trato respiratório. À medida que a limitação piora e o paciente entra no *Estádio III: DPOC Grave*, os sintomas de tosse e produção de expectoração geralmente continuam, a dispnéia se agrava e sintomas adicionais anunciando complicações (como insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca direita, perda de peso e hipoxemia arterial) podem evoluir. É importante notar que, desde que a DPOC pode ser diagnosticada em qualquer estágio, qualquer sintoma descrito abaixo pode estar presente em um paciente avaliado pela primeira vez.

Dispnéia. A dispnéia, um sintoma marcante da DPOC, é a razão pela qual a maioria dos pacientes procuram atendimento médico e a maior causa da deficiência e ansiedade associada com a doença. Pacientes com DPOC tipicamente descrevem sua dispnéia como um esforço grande para respirar, sensação de peso, fome de ar ou estar ofegante². Entretanto, os termos usados para descrever a dispnéia variam com o indivíduo e com a cultura³. Frequentemente é possível distinguir entre a falta de ar da DPOC e aquela devida a outras causas, analisando os termos usados, embora haja sobreposição considerável com as descrições por asma brônquica. Uma maneira simples de quantificar o impacto da falta de ar no nível de saúde de um paciente é o questionário da British Medical Research Council – MRC (*Conselho de Pesquisa Médica Britânica*). Esse questionário (**Figura 5.1-2**) funciona bem com outras medidas de nível de saúde⁴ e prevê risco de mortalidade futura⁵.

Figura 5.1-2: Questionário Modificado do Conselho de Pesquisa Médica (MRC) para Avaliar a Gravidade da Falta de Ar⁴

POR FAVOR MARQUE O QUADRADO QUE SE APLICA A VOCÊ (UM QUADRADO APENAS)

- 1- Eu sinto falta de ar com exercícios intensos []
- 2- Eu fico com falta de ar quando ando depressa ou subo uma ladeira levemente inclinada []
- 3- Eu ando mais devagar em terreno plano que as pessoas de mesma idade por causa da falta de ar, ou eu preciso parar para respirar quando ando normalmente []
- 4- Eu paro para respirar após andar em terreno plano uns 100 metros ou após alguns minutos []
- 5- Eu sinto muita falta de ar para sair de casa ou sinto falta de ar ao me vestir e despir []

A falta de ar na DPOC é caracteristicamente persistente e progressiva. Mesmo em “dias bons”, pacientes com DPOC apresentam dispnéia ao realizarem esforço com níveis menores do que outras pessoas não-afetadas e com a mesma idade. Inicialmente, a falta de ar só é percebida com esforço fora do comum (ex.: andando ou subindo rápido um lance de escadas) e pode ser evitado completamente com mudanças comportamentais apropriadas (ex.: usando um elevador). À medida que a função pulmonar deteriora, a falta de ar se torna mais intensa e pacientes podem perceber que são incapazes de andar com a mesma velocidade que as pessoas da mesma idade ou fazer atividades que requerem uso dos músculos acessórios da ventilação (ex.: carregando sacolas de compras)⁶. Ao final, a falta de ar está presente nas atividades do dia-a-dia (ex.: se vestindo, lavando) ou enquanto descansa, deixando o paciente confinado em casa.

Tosse. Tosse crônica, muitas vezes o primeiro sintoma da DPOC a se apresentar⁷, é com frequência não levada em conta pelo paciente, que a considera uma consequência do tabagismo e/ou exposições ambientais. Inicialmente, a tosse pode ser intermitente, mas depois fica presente todos os dias, muitas vezes durante o dia inteiro. A tosse crônica na DPOC pode ser improdutiva⁸. Em alguns casos, limitação do fluxo aéreo significativa pode se desenvolver sem a presença da tosse. A **Figura 5.1-3** lista algumas dessas outras causas de tosse crônica em indivíduos com radiografia de tórax normal.

Figura 5.1-3. Causas de Tosse Crônica com Radiograma do Tórax Normal

Intratorácico

- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Asma brônquica
- Carcinoma brônquico central
- Tuberculose endobrônquica
- Bronquiectasia
- Insuficiência cardíaca esquerda
- Doença intersticial pulmonar
- Fibrose cística

Extratorácico

- Gotejamento pós-nasal
- Refluxo gastroesofágico
- Terapia com medicamentos (ex.:inibidores da ECA)

Expectoração. Pacientes com DPOC comumente expõem pequenas quantidades de escarro viscoso após acessos de tosse. Produção regular de expectoração por 3 meses ou mais em 2 anos consecutivos (na ausência de outra condição que possa explicá-la) é a definição epidemiológica de bronquite crônica⁹, mas é uma definição de um certo modo arbitrária que não reflete a variação da produção de expectoração nos pacientes de DPOC. A produção de material expectorado às vezes é difícil de avaliar porque muitos pacientes engolem o escarro invés de cuspir, um hábito variando de acordo com a cultura e o sexo. Pacientes produzindo quantidade grande de material expectorado podem ter bronquiectasias. A presença de escarro purulento reflete um aumento nos mediadores inflamatórios¹⁰, e seu desenvolvimento pode identificar o início de uma exacerbação¹¹.

Sibilos e Opressão no Peito. Sibilos e opressão no peito são sintomas não específicos que podem variar entre os dias e ao longo de um único dia. Esses sintomas podem estar presentes no *Estádio I: DPOC Leve*, mas são mais característicos da asma ou do *Estádio III: DPOC Grave* e *Estádio IV: DPOC Muito Grave*. Sibilos audíveis podem surgir ao nível da laringe e não necessitam necessariamente de serem acompanhados por anormalidade auscultatórias. Mas, sibilos inspiratórios e expiratórios podem estar presentes à ausculta do tórax. A opressão no peito freqüentemente sucede o esforço físico, é mal localizada, tem características musculares e pode surgir de contrações isométricas dos músculos intercostais. A ausência de chiado ou opressão no peito não exclui o diagnóstico para DPOC, nem sua presença confirma o diagnóstico da asma.

Características Adicionais na Doença Grave. Perda de peso e anorexia são problemas comuns na DPOC avançada¹². Eles são importantes em relação ao prognóstico¹³ mas podem ser um sinal de outras doenças (ex.: tuberculose, tumor brônquico), e devem, portanto, sempre ser investigados. A síncope da tosse ocorre devido ao aumento rápido da pressão intratorácica durante ataques de tosse. Acesso de tosse podem também causar fraturas de costela, que às vezes são assintomáticas. Inchaço no tornozelo pode ser o único sinal sintomático do desenvolvimento de cor pulmonale. Finalmente, morbidade psiquiátrica, especialmente sintomas de depressão e/ou ansiedade, é comum na DPOC avançada¹⁴ e merece investigação específica na história clínica.

Histórico Médico

Um histórico médico detalhado de um novo paciente quando se sabe ou pensa ter DPOC deve avaliar:

- *A exposição do paciente a fatores de risco*, assim como tabagismo e exposições ocupacionais e ambientais.
- *Histórico médico do passado*, incluindo asma, alergia, sinusite ou pólipos nasais; infecção respiratória na infância; outras doenças respiratórias
- *História familiar de DPOC ou outra doença respiratória crônica*
- *Padrão de desenvolvimento dos sintomas*: a DPOC se desenvolve tipicamente na vida adulta e a maioria dos pacientes são conscientes do aumento da falta de ar, “resfriados de inverno” mais freqüentes, e algumas restrições sociais durante alguns anos, antes de procurar ajuda médica.
- *História de exacerbações ou internações anteriores por problemas respiratórios*: os pacientes podem estar cientes de agravamentos periódicos dos sintomas mesmo que esses episódios não tenham sido identificados como exacerbações da DPOC.
- *Presença de comorbidades*, como doenças cardíacas, malignidades, osteoporose e distúrbios musculoesqueléticos, que podem também contribuir para restrições das atividades¹⁵.
- *Tratamentos médicos atuais*: por exemplo, beta-bloqueadores que são comumente prescritos para doenças cardíacas são normalmente contraindicados na DPOC.
- *Impacto da doença na vida do paciente*, incluindo limitação de atividade, falta ao trabalho e impacto econômico, efeito na rotina familiar, sentimentos de depressão ou ansiedade.
- *Apoio social e familiar à disposição do paciente*
- *Possibilidades de redução dos fatores de risco, principalmente abandono do hábito de fumar*

Exame Físico

Apesar de ser uma parte importante nos cuidados do paciente, um exame físico raramente diagnostica a DPOC. Sinais físicos de limitação do fluxo aéreo geralmente não estão presentes até que alguma deficiência pulmonar significativa tenha ocorrido^{16, 17} e sua detecção tem uma sensibilidade e especificidade relativamente baixas. Uma série de sinais físicos pode estar presente na DPOC, mas sua ausência não exclui o diagnóstico.

Inspeção

- Cianose central, ou descoloração azulada das membranas mucosas, pode estar presente, mas é difícil detectar na luz artificial e em muitos grupos raciais.
- Anormalidades comuns da parede torácica, que refletem a hiperinflação pulmonar vista na DPOC, incluem costelas relativamente horizontais, tórax em “forma de barril” e abdômen proeminente.
- Horizontalização dos hemi-diafragmas pode estar associada com o movimento paradoxal para dentro das costelas inferiores na inspiração e alargamento do ângulo xifo-esternal.
- Freqüência respiratória de repouso muitas vezes aumenta para mais de 20 respirações por minuto e a respiração pode ser relativamente superficial¹⁷.
- Pacientes comumente apresentam respiração bucal, o que serve para retardar fluxo expiratório e permitir esvaziamento pulmonar mais eficiente¹⁸.

- Pacientes com DPOC freqüentemente apresentam aumento do tônus dos músculos em repouso na posição dorsal. Uso dos músculos escaleno e esternocleidomastóide é mais um indicador de desconforto respiratório.
- Edema nos tornozelos ou parte inferior das pernas pode ser um sinal de insuficiência cardíaca direita.

Palpação e Percussão

- Eles geralmente não ajudam na DPOC.
- Detecção do batimento cardíaco no tórax pode ser difícil devido à hiperinflação pulmonar
- A hiperinflação leva o fígado a se deslocar para baixo e ao aumento na capacidade de apalpar esse órgão sem que ele esteja aumentado.

Ausculta

- Pacientes com DPOC muitas vezes apresentam murmúrio vesicular diminuído, mas esse achado não é suficientemente característico para fazer o diagnóstico¹⁹.
- A presença de sibilos durante uma respiração tranqüila é um indicador útil para a limitação do fluxo aéreo. Contudo, sibilo ouvido apenas após expiração forçada ainda não foi validado como um teste diagnóstico para DPOC.
- Estertores crepitantes inspiratórios ocorrem em alguns pacientes com DPOC mas são de pouca ajuda diagnóstica.
- Sons cardíacos são mais bem auscultados na área xifóide.

Mensuração da Limitação do Fluxo Aéreo (Espirometria)¹

A espirometria deve ser realizada em todos os pacientes que possam estar com DPOC. É necessária para fazer um diagnóstico seguro da DPOC e excluir outros diagnósticos que podem apresentar sintomas parecidos. Embora a espirometria não avalie globalmente o impacto da DPOC na saúde do paciente, ela permanece como o padrão ouro para diagnosticar a doença e monitorar seu progresso. A espirometria é a medida acessível mais bem padronizada, a mais reprodutível e a mais objetiva para limitação do fluxo aéreo. Uma mensuração espirométrica de boa qualidade é possível e todos os profissionais de saúde que cuidam de pacientes com DPOC deveriam ter acesso à espirometria. A **Figura 5.1-4** resume alguns fatores necessários para alcançar resultados precisos no teste.

Figura 5.1-4. Considerações na Execução da Espirometria

Preparação

- Espirômetros precisam ser calibrados regularmente.
- Espirômetros devem produzir cópias impressas para permitir detecção de erros técnicos ou ter um relatório automático para identificar um teste insatisfatório e a razão para isso.
- O supervisor do teste precisa de treinamento para sua execução eficiente
- Esforço máximo do paciente na execução no teste é necessário para evitar erros de diagnósticos e conduta.

Execução

- Espirometria deve ser executada usando técnicas de acordo com os padrões publicados²⁴.
- O traçado volume/tempo expiratório deve ser contínuo e sem irregularidades.
- O espirograma deve durar tempo suficiente para que o volume atinja um platô, o que pode levar mais de 15 segundos na doença grave.
- Tanto a CVF quanto o VEF1 devem ser obtidos a partir do maior valor mensurado de qualquer uma das 3 curvas tecnicamente satisfatórias, e os valores da CVF e do VEF1 nessas três curvas devem variar no máximo 5% ou 100 ml, o que for maior.
- A relação VEF1/ CVF deve ser tirada da curva aceita tecnicamente com a maior soma de CVF e VEF1

Avaliação

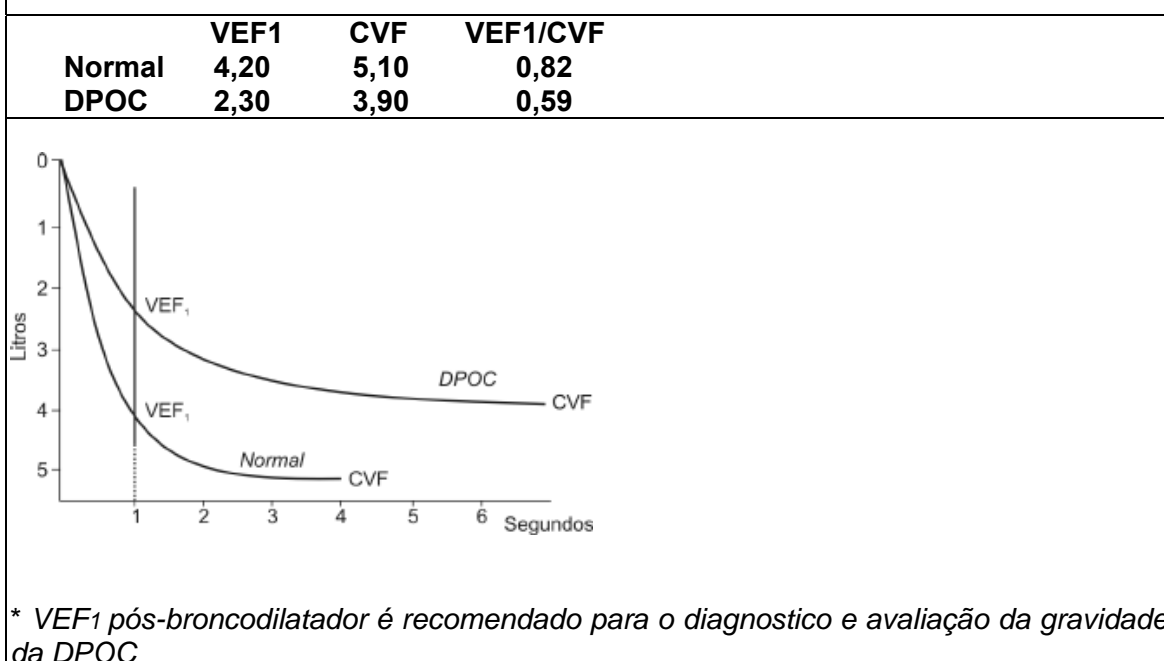
- As medições da espirometria são avaliadas comparando-se os resultados com valores de referência apropriados com base na idade, altura, sexo e raça (ex.: ver referência 20)
- A presença de um VEF1 < 80% do previsto pós-broncodilatador, junto com uma relação VEF1 / CVF < 0,70 confirma a presença da limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível.

A espirometria deve medir o volume do ar exalado forçadamente do máximo ponto de inspiração (capacidade vital forçada – CVF do inglês “forced vital capacity”) e o volume de ar exalado durante o primeiro segundo dessa manobra (volume expiratório forçado em um segundo – VEF₁ do inglês “forced expiratory volume in one second”). A relação dessas duas medidas (VEF₁/ CVF) deve ser calculada. Os espirogramas são avaliados comparando-os com valores de referência²⁰ com base na idade, altura, sexo e raça (usar valores de referência apropriados, ex.: ver referência 20).

A **Figura 5.1-5** mostra um espirograma normal e um espirograma típico de paciente com DPOC leve à moderado. Pacientes com DPOC tipicamente mostram diminuição no VEF₁ e na CVF. O grau de anormalidade espirométrica geralmente reflete a gravidade da DPOC (**Figura 1-2**). A presença da limitação do fluxo aéreo é definida pela relação VEF₁/CVF < 0,70 pós-broncodilatador. Essa abordagem é prática visto que valores de referência para VEF₁ e CVF universalmente aplicáveis não são acessíveis. A espirometria deve ser executada após administração de uma dose adequada de um broncodilatador inalado de ação rápida (ex.: 400µg salbutamol) para minimizar a variabilidade. Aonde for possível, os valores devem ser comparados a valores normais de mesma faixa etária para evitar uma superestimação no diagnóstico da DPOC nos idosos²¹. Usar a relação fixa (VEF₁/ CVF) é particularmente problemático em adultos mais idosos, pois a relação decresce com a idade levando ao potencial de rotular adultos mais idosos saudáveis como tendo DPOC. Valores de referência pós-broncodilatador nesta população são urgentemente necessários para evitar uma potencial superestimação diagnóstica.

O pico do fluxo expiratório é usado algumas vezes como medida para limitação do fluxo aéreo, mas na DPOC pode ele subestimar o grau de obstrução das vias aéreas²². Dados da *US National Health and Nutrition Examination Surveys* sugerem que o pico do fluxo expiratório tem boa sensibilidade, identificando mais de 90% dos casos de DPOC que podem ser diagnosticados com espirometria, mas porque sua especificidade é mais fraca, não pode ser confiável como o único teste diagnóstico²³.

Figura 5.1-5. Espirograma Normal e Espirograma Típico de Paciente com DPOC Leve à Moderada⁴



O papel da espirometria como método de rastreamento em uma população geral ou em uma população com risco de DPOC é controverso. Tanto o VEF₁ quanto a CVF predizem mortalidade de todas as causas, independente de tabagismo, e a função anormal do pulmão identifica um subgrupo de tabagistas com elevado risco de câncer pulmonar. Isso tem sido a base de uma discussão que testes espirométricos deveriam ser empregados como uma ferramenta de avaliação global da saúde²⁵. Entretanto, não há dados que indiquem que o teste espirométrico é eficiente para direcionar decisões sobre tratamentos ou para melhorar resultados de DPOC em pacientes que são identificados antes do desenvolvimento de sintomas significantes²⁶.

Avaliando a Gravidade da DPOC

A avaliação da gravidade da DPOC é baseada no nível de sintomas do paciente, na gravidade da anormalidade espirométrica (**Figura 1-2**) e na presença de complicações como insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, perda de peso e hipoxemia arterial.

Embora a presença da limitação do fluxo aéreo seja fundamental para avaliação da gravidade da DPOC, ela pode ser valiosa, do ponto de vista da saúde pública, em identificar indivíduos em risco para a doença antes que limitação significativa do fluxo aéreo se desenvolva (**Figura 1-3**). A maioria das pessoas com DPOC leve identificadas

em pesquisas extensas queixava-se de, pelo menos, um sintoma respiratório, como tosse, produção de expectoração, chiado ou falta de ar^{27,28}. Esses sintomas podem estar presentes por ocasião do encontro de anormalidade espirométrica relativamente pequena ou mesmo nula. Embora nem todos os indivíduos com tais sintomas virão a desenvolver a DPOC, a presença desses sintomas deverá definir uma população de alto-risco que deve ser alvo de intervenção preventiva. Muito depende do sucesso em convencer tais pessoas, assim como os profissionais de saúde, que até sintomas respiratórios pequenos não são normais e podem ser marcadores de uma má saúde no futuro.

Quando se avalia pacientes sintomáticos que procuram um médico, a gravidade dos sintomas do paciente e o grau em que eles afetam seu dia-a-dia, e não apenas a gravidade da obstrução do fluxo aéreo, são os principais determinantes do estado da saúde³⁰. A gravidade da falta de ar do paciente é importante e pode ser medida pela escala do Medical Research Council (MRC) (**Figura 5.1-2**). Outras formas de pontuar a gravidade dos sintomas ainda precisam ser validadas para diferentes populações e comumente dependem do julgamento clínico individual, embora um questionário clínico de DPOC tenha sido validado para a medicina de família³¹.

Deficiência no exercício medida objetivamente, avaliada por uma redução da distância caminhada a passos autocontrolados^{16, 17}, ou durante testes de exercício incremental em laboratório³³, é um indicador da deficiência do estado de saúde e preditor de prognóstico. A relação da capacidade inspiratória com a capacidade total pulmonar determinada pela pletismografia, também tem sido considerada útil para prognóstico³⁴. De forma semelhante, a perda de peso e a redução da pressão arterial de oxigênio identificam pacientes com elevado risco de mortalidade^{35, 36}.

Uma abordagem relativamente simples para identificar a gravidade da doença usando uma combinação da maior parte das variáveis acima, foi proposta. O método BODE (do inglês "Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise") que relaciona *índice de massa corpórea, obstrução, dispnéia e exercício*, dá um índice composto que é melhor preditor da sobrevida do que qualquer dos componentes isoladamente³⁷. Suas propriedades como uma ferramenta para esta medição estão sob investigação.

Investigações Adicionais

Para pacientes diagnosticados com *Estádio II: DPOC Moderado* em diante, as seguintes investigações adicionais devem ser consideradas:

Testes de reversibilidade ao broncodilatador. Apesar das esperanças iniciais, nem a resposta do teste de reversibilidade com o broncodilatador nem com corticóide oral prevêem o progresso da doença, seja avaliado pela diminuição do VEF1, deterioração do nível de saúde ou frequência de exacerbações^{38, 39} em pacientes com diagnóstico clínico de DPOC e espirometria anormal³⁹. Pequenas mudanças no VEF1 (ex.: < 400 ml) após a administração de broncodilatador não prevêm com segurança a resposta do paciente ao tratamento (ex.: mudança na capacidade de exercício⁴⁰). Variações pequenas no calibre inicial das vias aéreas pode levar a diferentes classificações de condições de reversibilidade dependendo do dia dos testes³⁹, e quanto mais baixo o VEF1 pré-broncodilatador, maior a chance do paciente ser classificado como reversível mesmo quando o critério de 200 ml de volume for incluído.

Em alguns casos (ex.: um paciente com uma história atípica assim como asma na infância, que acorda regularmente durante a noite com tosse ou chiado) um médico pode desejar fazer um teste de reversibilidade com broncodilatador e/ou com corticóide e um possível protocolo é sugerido na **Figura 5.1-6**.

Radiograma do Tórax. Um radiograma anormal do tórax é raramente diagnóstico para DPOC a não ser que doença bolhosa óbvia esteja presente, mas é valioso para excluir diagnósticos alternativos e estabelecer a presença de comorbidades significantes como

insuficiência cardíaca. Mudanças radiológicas associadas à DPOC incluem sinais de hiperinsuflação (diafragma achatado na imagem lateral do tórax e aumento no volume de espaço aéreo retrosternal) hiperlucência pulmonar com rápida atenuação das marcas vasculares. Tomografia computadorizada (TC) do tórax não é recomendada de rotina. Entretanto, quando há dúvidas em relação ao diagnóstico da DPOC, a realização de uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) pode ser útil no diagnóstico diferencial. Além disso, se um procedimento cirúrgico como redução do volume pulmonar for considerado, a TC é necessária porque a distribuição do enfisema é um dos determinantes mais importantes no critério da indicação cirúrgica ⁴¹.

Figura 5.1-6. Teste de Reversibilidade ao Broncodilatador na DPOC

Preparação

- Os testes devem ser feitos quando o paciente estiver clinicamente estável e livre de infecção respiratória
- Os pacientes não devem ter usado broncodilatadores inalados de curta duração de ação durante as seis horas que antecedem o exame, ou broncodilatadores de longa duração de ação doze horas que antecedem o exame, ou teofilina de liberação-lenta nas 24 horas que antecedem o exame.

Espirometria

- VEF1 deve ser medido antes que o broncodilatador seja dado.
- O broncodilatador deve ser dado por inalador dosimetrado através de um espaçador ou por nebulizador para estar certo ter sido inalado.
- A dose do broncodilatador a ser selecionada é a que dá a maior resposta na curva dose/resposta.
- Protocolos possíveis de dosagem são: 400µg de beta-2 agonista, até 160µg de anticolinérgico ou ambos combinados²⁰. O VEF1 deve ser medido novamente de 10 a 15 minutos se for usado um broncodilatador de curta duração de ação; 30 a 25 minutos após se foi administrada a combinação.

Resultados

- A resposta do VEF1 é considerada significativa se forem obtidos aumentos concomitante de 200 ml e 12% acima do valor pré-broncodilatador ²⁰. Geralmente é útil relatar a mudança absoluta assim como a mudança em % da linha de base para definir uma melhora no contexto clínico.

Gasometria Arterial. Na DPOC avançada, é importante a avaliação da gasometria arterial com o paciente respirando ar ambiente. Esse teste deve ser realizado em pacientes estáveis que possuam VEF1 < 50% do previsto ou com sinais clínicos sugestivos de insuficiência respiratória ou falência ventricular direita. Diversas considerações são importantes para assegurar resultados precisos dos testes. A concentração inspirada de oxigênio (FiO₂- normalmente 21% no nível do mar) deve ser observada, um ponto particularmente importante se o paciente estiver usando nebulizador com oxigênio. Mudanças nas pressões dos gases do sangue arterial levam algum tempo para ocorrer, especialmente na doença grave. Assim, deve-se deixar passar 20 a 30 minutos antes de se reavaliar a pressão dos gases quando a FiO₂ mudar, ex.: durante uma avaliação para oxigenoterapia domiciliar. Deve ser aplicada uma pressão adequada no local da punção arterial por pelo menos um minuto, para evitar que se forme um hematoma doloroso.

Triagem para Deficiência de Alfa-1 Antitripsina. Em pacientes de ascendência caucasiana que desenvolvem DPOC ainda jovem (< 45 anos) ou que têm uma forte história familiar da doença, pode ser valioso identificar a coexistência de deficiência de alfa-1 antitripsina. Isso pode levar à triagem na família ou aconselhamento apropriado.

Uma concentração de alfa-1 antitripsina no soro abaixo de 15-20% do valor normal é altamente sugestivo de deficiência antitripsina alfa-1 homozigótica.

Diagnóstico diferencial

Em alguns pacientes com asma crônica, uma distinção clara da DPOC não é possível usando técnicas atuais de testes fisiológicos e imagens e se supõe que a asma e a DPOC coexistem nesses pacientes. Nesses casos, a conduta atual é parecida com a da asma. Outros diagnósticos potenciais geralmente são mais fáceis de distinguir da DPOC (**Figura 5.1-7**).

Figura 5.1-7 Diagnóstico Diferencial da DPOC	
Diagnóstico	Características Sugestivas*
DPOC	Início na meia idade Sintomas vagarosamente progressivos Longa história de tabagismo Dispnéia durante o exercício Limitação do fluxo aéreo irreversível
Asma	Surgimento no início da vida (freqüentemente na infância) Os sintomas variam de um dia para o outro Sintomas à noite/de manhã cedo Alergia, rinite e/ou eczema também presentes História familiar de asma Limitação do fluxo aéreo amplamente reversível
Insuficiência cardíaca congestiva	Finas crepitações basilares na ausculta Raio-X do tórax revela coração dilatado e edema pulmonar Os testes de função pulmonar indicam restrição do volume e não limitação do fluxo aéreo
Bronquiectasia	Grande quantidade de expectoração purulenta Comumente associada à infecção bacteriana Crepitações grosseiras à ausculta pulmonar Raio-X/TC do tórax mostra dilatação brônquica, espessamento da parede brônquica
Tuberculose	Surgimento em todas as idades Raio-X do tórax revela infiltrados pulmonares Confirmação microbiológica Alta prevalência local de tuberculose
Bronquiolite Obliterante	Surgimento em idade mais jovem, não fumantes Pode haver história de artrite reumatóide ou exposição a poluentes químicos. TC na expiração mostra áreas hipodensas.
Panbronquiolite Difusa	Maioria dos pacientes de sexo masculino e não-fumantes. Quase todos com sinusite crônica. Raio-X / TCAR do tórax mostra pequenas opacidades nodulares centrilobulares difusas e hiperinflação.

**Essas características tendem pertencer às respectivas doenças, mas não ocorrem em todos os casos. Por exemplo, uma pessoa que nunca fumou pode desenvolver DPOC (especialmente nos países em desenvolvimento onde outros fatores de risco podem ser mais importantes que o tabagismo); a asma pode desenvolver em adultos e até em pacientes idosos.*

MONITORAMENTO E AVALIAÇÕES CONTINUADAS

Visitas a instituições de saúde aumentam em freqüência à medida que a DPOC progride. O tipo de profissional que atende e a freqüência das visitas vão depender do

sistema de saúde. Monitoramentos e avaliações continuadas na DPOC asseguram que os objetivos do tratamento são alcançados e devem incluir avaliação de: (1) exposição a fatores de risco, especialmente fumaça de tabaco; (2) progresso da doença e desenvolvimento de complicações; (3) farmacoterapia e outros tratamentos médicos; (4) história de exacerbações; (5) comorbidades.

Sugestões de perguntas nas visitas de acompanhamento estão listadas na **Figura 5.1-8**. A melhor maneira de detectar mudanças em sintomas e nível de saúde como um todo é fazer ao paciente as mesmas perguntas em cada visita.

Monitorar Progresso da Doença e o Desenvolvimento de Complicações:

A DPOC geralmente é uma doença progressiva. É de se esperar que a função pulmonar piore com o passar do tempo, mesmo sob os melhores cuidados. Sintomas e medidas objetivas de limitação do fluxo aéreo devem ser monitorados para determinar quando fazer alguma modificação no tratamento e para identificar qualquer complicação que possa surgir. Como na avaliação inicial, visitas de acompanhamento devem incluir exame físico e discussões sobre os sintomas, sobretudo qualquer sintoma novo ou que esteja piorando.

Figura 5.1-8. Perguntas Sugeridas Para Visitas de Acompanhamento*

Monitorar exposição a fatores de risco:

- Sua exposição a fatores de risco mudou desde sua última visita?
- Desde sua última visita, você parou de fumar ou continua fumando?
- Se você continua fumando, quantos cigarros/quanto tabaco por dia?
- Você gostaria de parar de fumar?
- Houve alguma mudança no seu ambiente de trabalho?

Monitorar progresso da doença e desenvolvimento de complicações:

- Quanto você pode fazer de esforço antes de perder o fôlego?
(use um exemplo do dia-a-dia, como subir escadas ou uma ladeira, ou andar em terreno plano)
- Sua falta de ar tem melhorado, piorado ou ficado do mesmo modo desde sua última visita?
- Você precisou reduzir suas atividades por causa de sua respiração ou por qualquer outro sintoma?
- Algum de seus sintomas tem piorado desde sua última visita?
- Você tem sentido algum sintoma novo desde sua última visita?
- Seu sono tem sido interrompido por causa de falta de ar ou por outro sintoma no peito?
- Desde sua última visita você perdeu algum dia de trabalho ou teve que procurar um médico por causa de seus sintomas?

Monitorar farmacoterapia e outros tratamentos médicos:

- Que medicações você está tomando?
- Com que frequência você toma cada remédio?
- Quanto você toma de cada vez?
- Você se esqueceu ou parou de tomar alguma dose regular de seus remédios por algum motivo?
- Você tem tido algum problema em adquirir seus remédios (ex.: razões financeiras)?
- Por favor, mostra para mim como você usa seu inalador.
- Você já tentou outros remédios ou tratamentos?
- Seu tratamento tem surtido efeito em controlar seus sintomas?
- Seu tratamento já causou qualquer problema para você?

Monitorar história de exacerbação:

- Desde sua última visita, você sentiu algum momento/episódio em que seus sintomas estava bem piores que o usual?

Se a resposta for sim, por quanto tempo durou o episódio? O que você acha que levou os sintomas a piorar? O que você fez para controlar os sintomas?

** Essas perguntas são exemplos e não representam um instrumento de avaliação padrão. A validade e autenticidade dessas perguntas não foram avaliadas.*

Função Pulmonar. A diminuição da função pulmonar de um paciente é melhor controlada através de medidas espirométricas periódicas, embora seja improvável que se obtenha alguma informação útil sobre o declínio da função pulmonar a partir de espirometrias realizadas mais de uma vez ao ano. Espirometrias devem ser realizadas se houver aumento substancial nos sintomas ou complicações.

Outros exames de função pulmonar, assim como curva fluxo-volume, capacidade de difusão (D_{LCO}), capacidade inspiratória e medição da capacidade pulmonar não são necessários numa avaliação de rotina, mas podem fornecer informação sobre o impacto da doença como um todo e podem ser valiosos para resolver incertezas diagnósticas e avaliar pacientes para cirurgias.

Gasometria Arterial. O desenvolvimento de insuficiência respiratória é indicado por um $PaO_2 < 60$ mm Hg (8,0 kPa) com ou sem $PaCO_2 > 50$ mm Hg (6,7 kPa) na gasometria arterial realizada durante a respiração com ar ao nível do mar. Uma maneira útil de selecionar pacientes para gasometria arterial é medir a oximetria de pulso e indicá-la aos pacientes que tiverem dessaturação da hemoglobina (SaO_2) abaixo de 92%⁴². Entretanto, a oximetria de pulso não fornece informações sobre a pressão parcial do CO_2 .

Sinais clínicos de insuficiência respiratória ou falência ventricular direita incluem cianose central, inchaço do tornozelo e aumento da pressão venosa jugular. Sinais clínicos de hipercapnia são extremamente não específicos fora das exacerbações.

Avaliação da Hemodinâmica Pulmonar. Hipertensão pulmonar leve a moderada (pressão arterial média ≥ 30 mm Hg) só parece ser importante em pacientes que já desenvolveram falência respiratória. A medida da pressão arterial pulmonar não é recomendada na prática clínica, pois não acrescenta informações práticas além daquela obtida de um conhecimento da PaO_2 .

Diagnóstico de Falência Ventricular Direita ou Cor Pulmonale. Aumento da pressão venosa jugular e a presença do edema de tornozelo são freqüentemente os achados mais úteis sugestivos de cor pulmonale na prática clínica. Entretanto, a pressão venosa jugular muitas vezes é difícil de avaliar em pacientes com DPOC, devido a grandes variações na pressão intratorácica. Um diagnóstico adequado de cor pulmonale pode ser feito através de várias investigações, incluindo radiografia, ecocardiografia, eletrocardiografia, radionucleotídeo, cintilografia e imagem de ressonância magnética. Porém, todas essas medidas envolvem imprecisões inerentes ao diagnóstico.

TC e Cintilografia de Ventilação-Perfusão. Apesar dos benefícios de poder delinear a anatomia patológica, a TC rotineira e a cintilografia de ventilação-perfusão estão atualmente confinadas às avaliações de pacientes com DPOC para cirurgia. A TCAR está atualmente sob investigação como uma maneira de visualizar as vias aéreas e a patologia do parênquima mais precisamente.

Hematócrito. A policitemia pode se desenvolver na presença de hipoxemia arterial, principalmente em fumantes ativos⁴³ e pode ser identificado por hematócrito $> 55\%$. A anemia é mais prevalente do que se pensava anteriormente, afetando quase um quarto dos pacientes com DPOC em grupo de pacientes internados⁴⁴. Um hematócrito baixo indica um prognóstico ruim em pacientes com DPOC recebendo tratamento de longo prazo com oxigênio⁴⁵.

Função Muscular Respiratória. A função muscular respiratória geralmente é medida registrando-se as pressões máximas de inspiração e expiração medidas na boca. Medições mais complexas são confinadas a laboratórios de pesquisa. Medição da força muscular inspiratória é útil na avaliação de pacientes quando a dispnéia e hiperapnia não são claramente explicadas por exames de função pulmonar ou quando se suspeita

de fraqueza muscular periférica. Essas medidas podem melhorar em pacientes com DPOC quando outras medidas de mecânica pulmonar não o fazem (ex.: após reabilitação pulmonar)^{46,47}.

Estudos do Sono. Estudos do sono podem ser indicados quando a hipoxemia ou falência ventricular direita evoluem na presença de limitação relativamente leve do fluxo de ar ou quando o paciente tem sintomas sugerindo a presença de apnéia do sono.

Testes de Esforço. Diversos tipos de testes são acessíveis para medir a capacidade de exercício, ex.: esteira e bicicleta ergométrica em laboratório – ou teste de caminhada de seis minutos e o teste da caminhada com carga progressiva (shuttle), mas eles são usados principalmente em conjunção com programas de reabilitação pulmonar.

Monitorar Farmacoterapia e Outros Tratamentos Médicos

Para que se ajuste a terapia apropriadamente à medida que a doença avança, cada visita de acompanhamento deve incluir uma discussão sobre o regime terapêutico vigente. Devem ser monitoradas dose dos vários medicamentos, aderência ao regime, técnica de inalação, eficiência do regime vigente em controlar os sintomas e efeitos colaterais do tratamento.

Monitorar História das Exacerbações

Durante as avaliações periódicas, os profissionais da saúde devem interrogar o paciente e avaliar qualquer registro de exacerbações, tanto os automedicados quanto os tratados por outros profissionais da saúde. A frequência, gravidade e causas prováveis da exacerbação devem ser avaliadas. Aumento no volume expectorado, piora aguda da dispnéia e presença de escarro purulento devem ser observados. Perguntas específicas sobre visitas não programadas a médicos, chamadas telefônicas para assistência e atendimento de emergência podem ser úteis. A gravidade pode ser estimada pelo aumento da necessidade do uso de medicação broncodilatadora ou corticóides e pela necessidade de tratamento com antibiótico. Internações devem ser documentadas, incluindo o local, duração de estadia e uso de cuidados críticos ou intubação. O médico deveria requerer o resumo de todos os cuidados recebidos para facilitar a continuidade do tratamento.

Monitorar Comorbidades

Comorbidades na DPOC são comuns. Algumas podem ser resultados indiretos da DPOC, surgindo independentemente, porém é mais provável de ocorrer quando a DPOC está presente, ex.: isquemia miocárdica, carcinoma brônquico e osteoporose. Outras condições de comorbidades podem coexistir com a DPOC porque tornam-se prevalentes como parte do processo de envelhecimento, ex.: artrite, diabetes, esofagite de refluxo. Todos os estados de comorbidade ficam mais difíceis de tratar quando a DPOC está presente, ou porque a DPOC aumenta o nível total de deficiências, ou porque a terapia da DPOC afeta o transtorno de forma adversa. Todos os estados de comorbidade aumentam a deficiência associada com DPOC e pode complicar potencialmente o tratamento. Até que se torne acessível uma diretriz mais integrada sobre a conduta para problemas específicos de comorbidades, o foco deveria ser na identificação e conduta desses problemas individuais junto com uma diretriz local de tratamento.

COMPONENTE 2 : REDUÇÃO DOS FATORES DE RISCO

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Redução de exposição pessoal total à fumaça de tabaco, poeiras e produtos químicos ocupacionais e poluentes do ar em ambientes internos e externos são objetivos importantes para prevenir o início e progressão da DPOC.
- O abandono do hábito de fumar é a intervenção individual mais efetiva — e com melhor custo-efetividade — para a maioria das pessoas para reduzir o risco de desenvolver DPOC e interromper sua progressão (**Evidência A**)
- Política de controle integral do tabaco e programas com mensagens antitabagistas claras, consistentes e repetidas devem ser veiculadas por todos os canais possíveis.
- Esforços para reduzir tabagismo através de iniciativas de saúde pública também devem focalizar os fumantes passivos para minimizar os riscos para não-fumantes.
- Muitos transtornos respiratórios ocupacionalmente induzidos podem ser reduzidos ou controlados através de uma série de estratégias dirigidos para reduzir a carga inalada de partículas e gases.
- Reduzir os riscos de poluição do ar nos ambientes internos e externos é possível e requer uma combinação de políticas públicas e medidas de proteção tomadas por cada paciente.

INTRODUÇÃO

Identificação, redução e controle dos fatores de risco são passos importantes para a prevenção e tratamento de qualquer doença. No caso da DPOC, esses fatores incluem fumaça de tabaco, exposições ocupacionais e poluentes do ar e irritantes em ambientes internos e externos. Como o tabagismo é o fator de risco mais comumente encontrado no mundo, programas de controle do tabaco (prevenção do tabagismo) devem ser implementados e programas para abandono do hábito de fumar devem ser imediatamente acessíveis e encorajados para todos os indivíduos fumantes. A redução da exposição pessoal total a poeiras, poluentes e gases ocupacionais e à poluição do ar domiciliar e extradomiciliar também são objetivos importante para prevenir o início e a progressão da DPOC.

FUMAÇA DO TABACO

Prevenção do Tabagismo

Política de controle integral do tabaco e programas com mensagens antitabagistas claras, consistentes e repetidas devem ser veiculadas por todos os canais possíveis, incluindo profissionais de saúde, atividades comunitárias, escolas, rádios, televisões e mídia impressa. Campanhas nacionais e locais devem estar empenhadas em reduzir exposições à fumaça de tabaco em fóruns públicos. Tais

proibições tem mostrado que funcionam e resultam em ganhos mensuráveis na saúde respiratória⁴⁸. Legislação para estabelecer que escolas, locais públicos e ambientes de trabalho sejam livres de fumaça deve ser criada e implementada por autoridades do governo e profissionais da saúde pública e encorajada pelo público. Os programas de prevenção do tabagismo deveriam ter como objetivo alcançar todas as idades, incluindo crianças, adolescentes, jovens adultos e mulheres grávidas. Intervenções para prevenir o início do tabagismo e maximizar a cessação devem ser implementadas em todos os setores do sistema de saúde. Médicos e autoridades da saúde pública devem encorajar lares livres de fumaça.

Um passo importante para uma resposta internacional coletiva à morte e doença causada por tabaco foi tomado em 1996 pela Organização Mundial de Saúde com o desenvolvimento do “International Framework Convention on Tobacco Control” (Convenção Quadro Internacional para Controle do Tabaco) (**Figura 5.2-1**)

Figura 5.2-1 Organização Mundial da Saúde : Convenção Quadro Internacional para Controle do Tabaco

Em maio de 1996, como resposta à pandemia global de tabaco, a 49ª Assembléia Mundial da Saúde requereu ao Diretor-Geral da Organização Mundial da Saúde (OMS) o desenvolvimento de um acordo internacional antitabagismo. Foi incluída como parte desse modelo uma estratégia para encorajar o Estados Membros a progressivamente adotar políticas integrais de controle do tabagismo e a lidar com os aspectos do controle do tabaco que transcende fronteiras nacionais.

Informações sobre o trabalho do acordo antitabagismo da OMS pode ser encontrado no site <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/fctc/en/index.html>

Exposição ambiental à fumaça de cigarros também é uma causa importante de sintomas respiratórios e risco elevado para DPOC, principalmente em se tratando de companheiros e filhos de tabagistas⁴⁹. Exposição à longo prazo em ambiente fechado, combinado com a condição de muitas pessoas vivendo em lares mal ventilados, somam-se no desenvolvimento da carga total da exposição a partículas e aumentam o risco de desenvolver a DPOC⁵⁰. Os esforços para reduzir tabagismo através de iniciativas de saúde pública devem também focalizar no tabagismo passivo para minimizar os riscos para não-fumantes. Companheiros e pais não devem fumar na proximidade imediata do não-fumante ou das crianças, como também não fumar em espaços fechados assim como carros e aposentos mal ventilados que pode expor os outros a riscos elevados.

A primeira exposição à fumaça de cigarros pode começar no útero quando o feto é exposto a metabólitos do sangue pela mãe⁵¹. Campanhas de educação para reduzir os risco *in útero* para as crianças ainda não nascidas é também muito importante como prevenção dos efeitos do tabagismo materno na redução do crescimento pulmonar e na redução das doenças das vias aéreas no começo da vida e posteriormente^{53, 54}. Neonatos e bebês podem também ser expostos passivamente a fumaça de cigarro em seus lares se um membro da família for tabagista. Crianças com menos de 2 anos que são expostos passivamente a fumaça de cigarro aumentam a prevalência de infecções respiratórias, e têm maior risco de desenvolver sintomas respiratórios crônicos no futuro^{53,54}.

Abandono do Hábito de Fumar

O abandono do hábito de fumar é a intervenção individual mais efetiva e com melhor custo-efetividade na redução à exposição a fatores de risco para a DPOC. Parar de fumar pode prevenir ou retardar o desenvolvimento da limitação das vias

aéreas, ou reduzir sua progressão⁵⁵, e pode ter um efeito importante na mortalidade subsequente⁵⁶. Deve-se oferecer a todos os fumantes - inclusive aos que podem estar com risco de DPOC, como também aos que já estão com a doença - um programa de intervenção para abandono do fumo o mais intensivo possível.

As intervenções para cessação do tabagismo são eficientes em ambos os sexos, todas as raças e grupo étnicos e em mulheres grávidas. A idade influi no índice de abandono, com pessoas jovens sendo os menos prováveis de cessar o tabagismo, porém programas para cessação do tabagismo podem ser eficazes em todas as faixas etárias. Dados internacionais sobre o impacto econômico do abandono do fumo são bastante consistentes: *investir recursos em programas de cessação do tabagismo é custo-efetivo em termos de custos médicos e sociais por ano de vida ganho*. Intervenções eficientes incluem reposição de nicotina por adesivo transdérmico, goma de mascar e spray nasal; aconselhamento com médicos e outros profissionais da saúde (com ou sem terapia de reposição da nicotina); programas de auto-ajuda ou de grupo; e programas comunitários de cessação do tabagismo.

Um registro de dados de vários países estimou a mediana do custo social de diversas intervenções para cessação do tabagismo em \$990 a \$13.000 (US) por ano de vida ganho⁵⁷. Programas de cessação do tabagismo com um bom valor são os do UK National Health Service (*o serviço nacional de saúde do Reino Unido*), com custos de £212 a £873 (US \$320 a \$1.400) por ano de vida ganho⁵⁸.

A função dos profissionais de saúde na cessação do tabagismo. Uma estratégia favorável para cessação do tabagismo requer uma abordagem multifacetada, abrangendo políticas públicas, programas de disseminação de informação e educação de saúde utilizando a mídia e escolas⁵⁹. Entretanto, os profissionais de saúde, incluindo os médicos, enfermeiros, dentistas, psicólogos, farmacêuticos e outros, são fundamentais para passar mensagens sobre cessação do tabagismo e intervenções. É muito útil envolver o maior número possível desses indivíduos. Os profissionais de saúde devem encorajar todos os pacientes fumantes a cessar o tabagismo, mesmo aqueles pacientes que procuram atendimento por outras razões e não têm sintomas de DPOC, evidência de limitação do fluxo aéreo ou outras doenças relacionadas ao tabagismo. Um guia para abandono do fumo intitulado *Treating Tobacco Use and Dependence: A Clinical Practice Guideline* (Tratamento do Uso e Dependência do Tabaco: Um Guia de Prática Clínica) foi publicado pelo serviço de saúde pública norte americana – US Public Health Service⁶⁰. As conclusões principais estão resumidas na **Figura 5.2-2**.

O Guia de Serviço Público de Saúde recomenda um programa em cinco etapas como intervenção (**Figura 5.2-3**), que fornece um modelo estratégico útil para auxiliar profissionais de saúde interessados em ajudar seus pacientes a cessar o tabagismo⁶⁰⁻⁶³. As diretrizes enfatizam que a dependência ao tabaco é uma doença crônica (**Figura 5.2-4**) e recomenda aos médicos a reconhecer que a recaída é comum e reflete a natureza crônica da dependência e vício, e não uma falha da parte do médico ou do paciente.

Figura 5.2-2. Relatório do Serviço de Saúde Pública Dos Estados Unidos: Tratamento do Uso e Dependência do Tabaco: Um Guia de Prática Clínica — Descobertas e Recomendações Principais⁸⁰

1. Dependência ao tabaco é uma condição crônica que necessita tratamento repetido até que abstinência permanente ou à longo prazo seja alcançada.
2. Tratamentos eficientes para dependência ao tabaco existem e a todos os usuários de tabaco devem ser oferecidos esses tratamentos.
3. Médicos e sistemas de saúde devem institucionalizar a identificação, documentação e tratamento consistente de cada usuário de tabaco a cada visita.
4. Um breve aconselhamento sobre cessação do tabagismo é eficiente e todo usuário de tabaco deve receber tais conselhos a cada contato com um profissional de saúde.
5. Existe uma forte relação dose-resposta entre a intensidade do aconselhamento da dependência do tabaco e sua eficácia.
6. Três tipos de aconselhamento foram considerados especialmente eficientes: aconselhamento prático, apoio social como parte do tratamento e apoio social fora do tratamento.
7. Cinco farmacoterapias de primeira linha para dependência ao tabaco — bupropiona de liberação lenta, goma de nicotina, inalador de nicotina, spray nasal de nicotina e adesivo de nicotina — são eficazes e pelo menos um desses medicamentos deve ser receitado na ausência de contra-indicações.
8. Tratamentos de dependência ao tabaco são custo-efetivos em relação a outras intervenções médicas e de prevenção de doenças.

A maioria dos indivíduos passa por diversas etapas antes de parar de fumar (**Figura 5.2 -5**)⁵⁹. Muitas vezes é de grande ajuda ao médico avaliar a disposição do paciente em cessar para determinar o curso de ação mais eficaz naquele momento. O médico deve iniciar o tratamento se o paciente estiver pronto para parar. Para um paciente que não está preparado para fazer uma tentativa de cessar o tabagismo, o médico deve fornecer uma intervenção breve para promover a motivação para parar.

Figura 5.2-3 Estratégias Breves para Ajudar o Paciente Disposto a Cessar o Tabagismo
60-63

1. **Pergunte:** Sistematicamente identifique todos os fumantes a cada visita. *Implemente um sistema amplo no consultório que assegure que para CADA paciente, a CADA visita clínica, a situação uso-do-tabaco seja questionada e documentada.*
2. **Aconselhe:** Recomende fortemente a cada fumante que pare. *De uma maneira clara, forte e personalizada, recomende ao o usuário do tabaco a parar.*
3. **Avalie:** Determine a disposição do paciente em fazer uma tentativa de parar. *Pergunte a todo usuário de tabaco se ele ou ela está disposto a fazer uma tentativa de parar nesse momento (ex.: dentro dos próximos 30 dias)*
4. **Assista:** Ajude o paciente a parar. *Ajude o paciente com planos para parar; ajude o paciente a obter apoio social extra ao tratamento; recomende o uso de farmacoterapias aprovadas exceto em circunstâncias especiais; forneça materiais suplementares.*
5. **Esquematize:** Marque visitas de acompanhamento. *Esquematize o contato pessoalmente ou por telefone.*

Figura 5.2-4. Dependência ao Tabaco Como uma Doença Crônica¹⁰

- Para a maioria das pessoas, a dependência ao tabaco resulta em verdadeira dependência à droga comparável à dependência causada por opiáceos, anfetaminas e cocaína.
- A dependência do tabaco é quase sempre um transtorno crônico que requer uma intervenção à longo prazo assim como com os outros transtornos de dependência. A falha em reconhecer a natureza crônica da dependência ao tabaco pode limitar a motivação do médico em tratar o uso de tabaco de um modo consistente à longo prazo.
- Os médicos devem compreender que a dependência ao tabaco é um estado crônico que requer esforço sustentado focalizado no simples aconselhamento, apoio e farmacoterapia apropriados e suporte continuado para ex-fumantes recentes para prevenir recaídas.
- As recaídas são comuns, o que é a natureza da dependência e não uma falha do médico ou do paciente.

Figura 5.2-5. Modelo de Etapas de Mudança



Aconselhamento. O aconselhamento realizado por um médico, ou outro profissional da saúde, eleva de maneira significativa os índices de abandono quando comparados às estratégias tomadas pelo próprio fumante⁶⁴. Mesmo um breve (3 minutos) período de aconselhamento para recomendar o fumante a parar resulta em índices de abandono de 5 – 10%⁶⁵. No mínimo, isso deve ser feito para todo fumante em todas as visitas de atendimento^{65, 66}. Treinamento em como oferecer aconselhamento e apoio para o abandono do fumo deve ser um elemento obrigatório no currículo de profissionais de saúde.

Existe uma forte relação dose-resposta entre a intensidade do aconselhamento e o sucesso da cessação^{18, 19}. Maneiras para intensificar o tratamento incluem aumentar a duração da sessão de tratamento, o número de sessões de tratamento e o número de semanas que o tratamento vai durar. O número de abstinência de 10,9% em 6 meses foi alcançado quando os programas com médicos e feedback estão ligados a sessões de aconselhamento⁶⁷. Com intervenções mais complexas (por exemplo,

ensaios clínicos controlados que abrangem treinamento de habilidades, resolução de problemas e apoio psicossocial) índices de abstinência podem chegar a 20-30%⁶⁸. Em um ensaio clínico multicêntrico controlado, uma combinação de aconselhamento médico, apoio de grupo, treinamento de habilidades e terapia de reposição de nicotina alcançou um índice de abstinência de 35% em 1 ano e 22% em 5 anos⁵⁵.

Tanto o aconselhamento individual quanto o em grupo são eficientes para programas de cessação do tabagismo. Diversos itens do conteúdo de aconselhamento parecem ser especialmente eficazes, incluindo a resolução de problemas, treinamento geral de habilidades e condições de apoio intratamento^{59, 60}. Os assuntos comuns tratados em programas de treinamento de habilidade e resolução de problemas de mais sucesso incluem:

- Reconhecimento de sinais de perigo prováveis de serem associados a riscos de recaídas, assim como estar perto de outros fumantes, estresses psicológicos, estar sob pressão de tempo, se envolver em discussão, beber álcool e estados de humor negativo.
- Melhoramento das habilidades necessárias para lidar com essas situações, assim como aprender a antecipar e administrar ou evitar um estresse em particular.
- Informação básica à respeito do tabagismo e o sucesso na cessação, assim como sobre a natureza e curso da abstinência, a forma de dependência do tabagismo, e o fato de que qualquer retorno para o tabagismo, inclusive apenas um pequeno trago do cigarro, eleva a probabilidade de uma recaída.

Programas sistemáticos para manutenção da cessação do tabagismo devem ser implementados em locais de assistência médica¹⁷.

Farmacoterapia. Existem atualmente diversas farmacoterapias eficientes para o abandono do tabagismo⁵⁹⁻⁶¹, e a farmacoterapia é altamente recomendada quando o aconselhamento não é suficiente para ajudar pacientes a cessar o tabagismo. Uma atenção especial deve ser observada antes de se usar farmacoterapia em certas populações: pessoas com contra-indicação médica, fumantes leves (menos que 10 cigarros por dia) e fumantes grávidas ou adolescentes.

Produtos de reposição da nicotina. Numerosos estudos indicam que a terapia de reposição da nicotina sob qualquer forma (goma de mascar, inalador, spray nasal, adesivo transdérmico, pastilha sublingual) aumenta os índices de abstinência à longo prazo^{60, 69}. A terapia de reposição da nicotina é mais eficiente quando associada ao aconselhamento e à terapia comportamental⁷⁰, embora o adesivo e a goma de mascar de nicotina consistentemente aumentem as taxas de abstinência, independente do nível de intervenções psicossocial ou comportamental adicionais. As contra-indicações médicas ao uso da terapia de reposição de nicotina incluem doença instável das artérias coronarianas, úlceras pépticas instáveis e recente infarto do miocárdio ou derrame⁵⁹. Estudos específicos não apóiam o uso da terapia de reposição da nicotina por mais de 8 semanas, embora alguns pacientes possam requerer o uso por mais tempo para prevenir recaídas e, em alguns estudos, o uso de modalidades múltiplas da terapia de reposição de nicotina mostra ser mais eficaz que apenas um^{60,71}.

Todas as formas de terapia de reposição são significativamente mais eficientes do que placebo. Todos os esforços devem ser feitos para delinear a escolha da terapia de reposição de acordo com a cultura e estilo de vida do indivíduo de modo a melhorar a sua aderência. O adesivo geralmente é preferido à goma de mascar porque requer menos treinamento para o uso efetivo e está associado com menos problemas de aderência. Não há dados disponíveis para ajudar os médicos a delinear um plano para uso de adesivos de nicotina em relação à intensidade do tabagismo. Em todos os casos parece geralmente apropriado iniciar com a dose mais elevada do adesivo.

Para a maioria dos adesivos, que vêm em três doses diferentes, os pacientes devem usar a maior dose durante as quatro primeiras semanas e diminuir progressivamente a doses mais baixas no período de oito semanas. Quando há apenas duas doses disponíveis, a dose maior deve ser usada nas primeiras quatro semanas e a mais baixa nas quatro semanas seguintes.

Ao usar a goma de mascar de nicotina, o paciente precisa ser avisado que a absorção ocorre através da mucosa bucal. Por esse motivo, o paciente deve ser aconselhado a mascar a goma por um certo tempo e depois colocar a goma contra a parede interna da bochecha para permitir que ocorra absorção e prolongue a liberação da nicotina. A mastigação continuada da goma produz liberação da nicotina que é engolida, resultando em pouca absorção através da mucosa bucal e podendo causar náusea. Bebidas ácidas, principalmente o café, sucos e refrigerantes, interferem com a absorção da nicotina. Portanto, o paciente deve ser aconselhado a evitar comer e beber qualquer coisa além de água por 15 minutos antes e durante o ato de mascar a goma. Apesar da goma de nicotina ser um tratamento eficiente na cessação do tabagismo, problemas com aderência, facilidade no uso e aceitação social, como também risco de desenvolver síndrome da articulação temporomandibular e sabor desagradável tem sido observado. Em fumantes altamente dependentes, a goma de mascar de 4 mg é mais eficiente que a de 2 mg⁷².

Outras farmacoterapias. Os antidepressivos bupropiona e nortriptilina têm demonstrado que aumentam a taxa de abstinência à longo prazo^{59,69,74}, mas devem ser sempre usados como um elemento de um programa de intervenção de apoio e não um medicamento único. Embora mais pesquisas devam ser realizadas com esses medicamentos, um ensaio aleatório, controlado com aconselhamento e apoio demonstrou índices de abstinência em um ano de 30% com tratamento isolado de bupropiona de liberação lenta, e 35% com bupropiona de liberação lenta junto com adesivo de nicotina⁷³. A eficácia do fármaco anti-hipertensivo clonidina é limitado pelos efeitos colaterais⁶⁹.

Vareniclina, um agonista parcial do receptor nicotínico acetilcolina que ajuda na cessação do tabagismo, pois alivia os sintomas da retirada da nicotina e reduz as propriedades prazerosas da nicotina, tem demonstrado ser seguro e eficaz⁷⁵⁻⁷⁷.

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

Nos Estados Unidos, tem sido estimado que até 19% de DPOC em fumantes e até 31% de DPOC em não-fumantes pode ser atribuído a poeiras e produtos químicos ocupacionais⁷⁸⁻⁸¹, mas estes números podem ser maior em países onde há mais exposições a partículas, fumos e gases inalados. Tem-se mostrado que muitas ocupações estão associadas com aumento do risco de desenvolver DPOC, principalmente aquelas que envolvem exposições a fumos e poeiras minerais e biológicas. Embora não se conheça quantos indivíduos estão em risco de desenvolver doença respiratória por exposições ocupacionais tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, muitos transtornos respiratórios induzidos de forma ocupacional podem ser reduzidos ou controlados através de uma variedade de estratégias que objetivam reduzir a carga de partículas e gases inalados⁸²⁻⁸⁴:

- Programe, monitore e aplique controle rígido, com mandato legal sobre exposições veiculadas pelo ar no local de trabalho.
- Inicie educação intensiva e continuada a trabalhadores expostos, gerentes industriais, profissionais da saúde, médicos da atenção primária e legisladores.
- Eduque os empregadores, os trabalhadores e aqueles que estabelecem a política sobre como o tabagismo agrava as doenças pulmonares ocupacionais e por que esforços para reduzir o tabagismo onde existe risco são importantes.

A principal ênfase deve ser para prevenção primária, que é melhor alcançada pela eliminação ou redução de exposições a várias substâncias no local de trabalho. As prevenções secundárias são alcançadas através da vigilância e detecção precoce de casos e também são de grande importância. Ambas as abordagens são necessárias para melhorar a situação atual e para reduzir o impacto da doença pulmonar. Embora não se tenha até agora feito pesquisas para demonstrar que possa ocorrer a diminuição no impacto de doença, seria a consequência lógica da adoção de estratégias eficientes para reduzir exposição a irritantes respiratórios e inalantes tóxicos em locais de trabalho.

POLUIÇÃO DO AR INTERNO E EXTERNO

Os indivíduos tem contato com diversos ambientes internos e externos ao longo do dia, onde cada ambiente tem seu próprio conjunto de contaminantes e matérias particuladas inaladas que causam efeitos adversos na função pulmonar⁸⁰.

Embora as poluições do ar interno e do ar externo sejam geralmente consideradas separadamente, o conceito de exposição pessoal total pode ser mais relevante para DPOC. Reduzir o risco de poluição interna e externa é possível e requer uma combinação de planos públicos e passos protetores tomado por pacientes individuais. A redução à exposição à fumaça da combustão de biomassa, principalmente entre as mulheres e crianças, é um objetivo crucial para reduzir a prevalência da DPOC no mundo. Embora se tenha desenvolvido fogões eficientes e não-poluidores, sua adoção tem sido lenta devido a costumes sociais e ao custo.

Regulamentos da Qualidade do Ar

Alcançar uma norma para o nível de qualidade do ar à nível nacional, deveria ser uma alta prioridade; essa meta normalmente requer ação legislativa. Detalhes sobre fixar e manter objetivos para qualidade do ar estão além do alcance desse documento, mas planos públicos para reduzir emissões industriais e de veículos a níveis seguros é uma prioridade urgente para redução do desenvolvimento da DPOC assim como os sintomas, exacerbações e internações hospitalares naqueles com a doença. Compreender os riscos de saúde causados por fontes locais de poluição de ar pode ser difícil e requer conhecimento em saúde comunitária, toxicologia e epidemiologia. Médicos locais poderiam ficar envolvidos pela preocupação com a saúde de seus pacientes ou como defensores do ambiente comunitário.

Passos para Profissionais de Saúde e Pacientes

O profissional de saúde deve considerar em cada paciente os fatores de risco para DPOC incluindo histórico de tabagismo, história familiar, exposições à poluição interna/externa e status socioeconômicos. Alguns passos a se considerar:

Indivíduos com risco de DPOC:

- Pacientes devem ser aconselhados a respeito da natureza e grau de seu risco para DPOC
- Se vários combustíveis sólidos são usados para cozinhar e aquecer, deve ser encorajada uma ventilação adequada.
- Equipamento de proteção respiratório foi desenvolvido para uso em locais de trabalho para minimizar exposição a partículas e gases tóxicos. Sob qualquer circunstância, devem ser feitas tentativas vigorosas para reduzir exposição através da redução de emissões no local de trabalho e melhoramento de medidas de ventilação, invés de simplesmente usar proteção respiratória para reduzir os riscos de poluição do ar ambiental.

- Ventilação e intervenções para satisfazer os padrões de qualidade do ar seguro no local de trabalho oferecem a melhor oportunidade de reduzir a exposição do trabalhador a poluentes atmosféricos conhecidos e reduzir o risco de desenvolver a DPOC, embora até o presente não há pesquisas que quantifiquem esses benefícios.

Pacientes que foram diagnosticados com DPOC:

- Pessoas com DPOC avançada devem conferir avisos públicos sobre a qualidade do ar e estarem cientes que permanecer em casa quando a qualidade do ar estiver ruim pode reduzir seus sintomas.
- O uso da medicação deve seguir as indicações clínicas usuais; planejamentos terapêuticos não devem ser ajustados por causa de ocorrência de um episódio de poluição sem evidência de piora dos sintomas ou da função pulmonar.
- Aqueles que estão em risco elevado devem evitar exercícios vigorosos ao ar livre durante episódios de poluição.
- Limpadores de ar Não tem sido mostrado benefícios à saúde com o uso de equipamentos para limpeza do ar, tanto quando direcionado aos poluentes de origem no ambiente interno como àqueles trazidos com o ar externo.

COMPONENTE 3 : CONDUTA NA DPOC ESTÁVEL

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- A abordagem como um todo na conduta da DPOC estável deve ser individualizada focando os sintomas e para melhorar a qualidade de vida.
- Para pacientes com DPOC, educação em saúde tem um papel importante no cessação do tabagismo (**Evidência A**) e também pode ajudar a melhorar habilidades, capacidade de lidar com a doença e estado de saúde.
- Nenhuma das medicações existentes para DPOC tem podido modificar o declínio da função pulmonar à longo prazo que é o marco dessa doença (**Evidência A**). Portanto, a farmacoterapia para DPOC é usada para diminuir sintomas e/ou complicações.
- Medicamentos broncodilatadores são fundamentais na conduta sintomática da DPOC (**Evidência A**). Eles são dados na base do “quando necessário” ou regularmente para prevenir ou reduzir sintomas e exacerbações.
- Os principais tratamentos broncodilatadores são beta₂-agonistas, anticolinérgicos e metilxantinas usados isoladamente ou em combinação (**Evidência A**).
- O tratamento regular com broncodilatadores de ação prolongada é mais eficiente e conveniente que o tratamento com broncodilatadores de curta-ação (**Evidência A**).
- A adição regular de corticóide inalado ao tratamento broncodilatador é apropriado para pacientes com DPOC sintomáticos com VEF₁ < 50% do previsto (*Estádio III: DPOC Grave e Estádio IV: DPOC Muito Grave*) e repetidas exacerbações (**Evidência A**).
- Tratamento crônico com corticóides sistêmicos deve ser evitado por causa de uma relação risco-benefício desfavorável (**Evidência A**).
- Em pacientes com DPOC vacinas contra a gripe podem reduzir doenças sérias (**Evidência A**). A vacina pneumococo polissacarídea é recomendada para pacientes com DPOC acima de 65 anos e para pacientes abaixo de 65 anos com um VEF₁ < 40% do previsto (**Evidência B**).
- Todos os pacientes se beneficiam de programas de treinamento de exercícios, melhorando em relação à tolerância ao exercício e sintomas de dispnéia e fadiga (**Evidência A**).
- A administração de oxigênio à longo-prazo (> 15 horas por dia) a pacientes com insuficiência respiratória crônica têm mostrado aumentar a sobrevivência (**Evidência A**).

INTRODUÇÃO

A abordagem como um todo da DPOC estável deve ser de modo progressiva e relacionar-se à gravidade da doença e ao estado clínico do paciente. A abordagem decresciva seqüencial do tratamento (step-down) usada no tratamento da asma crônica não se aplica a DPOC, pois a DPOC geralmente é estável e freqüentemente progressiva. A conduta da DPOC envolve vários objetivos (ver *Capítulo 5, Introdução*) que devem ser atingidos com o mínimo de efeitos colaterais. Ela é baseada na avaliação individual da gravidade da doença (**Figura 5.3-1**) e na resposta a diversas terapias.

Figura 5.3-1. Fatores Afetando a Gravidade da DPOC

- Gravidade dos sintomas
- Gravidade da limitação do fluxo aéreo
- Freqüência e gravidade das exacerbações
- Presença de uma ou mais complicações
- Presença de insuficiência respiratória
- Presença de condições de comorbidade
- Nível de saúde em geral
- Numero de medicamentos necessários à conduta da doença

A classificação de gravidade na DPOC estável abrange uma avaliação individualizada da gravidade da doença e a resposta terapêutica na estratégia do tratamento. A gravidade da limitação do fluxo aéreo (**Figura 1-2**) fornece um guia geral para o uso de alguns tratamentos, mas a escolha da terapia é determinada predominantemente pelos sintomas do paciente e apresentação clínica. O tratamento também depende do nível de instrução do paciente e disposição em utilizar a conduta recomendada, das condições culturais e locais e da disponibilidade dos medicamentos.

EDUCAÇÃO

Embora a educação do paciente geralmente seja considerada um componente essencial dos cuidados à qualquer doença crônica, o papel da educação na DPOC tem sido pouco estudado. A avaliação do valor da educação na DPOC pode ser difícil por causa da duração relativamente longa que se requer para alcançar melhoras nas medidas objetivas de função pulmonar.

Os estudos que têm sido feitos indicam que a educação do paciente por si só não melhora o desempenho do exercício ou função pulmonar⁸⁵⁻⁸⁸ (**Evidencia B**), mas pode ajudar a melhorar habilidades, capacidade de lidar com a doença e nível de saúde⁸⁸. Esses desfechos não são avaliados tradicionalmente em ensaios clínicos, mas podem ser muito importantes na DPOC quando até as intervenções farmacológicas geralmente apresentam apenas um pequeno benefício em termos de função pulmonar.

A educação do paciente à respeito da cessação do tabagismo tem grande capacidade de influenciar a historia natural da DPOC. Avaliação do componente cessação do tabagismo em estudo multicêntrico de longo prazo indica que se recursos e tempo eficientes são dedicados ao abandono do tabagismo, uma taxa de 25% de abandono pode ser mantida a longo⁵⁵ (**Evidencia A**). A educação também melhora a resposta a exacerbações^{90, 91} (**Evidência B**). Discussões sobre o prognóstico de final-de-vida podem levar à compreensão das diretrizes e decisões terapêuticas eficientes no final de vida⁹² (**Evidência B**).

O ideal seria que mensagens educacionais fossem incluídas em todos os aspectos dos cuidados da DPOC e que pode ocorrer em vários locais: consultas com os médicos ou profissionais de saúde, assistência domiciliar, programas de longo alcance ou programas integrais de reabilitação pulmonar.

Metas e Estratégias Educacionais

É vital para os pacientes com DPOC compreender a natureza de sua doença, os fatores de risco para sua progressão, seu papel, e a função dos profissionais de saúde para se alcançar ótimos resultados e desfechos de saúde. A educação deve ser delineada às necessidades e ambiente de cada paciente, interativa, direcionada a melhorar a qualidade de vida, fácil de seguir e apropriada às habilidades intelectuais e sociais do paciente e dos que cuidam dele.

No tratamento da DPOC, uma comunicação aberta entre o paciente e seu médico é essencial. Além de ser empático, atencioso e comunicativo, os profissionais de saúde devem prestar atenção aos temores e ansiedades de seus pacientes, focalizar em objetivos educacionais, delinear os planos de tratamento para cada paciente, antecipar os efeitos do declínio funcional e otimizar as habilidades práticas dos pacientes.

Várias estratégias educacionais específicas têm melhorado a adesão do paciente aos planos de medicamento e conduta. Na DPOC, adesão não se refere apenas ao fato do paciente tomar seu medicamento corretamente. Ela abrange também uma série de tratamentos não-farmacológicos, ex.: manter um programa de exercícios após reabilitação pulmonar, tentar e manter a cessação do tabagismo e usar adequadamente aparelhos como nebulizadores, espaçadores e concentradores de oxigênio.

Componentes de um Programa de Educação

Os tópicos que parecem mais apropriados a um programa de educação incluem: cessação do tabagismo; informação básica sobre DPOC e a fisiopatologia da doença; abordagem geral da terapia e aspectos específicos de tratamento médico; habilidades no auto manejo da doença; estratégias para ajudar a minimizar a dispnéia; conselhos sobre quando procurar ajuda; auto manejo e tomadas de decisão durante exacerbações; e questões sobre final-de-vida (**Figura 5.3-2**). A educação deve fazer parte de consultas com profissionais da saúde começando no momento da primeira avaliação do paciente com DPOC e continuando com cada visita de acompanhamento. O conteúdo e intensidades dessas mensagens educacionais devem variar dependendo da gravidade da doença do paciente. Na prática, um paciente frequentemente faz uma série de perguntas ao médico (**Figura 5.3-3**). É importante responder essas perguntas de forma completa e clara, pois isso pode ajudar a tornar o tratamento mais eficiente.

Figura 5.3-2. Tópicos para Educação do Paciente

Para todos os pacientes:

- Informação e conselho sobre redução dos fatores de risco

Estádio I: DPOC Leve à Estádio III: DPOC Grave. Tópico acima, mais:

- Informações sobre a natureza da DPOC
- Instruções sobre como usar os inaladores e outros tratamentos
- Reconhecimento e tratamento de exacerbações
- Estratégias para minimizar dispnéia.

Estádio IV: DPOC Muito Grave. Tópicos acima, mais:

- Informações sobre complicações
- Informações sobre tratamentos com oxigênio
- Aconselhamento e decisões sobre final-de-vida.

Figura 5.3-3. Exemplos de Perguntas de Pacientes

- *O que é DPOC?*
- *O que causa a DPOC?*
- *Como isso vai me afetar?*
- *Ela pode ser tratada?*
- *O que acontece se minha doença piorar?*
- *O que acontece se eu tiver que ser internado?*
- *Como vou saber quando preciso de oxigênio em casa?*
- *E se eu não quiser ser internado na terapia intensiva para receber respiração artificial?*

Respostas a essas perguntas podem ser desenvolvidas a partir desse documento e vão depender das condições locais. Em todos os casos, é importante que as respostas sejam claras e com uso de termos que o paciente compreenda.

Existem muitos tipos diferentes de programas educacionais, variando de uma simples distribuição de material impresso, a sessões de ensino delineadas para transmitir informação sobre a DPOC, a reuniões desenvolvidas para treinar pacientes em habilidades específicas (ex.: auto-manejo). Em geral, abordagens de problemas médicos para o tratamento de cada caso têm sido um pouco decepcionante⁹³. Entretanto, pacientes com DPOC que frequentaram um programa integral de educação no Canadá tiveram menos exacerbações e internações, e usaram menos recursos de assistência de saúde. Esses resultados animadores requerem repetição em outros sistemas de assistência médica e grupos de pacientes.

Embora material impresso possa ser útil em conjunto com outras mensagens educacionais, a disseminação passiva de material impresso isolada não melhora as habilidades ou desfechos de saúde. A educação é mais eficaz quando é interativa e conduzida em pequenas reuniões⁸⁸ (**Evidência B**) delineadas para melhorar tanto o conhecimento como as habilidades. Abordagens comportamentais como as terapias cognitivas e modificações comportamentais levam a habilidades de auto-manejo mais eficientes e à manutenção dos programas de exercícios.

Custo Efetividade dos Programas de Educação para Pacientes DPOC

O custo efetividade dos programas de educação para pacientes com DPOC é altamente dependente de fatores locais que influenciam o custo do acesso aos serviços médicos e isso varia muito de um país para o outro. Em uma análise de custo-benefício da educação dada à pacientes internados com DPOC⁹⁵, um pacote de informações resultou em aumento de conhecimento da DPOC e redução do uso de serviços de saúde, incluindo a redução de readmissões hospitalares e consultas médicas. O pacote de educação incluía o treinamento dos pacientes para ampliar seus conhecimentos da DPOC, uso dos medicamentos, precaução para exacerbação e técnicas de monitoramento do pico do fluxo. Entretanto, esse estudo foi realizado em um grupo heterogêneo de pacientes – 65% eram tabagistas e 88% foram julgados como tendo componente asmático em sua doença – e esses achados podem não ser verdadeiros para uma população de DPOC “puro”. Numa pesquisa com pacientes com DPOC leve à moderada numa clínica de cuidados ambulatoriais, educação para pacientes contendo uma sessão de 4 horas seguida de sessões de uma a duas horas com uma enfermeira e fisioterapeuta melhorou o resultado dos pacientes e reduziu os custos em um acompanhamento de 12 meses⁹⁶.

Embora um estilo de vida saudável seja importante, e deve ser encorajado, pesquisas adicionais são necessárias para identificar componentes específicos de programas de auto-manejo que sejam eficazes⁹⁷.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Resumo dos Medicamentos

A terapêutica farmacológica é usada para prevenir e controlar os sintomas, reduzir a frequência e gravidade de exacerbações, melhorar o nível de saúde e melhorar a tolerância ao exercício. Nenhum dos medicamentos existentes para DPOC foi capaz de influenciar o declínio à longo prazo da função pulmonar, que é o marco desta doença^{55, 98-100} (**Evidência A**). Entretanto, isso não deve inibir esforços em se usar medicações para controlar os sintomas. Como a DPOC é geralmente progressiva, as recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC refletem os seguintes princípios gerais:

- O tratamento tende a ser cumulativo com mais medicamentos sendo necessários à medida que a doença se agrava.
- Tratamentos regulares precisam ser mantidos nas mesmas condições por longos períodos de tempo a não ser quando efeitos colaterais significantes ocorram ou a doença piore.
- A resposta ao tratamento e os efeitos colaterais são diferentes em cada indivíduo. Monitoramento cuidadoso se faz necessário ao longo de um período apropriado para assegurar que um objetivo específico da introdução de uma terapia tenha sido alcançado sem um custo inaceitável para o paciente. O efeito da terapêutica na DPOC com broncodilatador e corticóides inalados¹⁰¹ pode ocorrer mais cedo do que se pensava, embora no presente, não haja maneira eficiente de prever se um tratamento vai ou não reduzir exacerbações.

As medicações são apresentadas na ordem em que normalmente seriam introduzidas no tratamento do paciente, baseada no nível de gravidade da doença e sintomas clínicos. Entretanto, cada plano de tratamento precisa ser específico ao paciente pois a relação entre a gravidade dos sintomas e a gravidade da limitação do fluxo aéreo é influenciada por outros fatores, como a frequência e gravidade das exacerbações, a presença de uma ou mais complicações, a presença de insuficiência respiratória, comorbidades (doença cardiovascular, transtornos do sono, etc.) e o nível geral da saúde.

As classes de medicamentos comumente usadas na DPOC são mostradas na Figura 5.3-4. A escolha dentro de cada classe depende da disponibilidade do medicamento e da resposta do paciente.

Figura 5.3-4 Formulações dos Fármacos Comumente Usados na DPOC

Fármaco	Inalador	Solução para Nebulizador (mg/ml)	Oral	Frascos para injeção (mg)	Duração da ação (horas)
β_2 agonistas					
Curta Ação					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	0,05% (xarope)		4-6
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5mg (pílula) xarope 0,024%	0,1, 0,5	4-6
Terbutalino	400, 500 (DPI)	-	2, 4, 5 (pílula)	0,2, 0,25	4-6
Longa Ação					
Formoterol	4,5 -12 (MDI & DPI)				12+
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12+
Anticolinérgicos					
Curta Ação					
Brometo de ipratrópio	20, 40 (MDI)	0,25 – 0,5			6-8
Brometo de oxitrópio	100 (MDI)	1,5			7-9
Longa Ação					
Tiotrópio	18 (DPI)				24+
Combinação de β_2-agonistas de curta-ação mais anticolinérgico em um inalado					
Fenoterol/Ipratrópio	200/80 (MDI)	1,25 / 0,5			6-8
Salbutamol/Ipratrópio	75/15 (MDI)	0,75 / 4,5			6-8
Metilxantinas					
Aminofilina			200-600 mg (pílula)	240 mg	Variável, até 24
Teofilina			100-600 mg (pílula)		Variável, até 24
Corticóides inalados					
Beclometasona	50-400 (MDI & DPI)	0,2 – 0,4			
Budesonida	100,200,400 (DPI)	0,2, 0,25, 0,5			
Fluticasona	50-500 (MDI & DPI)				
Triamcinolona	100 (MDI)	40		40	
Combinação de β_2-agonistas e longa ação mais corticóide em um inalador					
Formoterol/Budesonida	4,5/160, 9/320 (DPI)				
Salmeterol/Fluticasona	50/100, 250, 500 (DPI) 25 /50, 125, 250 (MDI)				
Corticóides sistêmicos					
Prednisona			5-60 mg (Pílula)		
Metil-prednisolona			4, 8, 16 mg (Pílula)		

Broncodilatadores

Broncodilatadores são medicamentos que aumentam o VEF1 ou modificam outras variáveis espirométricas, geralmente por ação no tônus da musculatura das vias aéreas¹⁰², uma vez que a melhora do fluxo expiratório reflete o alargamento das vias aéreas e não mudanças na retração elástica pulmonar. Estas drogas melhoram o esvaziamento dos pulmões, tendem a reduzir a hiperinsuflação dinâmica no repouso e durante o exercício¹⁰³ e melhoram o desempenho ao exercício. A extensão dessas mudanças, especialmente na doença mais avançada, não é facilmente previsível pela melhora do VEF1^{104,105}. Broncodilatação contínua com fármacos que atuam primariamente no músculo liso das vias aéreas não modifica o declínio da função no *Estádio I: DPOC Leve* ou, por inferência, o prognóstico da doença⁶(**Evidência B**).

Medicamentos broncodilatadores são fundamentais no manejo dos sintomas da DPOC¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ (**Evidência A**) (**Figura 5.3-5**). Eles são ministrados em forma de demanda para alívio de sintomas persistentes ou sua piora, ou continuamente para prevenir ou reduzir sintomas. Os efeitos colaterais da terapia broncodilatadora são farmacologicamente previsíveis e dose dependentes. Os efeitos adversos são menos prováveis de ocorrer e se resolvem mais rapidamente com a suspensão do tratamento e quando se usa a via inalatória em relação à via oral. Entretanto, pacientes com DPOC tendem a ser mais velhos que os pacientes com asma e mais susceptíveis a ter comorbidades, de maneira que seu risco de desenvolver efeitos colaterais é maior.

Quando o tratamento é dado por via inalatória, é essencial a atenção à liberação efetiva do fármaco e ao treinamento da técnica de inalação. A escolha do dispositivo inalatório vai depender da disponibilidade, do custo, do médico e da compreensão e habilidade do paciente. Pacientes com DPOC podem ter mais dificuldades de coordenação eficiente e achar mais difícil usar um simples inalador dosimetrado (MDI) do que voluntários saudáveis ou jovens asmáticos. É essencial que se assegure que a técnica do inalador esteja correta e que seja revista a cada visita.

Aparelhos ativados pela respiração ou espaçadores estão disponíveis para a maioria das formulações. Inaladores de pó seco (DPI) podem ser mais convenientes e possivelmente permitem uma melhor deposição do medicamento, embora isso ainda não tenha sido estabelecido na DPOC. Em geral, a deposição das partículas tenderá a ser mais central em consequência da limitação fixa do fluxo aéreo e o menor fluxo inspiratório na DPOC^{110, 111}. Nebulizadores de medicação em orna de soluções não são recomendados no tratamento regular porque são mais caros e requerem manutenção apropriada¹¹².

Figura 5.3-5 Broncodilatadores na DPOC Estável

- Medicamentos broncodilatadores são fundamentais para o tratamento de sintomas na DPOC.
- Terapia inalada é preferida.
- A escolha entre β_2 -agonista, anticolinérgico, teofilina ou terapia combinada depende da disponibilidade e da resposta individual do paciente em termos de alívio sintomático e efeitos colaterais.
- Broncodilatadores são prescritos de demanda ou continuamente para prevenir ou reduzir sintomas.
- Broncodilatadores inalados de longa ação são mais eficientes e convenientes.
- Combinar broncodilatadores pode melhorar a eficácia e diminuir o risco de efeitos colaterais quando comparado ao aumento da dose de um único broncodilatador.

As curvas dose-resposta usando o VEF1 como desfecho são relativamente achatadas com todas as classes de broncodilatadores¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. A toxicidade também é dose-relacionada. O aumento da dose de um β_2 -agonista ou de um anticolinérgico, especialmente quando dado como soluções por um nebulizador, parece trazer benefícios subjetivos em episódios agudos¹¹³ (**Evidência B**), mas não é necessariamente de grande ajuda na doença estável¹¹⁴(**Evidência C**).

Tem sido demonstrado que todas as categorias de broncodilatadores aumentam a capacidade de exercício na DPOC, sem necessariamente produzir mudanças significantes no

VEF1¹¹⁵⁻¹¹⁸ (**Evidência A**). Tratamento regular com broncodilatadores de longa ação é mais eficiente e conveniente que tratamentos com broncodilatadores de curta-ação¹¹⁹⁻¹²² (**Evidência A**).

O uso regular de um β_2 -agonista de longa ação ou de um anticolinérgico de curta ou longa ação melhora o estado de saúde¹¹⁵⁻¹²¹. O tratamento com anticolinérgico inalado de longa ação reduz o número de exacerbações na DPOC¹²³ e melhora a eficiência da reabilitação pulmonar¹²⁴. A teofilina é eficiente na DPOC, mas devido à sua potencial toxicidade deve se dar preferência a broncodilatadores inalados quando disponíveis. Todos os estudos que demonstraram eficácia da teofilina na DPOC foram realizados com formulações de liberação-lenta.

β -agonistas. A ação principal do β_2 -agonista é de relaxar o músculo liso das vias aéreas por estímulo dos receptores β_2 -adrenérgicos, o que aumenta o AMP cíclico e produz antagonismo funcional à broncoconstrição. A terapia por via oral tem início de ação mais lenta e mais efeitos colaterais que o tratamento inalado¹²⁵ (**Evidência A**).

Os β_2 -agonistas inalados têm um início relativamente rápido em relação ao efeito broncodilatador embora este seja provavelmente mais lento na DPOC do que na asma. O efeito broncodilatador do β_2 -agonista de curta-ação geralmente desaparece dentro de 4 a 6 horas^{126, 127} (**Evidência A**). Para uso em dose-única, de demanda, na DPOC, parece não haver vantagens em usar levalbuterol em relação à broncodilatadores inalados convencionais¹²⁸. Os β_2 -agonistas inalados de longa ação, tais como salmeterol e formoterol, têm uma duração de efeito de 12 horas ou mais sem perda de eficácia durante a noite ou com uso regular em pacientes com DPOC¹²⁹⁻¹³¹ (**Evidência A**).

Efeitos adversos. Estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos pode produzir taquicardia sinusal em repouso e tem o potencial de precipitar distúrbios do ritmo cardíaco em pacientes muito susceptíveis, embora este pareça ser um evento bastante raro com terapia inalada. Tremor somático exagerado é incômodo em alguns pacientes mais velhos tratados com doses mais altas de β_2 -agonistas, qualquer que seja a via de administração, e isto limita a dose que pode ser tolerada. Embora hipocalcemia possa ocorrer, especialmente quando o tratamento é combinado com diuréticos tiazídicos¹³³, e o consumo de oxigênio possa aumentar em condições de repouso¹³⁴, estes efeitos metabólicos mostram taquifilaxia, o que não ocorre com o efeito broncodilatador. Discreta redução da PaO₂ ocorre após administração de β_2 -agonistas tanto de curta quanto de longa ação¹³⁵, mas o significado clínico destas alterações é duvidoso. Apesar das preocupações surgidas alguns anos atrás, estudos detalhados posteriores não encontraram associação entre o uso de β_2 -agonistas e uma perda acelerada da função pulmonar ou aumento da mortalidade na DPOC.

Anticolinérgicos. O efeito mais importante dos medicamentos anticolinérgicos como o brometo de ipratrópio, oxitrópio e tiotrópio, em pacientes com DPOC, parece ser o bloqueio do efeito da acetilcolina nos receptores M3. Fármacos atuais de curta duração também bloqueiam receptores M2 e modificam a transmissão na junção pré-gangliônica, embora esses efeitos pareçam ser menos importantes na DPOC¹³⁶. O anticolinérgico de longa-duração tiotrópio tem uma seletividade farmacocinética para os receptores M3 e M1¹³⁷. O efeito broncodilatador dos anticolinérgicos inalados de curta-duração é mais duradouro que o dos β_2 -agonistas de curta-duração, com algum efeito broncodilatador geralmente aparente até 8 horas após a administração¹²⁶ (**Evidência A**). O tiotrópio tem duração de ação de mais de 24 horas^{119, 138, 139} (**Evidência A**).

Efeitos adversos. As drogas anticolinérgicas são pouco absorvidas o que limita os efeitos sistêmicos desconfortáveis observados com a atropina. Uso extensivo dessa classe de agentes inalados em um amplo espectro de doses e situações clínicas têm mostrado que elas são seguras. O efeito colateral principal é secura na boca. Vinte e um dias de tiotrópio inalado, 18 μ g/dia em pó seco, não retarda o *clearance* de muco¹⁴⁰. Embora sintomas prostáticos tenham sido ocasionalmente relatados, não há dados para provar um relacionamento causal. Um sabor acre e metálico é relatado por alguns pacientes em uso de ipratrópio. Um pequeno aumento em eventos cardiovasculares inesperados em pacientes com DPOC tratados regularmente com brometo de ipratrópio foi relatado e requer futura investigação¹⁴¹.

O uso de soluções para nebulizadores com máscara facial foi relacionado à precipitação de glaucoma agudo, provavelmente por um efeito direto da solução nos olhos. O *clearance* mucociliar não é afetado por estas drogas, e a frequência de infecções respiratórias não aumenta.

Metilxantinas. Permanecem controversas sobre os efeitos exatos dos derivados de xantina. Eles podem agir como inibidores não-seletivos da fosfodiesterase, mas também tem sido relatado ter uma gama de ações não broncodilatadoras, de utilidade controversa¹⁴²⁻¹⁴⁶. Não há dados sobre a duração da ação em DPOC tanto das preparações de xantinas convencionais quanto de liberação lenta. Mudanças na função muscular inspiratória foram relatadas em pacientes tratados com teofilina¹⁴², mas se isto reflete mudanças nos volumes pulmonares dinâmicos ou é um efeito primário no músculo, não está claro (**Evidência B**). Todos os estudos sobre a eficácia da teofilina na DPOC foram realizados com preparações de liberação lenta. A teofilina é eficiente na DPOC, mas, devido a sua potencial toxicidade, broncodilatadores inalados são preferidos quando disponíveis.

Efeitos adversos. A toxicidade é dose-relacionada, um problema particular dos derivados da xantina porque sua janela terapêutica é estreita e a maior parte de seu benefício só ocorre em doses próximas aos níveis tóxicos^{144,145} (**Evidência A**). Metilxantinas são inibidores não específicos de todas as subclasses da enzima fosfodiesterase, o que explica seu amplo perfil de efeitos tóxicos. Problemas incluem o desencadeamento de arritmias atriais e ventriculares (que podem ser fatais) e convulsões do tipo grande mal (que podem ocorrer independentemente de história prévia de epilepsia). Efeitos colaterais mais comuns e menos dramáticos incluem cefaléia, insônia, náusea e azia, que podem ocorrer dentro da janela terapêutica de teofilina sérica. Diferente das outras classes de broncodilatadores, os derivados de xantina podem envolver o risco de *overdose* (intencional ou acidental).

A teofilina, a metilxantina mais comumente usada, é metabolizada por oxidases de função mista do citocromo P450. O *clearance* da droga diminui com a idade. Muitas outras drogas e variáveis fisiológicas modificam o metabolismo da teofilina; algumas das interações potencialmente importantes são mostradas na **Figura 5.3-6**.

Figura 5.3-6. Drogas e Variáveis Fisiológicas que Afetam o Metabolismo da Teofilina na DPOC

Aumento

- Tabagismo
- Drogas anticonvulsivantes
- Rifampicina
- Álcool

Diminuição

- Idade avançada
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 6,0 \text{ kPa}$, 45 mmHg)
- Acidose respiratória
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Cirrose hepática
- Eritromicina
- Antibióticos do grupo das quinolonas
- Cimetidina (não ranitidina)
- Infecção viral
- Remédios herbários (St. John's Wort)

Terapia broncodilatadora combinada. Combinar broncodilatadores com mecanismos e durações de ação diferentes pode aumentar o grau de broncodilatação com efeitos colaterais equivalentes ou menores. Por exemplo, uma associação de β_2 -agonistas de curta-duração e um anticolinérgico produzem melhoras maiores e mais sustentadas de VEF1 que qualquer dos dois fármacos em separado e sem evidência de taquifilaxia num período de 90 dias de tratamento^{126, 147, 148} (**Evidência A**).

A combinação de um β_2 -agonista, um anticolinérgico, e/ou teofilina pode produzir melhoras adicionais na função pulmonar^{126, 146-151} e do estado de saúde^{126, 152}. Aumentar o número de drogas geralmente aumenta o custo e um benefício equivalente pode ocorrer aumentando-se a dose do broncodilatador isolado desde que efeitos colaterais não sejam um fator limitante. Avaliações detalhadas dessa abordagem não foram realizadas.

Corticóides

Os efeitos dos corticóides oral e inalado na DPOC são bem menos dramáticos que na asma, e sua indicação no manejo da DPOC estável é limitada a indicações específicas. O uso de corticóides para o tratamento de exacerbações agudas está descrito no *Componente 4: Conduta nas Exacerbações*.

Corticóide oral: curto-prazo. Várias das diretrizes de DPOC existentes recomendam o uso de corticóide oral em um curto período (duas semanas) para identificar pacientes que possam se beneficiar de tratamentos de longo-prazo com corticóides oral ou inalado. Essa recomendação está baseada na evidência¹⁵³ que efeitos de curto-prazo predizem efeitos de longo-prazo do corticóide oral na VEF1, e em que pacientes asmáticos com limitação do fluxo aéreo podem não responder agudamente a um broncodilatador inalado, mas mostram broncodilatação significativa após um curto período de administração de corticóides orais.

Há evidências crescentes, contudo, que a resposta de curto prazo a corticóides orais é um pobre preditor da resposta de longo-prazo a corticóides inalados na DPOC^{38, 100}. Por essa razão, parece haver evidência insuficiente para recomendar um prova terapêutica com corticóides orais em pacientes no *Estádio II: DPOC Moderada, Estádio III: DPOC Grave* ou *Estádio IV: DPOC Muito Grave* e baixa resposta a um broncodilatador inalado.

Corticóides orais: longo-prazo. Dois estudos retrospectivos^{154, 155} analisaram os efeitos a longo-prazo do tratamento com corticóides orais sobre o VEF1 em populações de pacientes com DPOC moderado a muito grave. A natureza retrospectiva destes estudos, a ausência de verdadeiros grupos controle e a definição imprecisa de DPOC são razões para uma interpretação cautelosa dos dados e conclusões.

Um efeito colateral do tratamento de longo-prazo com corticóides sistêmicos é miopatia esteróide¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, que contribui para fraqueza muscular, funcionalidade diminuída e insuficiência respiratória em pacientes com DPOC avançada. Tendo em vista a reconhecida toxicidade do tratamento de longo-prazo com corticóides orais, estudos prospectivos dos efeitos de longo-prazo desses fármacos na DPOC são limitados^{159, 160}. Portanto, baseado na falta de evidência do benefício e na grande quantidade de evidência dos efeitos colaterais, o tratamento de longo-prazo com corticóide oral não é recomendado na DPOC (**Evidência A**)

Corticóides inalados. Tratamento regular com corticóides inalados não modifica o declínio a longo-prazo do VEF1 em pacientes com DPOC^{98-100, 161}. Entretanto, o tratamento regular com corticóides inalados é apropriado para pacientes sintomáticos com VEF1 < 50% do previsto (*Estádio III: DPOC Grave* e *Estádio IV: DPOC Muito Grave*) e exacerbações repetidas (por exemplo, 3 nos últimos 3 anos)¹⁶²⁻¹⁶⁵ (**Evidência A**). Esse tratamento mostrou reduzir a frequência de exacerbações e assim melhorar o estado de saúde¹⁴⁰ (**Evidência A**), e a retirada do tratamento com corticóides inalados pode levar a exacerbações em alguns pacientes¹⁶⁶. A re-análise de dados reunidos de diversos estudos mais longos sobre corticóides inalados na DPOC sugere que esse tratamento reduz a mortalidade de qualquer causa¹⁶⁷, mas essa conclusão requer confirmação em estudos prospectivos antes de se promover uma mudança nas recomendações atuais de tratamento. Um corticóide inalado combinado com um β_2 -agonista de longa-ação é mais eficiente que qualquer dos componentes isolados^{162, 164, 165, 168, 169} (**Evidência A**).

A relação dose-resposta e a segurança dos corticóides inalados a longo-prazo na DPOC não são conhecidas. Apenas doses moderadas a altas têm sido usadas em ensaios clínicos de longo-prazo. Dois estudos mostraram um aumento na incidência no aparecimento de manchas avermelhadas na pele em uma pequena porcentagem dos pacientes com DPOC^{98, 100}. Um estudo

de longo-prazo não registrou efeito da budesonida na densidade óssea e incidência de fraturas^{98, 170}, enquanto outro estudo mostrou que tratamento com triamcinolona estava associado a uma diminuição da densidade óssea¹⁶¹. A eficácia e efeitos colaterais dos corticóides inalados na asma são dependentes da dose e tipo de corticóide¹⁷¹. Este padrão também pode ser esperado na DPOC e precisa de documentação nessa população de pacientes. Tratamento com corticóides inalados pode ser recomendado para pacientes com DPOC mais avançada e exacerbações repetidas.

Terapia Farmacológica por Gravidade da Doença

A **Figura 5.3-7** fornece um resumo do tratamento recomendado a cada estágio da DPOC. Para pacientes com poucos sintomas ou sintomas intermitentes (*Estádio I: DPOC Leve*), uso de broncodilatador inalado de curta-duração quando necessário para controlar a dispnéia é suficiente. Se broncodilatadores inalados não estão disponíveis, tratamento regular com teofilina de liberação-lenta deve ser considerado.

Em pacientes com *Estádio II: DPOC Moderada* a *Estádio IV: DPOC Muito Grave* cuja dispnéia durante atividades diárias não é aliviada apesar do tratamento com broncodilatadores de curta-duração de demanda, é recomendado acrescentar tratamento regular com um broncodilatador inalado de longa-duração (**Evidência A**). Não há evidências suficientes para favorecer um broncodilatador de longa-duração em relação a outros. Para pacientes em tratamento regular com broncodilatadores de longa-duração que necessitem controle sintomático adicional, acrescentar teofilina pode produzir benefícios adicionais (**Evidência B**).

Pacientes com *Estádio II: DPOC Moderada* a *Estádio IV: DPOC Muito Grave* que estão em terapia regular com broncodilatador de curta ou longa-ação podem também usar um broncodilatador de curta-duração de demanda.

Figura 5.3-7. Terapia em Cada Estádio da DPOC*			
I: Leve	II: Moderada	III: Grave	IV: Muito Grave
<ul style="list-style-type: none"> • VEF1/CVF < 0,70 • VEF₁ ≥ 80% do previsto 	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1/CVF < 0,70 • 50% ≤ VEF₁ < 80% do previsto 	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1/CVF < 0,70 • 30% ≤ VEF1 < 50% do previsto 	<ul style="list-style-type: none"> • VEF1/CVF < 0,70 • VEF1 < 30% do previsto ou VEF1 < 50% do previsto mais insuficiência respiratória crônica
Redução ativa dos fatores de risco: vacina contra gripe			
Acrescentar broncodilatador de curta-ação (quando-necessário)			
Acrescentar tratamento regular com um ou mais broncodilatadores de longa-duração (quando necessário); Acrescentar reabilitação			
Acrescentar corticóide inalado se exacerbações repetidas			Acrescentar oxigênio de longo-prazo se insuficiência respiratória.
			Considerar tratamento cirúrgico.

* VEF1 pós-broncodilatador é recomendado para o diagnóstico e avaliação da gravidade da DPOC.

Alguns pacientes podem necessitar tratamento regular com broncodilatadores em altas doses por nebulizadores, especialmente se eles obtiveram benefícios subjetivos deste tratamento durante uma exacerbação. Faltam evidências científicas claras para esta abordagem, mas uma opção sugerida é examinar a melhora do pico do fluxo expiratório médio diário medido durante duas semanas de tratamento em casa e continuar com medicação por nebulizador em caso de mudança significativa¹¹². Em geral, o tratamento com nebulizador para um paciente estável não é apropriado a não ser que tenha se mostrado melhor do que a terapia com doses convencionais.

Em pacientes com VEF1 pós-broncodilatador < 50% do previsto (*Estádio III: DPOC Grave* a *Estádio IV: DPOC Muito Grave*) e história de exacerbações repetidas (por exemplo, 3 nos últimos 3

anos), tratamento regular com corticóide reduz a frequência de exacerbações e melhora o estado de saúde. Nestes pacientes, tratamento regular com um corticóide inalado deve ser acrescentado ao broncodilatador inalado de longa-duração. Tratamento crônico com corticóide oral deve ser evitado.

Outros Tratamentos Farmacológicos

Vacinas. Vacinas contra gripe podem reduzir em 50% doenças graves¹⁷² e morte em pacientes com DPOC^{173,174} (**Evidência A**). Vacinas contendo vírus morto ou vivo inativo são recomendadas¹⁷⁵, pois são mais eficientes em pacientes idosos com DPOC¹⁷⁶. As cepas são ajustadas anualmente para uma eficiência apropriada e devem ser administradas anualmente¹⁷⁷. A vacina pneumocócica polissacarídica é recomendada para pacientes com DPOC a partir dos 65 anos^{178,179}. Além disso, foi demonstrado que esta vacina reduz a incidência de pneumonia adquirida na comunidade em pacientes com DPOC com idade inferior a 65 anos com um VEF1 < 40% do previsto¹⁸⁰ (**Evidência B**).

Terapia do reposição de alfa-1 antitripsina. Pacientes jovens com grave deficiência hereditária de alfa-1 antitripsina e enfisema estabelecido podem ser candidatos à reposição de alfa-1 antitripsina. Entretanto, esta terapia é muito cara, não está disponível na maioria dos países e não é recomendada a pacientes com DPOC não relacionado à deficiência de alfa-1 antitripsina (**Evidência C**).

Antibióticos. Foi demonstrado que o uso profilático e continuado de antibióticos não tem efeito sobre a frequência de exacerbações na DPOC¹⁸¹⁻¹⁸³ e uma pesquisa que examinou a eficácia da quimioprofilaxia no inverno ao longo de 5 anos, concluiu que não havia benefício¹⁸⁴. Não há evidências atuais que o uso de antibióticos seja útil a não ser para tratar exacerbações infecciosas da DPOC e outras infecções bacterianas^{185,186} (**Evidência A**).

Agentes mucolíticos (mucocinéticos, mucoreguladores) (ambroxol, erdoesteina, carbocisteína, glicerol iodado). O uso regular de mucolíticos na DPOC tem sido avaliado em algumas pesquisas de longo-prazo com resultados controversos¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Embora alguns pacientes com expectoração viscosa possam se beneficiar dos mucolíticos^{190, 191}, os benefícios como um todo parecem ser muito pequenos e o uso em larga escala destes agentes não pode ser recomendado no momento (**Evidência D**).

Agentes antioxidantes. Tem sido relatado em pesquisas com pequenas amostras que os antioxidantes, em particular a N-acetilcisteína, reduzem a frequência de exacerbações, levando à especulação que estes medicamentos podem ter um papel no tratamento de pacientes com exacerbações recorrentes¹⁹²⁻¹⁹⁵ (**Evidência B**). Entretanto, um grande ensaio controlado aleatorizado não encontrou efeitos da N-acetilcisteína na frequência de exacerbações, exceto nos pacientes não tratados com corticóide inalados¹⁹⁶.

Imunoreguladores (imunoestimuladores e imunomoduladores). Pesquisas usando um imunoregulador na DPOC mostram um decréscimo na gravidade e frequência de exacerbações^{197,198}. Entretanto, estudos adicionais são necessários para examinar efeitos de longo-prazo desta terapia antes que se possa recomendar seu uso regular¹⁹⁹.

Antitussígenos. A tosse, embora um sintoma às vezes importuno na DPOC, tem um papel protetor significativo²⁰⁰. Então, o uso regular de antitussígenos não é recomendado na DPOC estável (**Evidência D**).

Vasodilatadores. A crença que a hipertensão pulmonar na DPOC está associada a um prognóstico pior tem provocado muitos esforços em reduzir a pós-carga do ventrículo direito, aumentar o débito cardíaco e melhorar o transporte de O₂ e a oxigenação dos tecidos. Muitos agentes foram avaliados, inclusive o óxido nítrico inalado, mas os resultados têm sido

uniformemente decepcionantes. Em pacientes com DPOC, nos quais a hipoxemia é causada primariamente por desigualdade na ventilação-perfusão e não por aumento do *shunt* intrapulmonar (como em edema pulmonar não cardiogênico), o óxido nítrico inalado pode piorar a troca gasosa por causa de comprometimento na regulação hipóxica do equilíbrio ventilação-perfusão^{201,202}. Portanto, com base nas evidências disponíveis, o óxido nítrico está contra-indicado na DPOC estável.

Narcóticos (morfina). Opióides por via oral e parenteral são eficientes para tratar a dispnéia em pacientes com DPOC com doença avançada. Não há dados suficientes para concluir se os opióides nebulizados são eficientes²⁰³. Entretanto, alguns estudos clínicos sugerem que a morfina usada para controle da dispnéia pode ter efeitos adversos sérios e seus benefícios podem estar limitados a poucos sujeitos sensíveis²⁰⁴⁻²⁰⁸.

Outros. Nedocromil, modificadores do leucotrieno e métodos alternativos de cura (ex.: medicina herbária, acupuntura, homeopatia) não foram adequadamente testados em pacientes com DPOC e, portanto, não podem ser recomendados no momento.

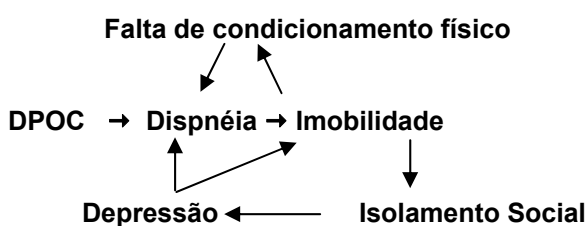
TRATAMENTOS NÃO-FARMACOLÓGICOS

Reabilitação

Os principais objetivos da reabilitação pulmonar são reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a participação física e emocional nas atividades diárias. Para alcançar estes objetivos, a reabilitação pulmonar cobre uma gama de problemas que podem não ser adequadamente contemplados pelo tratamento medicamentoso da DPOC. Tais problemas, que afetam especialmente pacientes com *Estádio II: DPOC Moderada*, *Estádio III: DPOC Grave*, e *Estádio IV: DPOC Muito Grave*, incluem descondicionamento ao exercício, relativo isolamento social, distúrbios do humor (principalmente depressão), perda de massa muscular e perda de peso. Estes problemas são interrelacionados de forma complexa e a melhora em qualquer destes processos interligados pode interromper o “circulo vicioso” na DPOC, promovendo ganhos positivos em todos os aspectos da doença (**Figura 5.3-9**). Um extenso documento de posicionamento sobre a reabilitação pulmonar foi preparado pela ATS/ERS²⁰⁹.

A reabilitação pulmonar foi cuidadosamente avaliada em um número grande de ensaios clínicos; os vários benefícios estão resumidos na **Figura 5.3 -10**^{89,210-220}. Em média, a reabilitação eleva a carga máxima de trabalho em 18%, o consumo máximo de oxigênio em 11% e o tempo de *endurance* em 87% em relação ao basal. Isso se traduz em uma melhora de 49 m na distância caminhada em 6 minutos²²¹. A reabilitação mostrou ser no mínimo aditiva às outras formas de tratamento como o uso de broncodilatadores¹²⁴.

Figura 5.3 – 9. O Ciclo de Conseqüências Físicas, Sociais e Psicossociais da DPOC.



Seleção do paciente e planejamento do programa. Embora mais informações sejam necessárias em relação aos critérios de seleção de pacientes para programas de reabilitação pulmonar, pacientes com DPOC em todos os estádios da doença parecem se beneficiar de programas de treinamento com exercícios, melhorando a tolerância ao exercício e os sintomas de dispnéia e fadiga ²²²(**Evidência A**). Dados sugerem que esses benefícios podem ser sustentados mesmo após um único programa de reabilitação pulmonar²³³⁻²³⁵.

Figura 5.3-10. Benefícios da Reabilitação Pulmonar na DPOC

- Melhora a capacidade de exercício (**Evidência A**)
- Reduz a intensidade percebida de falta de ar (**Evidência A**)
- Melhora a qualidade de vida relacionada à saúde (**Evidência A**)
- Reduz o número de hospitalizações e dias de internação (**Evidência A**)
- Reduz a ansiedade e a depressão associada à DPOC (**Evidência A**)
- Treinamento de força e resistência de membros superiores melhora a função do braço (**Evidência B**)
- Benefícios se estendem bem além do período imediato de treinamento (**Evidência B**)
- Melhora a sobrevivência (**Evidência B**)
- Treinamento da musculatura respiratória é benéfico, especialmente quando combinado a treinamento geral com exercícios (**Evidência C**)
- Intervenção psicossocial é útil (**Evidência C**)

Os benefícios diminuem após o término do programa de reabilitação, mas se o treinamento for mantido em casa o estado de saúde do paciente permanece acima dos níveis pré-reabilitação (**Evidência B**). Até o presente, não há consenso sobre se cursos de reabilitação repetidos possibilita aos pacientes sustentar os benefícios ganhos no curso inicial.

O ideal seria que a reabilitação pulmonar envolvesse vários tipos de profissionais de saúde. Benefícios significantes podem ocorrer também com número mais limitado de recursos humanos, contanto que os profissionais envolvidos estejam cientes das necessidades de cada paciente. Benefícios de programas de reabilitação têm sido relatados em pacientes internados, atendidos em regime ambulatorial ou realizados no domicílio^{214, 215,226}. Considerações de custo e disponibilidade geralmente determinam a escolha do local. Os componentes educacionais e de exercícios da reabilitação são geralmente conduzidos em grupo, normalmente com 6 a 8 indivíduos (**Evidência D**).

Os pontos seguintes resumem o conhecimento atual das considerações importantes na escolha dos pacientes:

Capacidade funcional: foi constatado benefício em pacientes com larga amplitude de incapacidade, embora aqueles em cadeiras de roda provavelmente não se beneficiem mesmo com programas de visita domiciliar²²⁷ (**Evidência A**).

Gravidade da dispnéia: Estratificação por intensidade de falta de ar usando o questionário MRC (**Figura 5.1-3**) pode ser útil na seleção de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da reabilitação. Aqueles com dispnéia MRC grau 5 podem não se beneficiar²²⁷ (**Evidência B**).

Motivação: A seleção de participantes altamente motivados é especialmente importante no caso de programas em regime ambulatorial²²⁴.

Tabagismo: Não há evidências de que fumantes irão se beneficiar menos que não-fumantes, porém muitos médicos acreditam que a inclusão de um fumante no programa de reabilitação deve ser condicionada à sua participação em programa de cessação de tabagismo. Alguns dados indicam que fumantes que mantêm o hábito têm menor probabilidade de completar os programas de reabilitação pulmonar que os não-fumantes²²⁴ (**Evidência B**).

Componentes de programas de reabilitação pulmonar. Os componentes de uma reabilitação pulmonar variam amplamente de programa para programa, mas um programa de reabilitação pulmonar integral inclui treinamento com exercícios, aconselhamento nutricional e educação.

Exercícios. A tolerância ao exercício pode ser avaliada por bicicleta ergométrica ou esteira com medições de variáveis fisiológicas, incluindo o consumo máximo de oxigênio, a frequência cardíaca máxima e o trabalho máximo. Uma abordagem menos complexa é de usar um teste de caminhada auto-regulado, cronometrado (ex.: caminhada de 6 minutos). Estes testes requerem no mínimo uma sessão de treinamento antes dos dados poderem ser interpretados. Testes de caminhada com estímulo (*shuttle test*) fornecem informações mais completas que um teste inteiramente auto-regulado, mas são mais simples de realizar que os testes em esteiras ergométricas²²⁸.

As sessões de treinamento variam em frequência de diário a semanal, em duração de 10 a 45 minutos por sessão e em intensidade de 50% do consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) até o máximo tolerado²²⁹. A duração ideal do programa de exercícios ainda não foi pesquisada em ensaios controlados aleatorizados, mas a maioria dos estudos envolvendo menos que 28 sessões de treinamento registraram resultados inferiores comparado aos de períodos de tratamento mais longos²²¹. Na prática, a duração depende dos recursos disponíveis e geralmente dura de 4 a 10 semanas, com programas mais longos resultando em efeitos mais evidentes que os programas mais curtos²¹³.

Os participantes são freqüentemente encorajados a atingir uma frequência cardíaca pré-determinada²³⁰, mas este objetivo pode ter limitações na DPOC. Em muitos programas, especialmente aqueles que utilizam apenas um corredor para treinamento, o paciente é encorajado a andar até o limite determinado pelos sintomas, descansar, e continuar andando até completar 20 minutos de exercício. Quando possível, é preferível que o paciente treine a resistência (*endurance*) trabalhando em regime de 60-80% da capacidade máxima limitada por sintomas. O treinamento de resistência pode ser realizado com exercícios contínuos ou intervalados. Este último, que é útil quando o desempenho está limitado por outras comorbidades, requer que o paciente realize o mesmo trabalho total, mas dividido em períodos mais curtos de exercícios de alta-intensidade^{231,232}. O uso de um simples andador com rodas parece melhorar a distância caminhada e reduzir a dispnéia em pacientes com grave incapacidade²³³⁻²³⁵ (**Evidência C**). Outras abordagens para melhorar resultados como a administração de oxigênio durante o exercício²³⁶, exercitar-se respirando misturas de gás heliox²³⁷, reduzir a carga dos músculos respiratórios durante a atividade ou uso da respiração com lábios semi-cerrados permanecem experimentais atualmente. Treinamento específico de força é possível, mas seus benefícios permanecem incertos, assim como os efeitos de suplementos com esteróides anabólicos e o uso de estimulação elétrica neuromuscular.

A duração mínima de um programa de reabilitação eficiente são 6 semanas; quanto mais tempo o programa continua, mais eficientes os resultados²³⁸⁻²⁴⁰ (**Evidência B**). Entretanto, até agora, não foi desenvolvido um programa eficiente para manter os efeitos indefinidamente²⁴¹. Muitos médicos aconselham seus pacientes impossibilitados de participar de um programa estruturado a exercitar-se por conta própria (ex.: andar 20 minutos diariamente). O benefício deste aconselhamento geral ainda não foi testado, mas é razoável sugerir-lo aos pacientes quando um programa formal não está disponível.

Alguns programas também incluem exercícios dos membros superiores, geralmente envolvendo um ergômetro para membros superiores ou treinamento de resistência com pesos. Não há dados de ensaios clínicos aleatorizados para apoiar a inclusão rotineira destes exercícios, mas eles podem ser úteis em pacientes com comorbidades que restringem outras formas de exercício e aqueles com evidência de fraqueza dos músculos respiratórios^{242,243}. Acrescentar os exercícios dos

membros superiores ou outro treinamento de força a treinamento aeróbio é eficaz em melhorar força, mas não melhora a qualidade de vida ou a tolerância ao exercício²⁴⁴.

Aconselhamento nutricional. O estado nutricional é um determinante importante de sintomas, incapacidade e prognóstico na DPOC; mas tanto o peso acima como o abaixo do normal podem ser um problema. Recomendações nutricionais específicas para pacientes com DPOC são baseadas em opiniões de especialistas e alguns ensaios clínicos aleatorizados pequenos²⁰⁹. Aproximadamente 25% dos pacientes com *Estádio II: DPOC Moderada* a *Estádio IV: DPOC Muito Grave* mostram uma redução no índice de massa corpórea e massa magra^{245,246}. A redução do índice de massa corpórea é um fator de risco independente para mortalidade em pacientes com DPOC^{13,247,248} (**Evidência A**).

Profissionais da área de saúde devem identificar e corrigir os motivos para ingestão calórica reduzida em pacientes com DPOC. Pacientes que sentem falta de ar enquanto se alimentam devem ser aconselhados a fazer refeições pequenas e freqüentes. Dentição ruim deve ser corrigida e comorbidades (sepse pulmonar, tumores pulmonares, etc.) devem ser tratadas apropriadamente. Melhorar o estado nutricional dos pacientes com DPOC que estão perdendo peso pode levar a uma melhora da força dos músculos respiratórios²⁴⁹⁻²⁵¹. Entretanto, a controvérsia permanece sobre se este esforço adicional é custo-efetivo^{249,250}.

Evidências atuais sugerem que suplemento alimentar isolado pode não ser uma estratégia suficiente. Aumento da ingestão calórica é melhor se acompanhado por planos de exercícios que têm ação anabólica não específica, e há algumas evidências que isto ajuda inclusive os pacientes sem depleção nutricional grave²⁵². Suplementos nutricionais específicos (ex.: creatina) podem melhorar a composição corpórea, mas estudos adicionais em número grande de sujeitos são necessários antes que o uso rotineiro destes suplementos possa ser recomendado²⁵³. Os esteróides anabólicos em pacientes com DPOC emagrecidos aumentam o peso e a massa magra, mas tem pouco, ou nenhum, efeito na capacidade de exercício^{254,255}.

Educação: A maioria dos programas de reabilitação incluem um componente educacional, mas as contribuições específicas da educação para a melhora observada após reabilitação pulmonar permanecem indefinidas.

Avaliação e acompanhamento. A avaliação basal e dos resultados obtidos por cada participante de um programa de reabilitação pulmonar deve ser realizada para quantificar os ganhos individuais e apontar as áreas para aperfeiçoamento. As avaliações devem incluir:

- História detalhada e exame físico
- Espirometria pré e pós-broncodilatador
- Avaliação da capacidade de exercício
- Medidas de estado de saúde e do impacto da dispnéia
- Avaliação da força muscular inspiratória e expiratória e da força de membros inferiores (ex.: quadríceps) em pacientes que sofrem de perda de massa muscular

As duas primeiras avaliações são importantes para estabelecer critérios de entrada para o programa e da condição basal, mas não são usadas na avaliação de seus resultados. As três últimas avaliações são parâmetros basais e de desfecho. Diversos questionários para avaliar o estado de saúde estão disponíveis, incluindo alguns que são projetados especialmente para pacientes com doenças respiratórias (ex.: *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*¹⁵², *St. George Respiratory Questionnaire*²⁵⁶) e há evidências crescentes que esses questionários podem ser úteis em um ambiente clínico. O estado de saúde também pode ser avaliado por questionários genéricos, como o *Medical Outcomes Study Short Form (SF36)*²⁵⁷, para possibilitar a comparação da qualidade de vida em doenças diferentes. O Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) tem sido usado para melhorar a identificação e o tratamento de pacientes ansiosos e deprimidos²⁵⁸.

Custo econômico de programas de reabilitação. Em um estudo canadense que obteve melhoras estatisticamente significantes na dispnéia, fadiga, saúde emocional e capacidade de lidar

com a doença o custo incremental da reabilitação pulmonar foi de \$11.597,00 dólares canadenses por pessoa²⁵⁹. Uma pesquisa do Reino Unido evidenciou que um programa de reabilitação multidisciplinar intensivo (6 semanas, 18 visitas) foi eficiente em diminuir o uso de serviços de saúde²²⁵ (**Evidência B**). Embora não houvesse diferença no número de internações nos pacientes com DPOC incapacitante de um grupo controle em relação àqueles que participaram de um programa de reabilitação, o número de dias que o grupo reabilitação passou no hospital foi significativamente menor. O grupo reabilitação realizou mais consultas em consultórios de clínicos gerais do que o grupo controle, mas um menor número de visitas domiciliares foi necessário nos pacientes em reabilitação. Comparado ao grupo controle, o grupo reabilitação também teve maior melhora nos testes de caminhada e nos questionários de estado de saúde geral e específico.

Oxigenoterapia

A oxigenoterapia, um dos tratamentos não-farmacológicos principais para pacientes com *Estádio IV: DPOC Muito Grave*^{190,260}, pode ser administrado de três maneiras: terapia continuada de longo-prazo, durante o exercício e para aliviar dispnéia aguda. O objetivo principal da oxigenoterapia é de elevar a PaO₂ basal ao nível do mar e em repouso para no mínimo 8,0 kPa (60 mm Hg) e/ou produzir uma SaO₂ de no mínimo 90%, o que irá preservar a função dos órgãos vitais garantindo transporte de oxigênio adequado.

A administração de oxigênio de longo-prazo (> 15 horas por dia) a pacientes com insuficiência respiratória crônica tem mostrado aumentar a sobrevivência^{261,262}. Pode também ter um impacto benéfico na hemodinâmica, nas características hematológicas, na capacidade de exercício, na mecânica pulmonar e no estado mental²⁶³. A oxigenoterapia contínua diminuiu a pressão arterial pulmonar em repouso em um estudo²⁶¹ mas não em outro²⁶². Estudos prospectivos mostraram que o efeito hemodinâmico primordial da oxigenoterapia é prevenir a progressão da hipertensão pulmonar^{264,265}. A oxigenoterapia prolongada melhora o estado de alerta geral, a velocidade motora e a força do aperto da mão, embora os dados sejam menos claros sobre mudanças da qualidade de vida e estado emocional. A possibilidade de caminhar com oxigênio suplementar pode ajudar a melhorar o condicionamento físico e ter influência benéfica no estado psicológico dos pacientes²⁶⁶.

A oxigenoterapia prolongada geralmente é introduzida no *Estádio IV: DPOC Muito Grave* para pacientes que apresentam:

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

Uma decisão sobre o uso de oxigênio prolongado deve se basear nos valores da PaO₂ durante caminhada. A prescrição deve sempre incluir a fonte de oxigênio suplementar (gás ou líquido), o método de administração, a duração de uso e o fluxo em repouso, durante o exercício e durante o sono. Uma revisão detalhada dos usos de oxigênio na DPOC, junto com possíveis algoritmos de avaliação e informação sobre métodos de administração se encontra disponível em <http://www.thoracic.org/>.

O oxigênio geralmente é administrado por uma máscara facial, com fluxo inspiratório apropriado variando entre 24% e 35%. A máscara facial permite titulação exata do oxigênio, que é principalmente valiosa em pacientes com tendência a retenção de CO₂. Entretanto, as máscaras faciais se deslocam da posição facilmente e restringem a alimentação e a conversação, de maneira que muitos pacientes preferem a utilização de cateter nasal. A administração de oxigênio por esta via requer gasometria sanguínea adicional para assegurar que está satisfatória, e pode requerer titulação individual. Outros métodos de administração de oxigênio mais especializados (ex.: transtraqueal) estão disponíveis mas devem ser usadas apenas em centros especializados familiarizados com as indicações e complicações destes métodos.

Oxigênio prolongado geralmente é fornecido de um concentrador fixo de oxigênio com extensões permitindo que o paciente use o oxigênio nas áreas comuns da casa e no dormitório. O tratamento deve ser de, no mínimo, 15 horas por dia e preferivelmente mais longo. Além disso, uma fonte de oxigênio deve ser fornecida que permita ao paciente deixar sua casa por um tempo apropriado e se exercitar sem que a saturação de oxigênio caia abaixo de 90%.

Muitos estudos fisiológicos têm mostrado que oxigênio suplementar durante o exercício pode aumentar a duração dos exercícios de resistência e/ou reduzir a intensidade da dispnéia ao final da atividade^{267,268} (**Evidência A**). Isto reflete uma redução nos índices de hiperinsuflação dinâmica, que deve ser secundária à redução documentada na demanda respiratória e na ativação de quimiorreceptores associada à utilização de oxigênio durante o exercício^{269,270}. Estas alterações ocorrem estejam os pacientes hipoxêmicos ou não em repouso, e podem se traduzir em melhora do estado de saúde quando o tratamento é usado em regime ambulatorial²⁷¹. Entretanto, não há dados adequados sobre o uso de oxigênio ambulatorial em população representativa de pacientes, embora um pequeno ensaio aleatorizado sugira que a aderência não seja alta²⁷². Os pacientes necessitam estímulo para entender como e quando usar oxigênio ambulatorial e superar qualquer ansiedade ou preocupação em usar este tratamento mais visível.

A oxigenoterapia reduz o custo de oxigênio respiratório e a ventilação minuto, um mecanismo que apesar de controverso ajuda a minimizar a sensação de dispnéia. Isto tem levado ao uso de oxigênio por curto período, para controlar dispnéia acentuada como ocorre após subir escadas. Entretanto, não existe benefício em usar oxigênio por curto período para alívio sintomático antes ou após exercícios^{273,274} (**Evidência B**).

Considerações de custo. Oxigênio domiciliar suplementar geralmente é o componente mais caro do tratamento ambulatorial de pacientes adultos com DPOC que requerem esta terapia²⁷⁵. Estudos de custo-efetividade de métodos alternativos de administração de oxigênio para pacientes ambulatoriais nos EUA e na Europa sugerem que concentradores de oxigênio podem ser mais custo-efetivo que sistemas de administração por cilindros^{276,277}.

Uso do oxigênio em viagens aéreas. Embora viagens aéreas sejam seguras para a maioria dos pacientes com insuficiência respiratória crônica que estão em uso de oxigênio prolongado, os pacientes devem ser instruídos a aumentar o fluxo em 1-2 L/min. durante o vôo²⁷⁸. O ideal seria que os pacientes que viajam de avião pudessem manter uma PaO₂ em vôo de no mínimo 6,7 kPa (50mm Hg). Estudos indicam que isto pode ser conseguido naqueles com hipoxemia moderada a grave ao nível do mar com oxigênio suplementar a 3 L/min com cânula nasal ou 31% com máscara facial Venturi²⁷⁹. Aqueles com PaO₂ em repouso ao nível do mar >9,3 kPa (70 mm Hg) provavelmente estarão seguros de voar sem suplemento de oxigênio^{278,280}, embora é importante enfatizar que uma PaO₂ > 9,3 kPa (70 mm Hg) em repouso ao nível do mar não exclui o desenvolvimento de hipoxemia grave quando viajando por ar (**Evidência C**). Considerações cuidadosas devem ser dadas a qualquer comorbidade que possa prejudicar o transporte de oxigênio para os tecidos (ex.: problemas cardíacos, anemia). Do mesmo modo, andar pelo corredor do avião pode agravar profundamente a hipoxemia²⁸¹.

Suporte Ventilatório

Ventilação não-invasiva (usando aparelhos de pressão negativa ou positiva) é atualmente amplamente usada para tratar exacerbações agudas da DPOC (*ver Componente 4*). Ventilação por pressão negativa não é indicada para o tratamento crônico de pacientes no *Estádio IV: DPOC Muito Grave*, com ou sem retenção de CO₂. Foi demonstrado não ter qualquer efeito na dispnéia, tolerância ao exercício, gasometria arterial, força dos músculos respiratórios ou qualidade de vida em um amplo ensaio aleatorizado em pacientes com DPOC com insuficiência respiratória crônica²⁸².

Embora estudos preliminares sugeriram que combinando ventilação por pressão positiva intermitente não-invasiva (NIPPV) com oxigenoterapia prolongada pudesse melhorar algumas variáveis de desfecho, dados atuais não apóiam o uso de rotina desta combinação²⁸³. Entretanto,

comparado à oxigenoterapia prolongada isolada, o acréscimo de NIPPV pode diminuir a retenção do dióxido de carbono e melhorar a dispnéia em alguns pacientes²⁸⁴. Assim, embora no presente a NIPPV não possa ser recomendada para tratamento de rotina em pacientes com insuficiência respiratória crônica devido à DPOC, a combinação de NIPPV com oxigenoterapia prolongada pode ser de alguma utilidade em um subgrupo selecionado de pacientes, principalmente naqueles com hipercapnia diurna pronunciada²⁸⁵.

Tratamentos Cirúrgicos

Bulectomia. A bulectomia é um procedimento cirúrgico antigo para o enfisema bolhoso. A remoção de uma grande bolha que não contribui para a troca gasosa descomprime o parênquima pulmonar adjacente. A bulectomia pode ser realizada por toracoscopia. Em pacientes cuidadosamente selecionados, este procedimento é eficiente em reduzir a dispnéia e melhorar a função pulmonar²⁸⁶ (**Evidência C**)

Bolhas podem ser removidas para aliviar sintomas locais como hemoptise, infecção ou dor torácica e permitir a reexpansão de região pulmonar comprimida. Esta é a indicação usual para pacientes com DPOC. Ao considerar o possível benefício da cirurgia é crucial estimar o efeito da bolha no pulmão e a função da área não bolhosa. Uma TC do tórax, uma gasometria arterial e teste de função pulmonar completo são essenciais antes de tomar qualquer decisão a respeito da conveniência para ressecção de uma bolha. Capacidade de difusão normal ou minimamente reduzida, ausência de hipoxemia significativa e evidência de redução regional da perfusão com boa perfusão no restante do pulmão são indicação de que o paciente provavelmente irá se beneficiar da cirurgia²⁸⁷. Entretanto, hipertensão pulmonar, hipercapnia e enfisema grave não são contra-indicações absolutas para bulectomia. Alguns pesquisadores recomendam que as bolhas devem ocupar 50% ou mais do hemitórax e produzir deslocamento nítido do pulmão adjacente antes que seja realizada cirurgia²⁸⁸.

Cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP). A **CRVP** é um procedimento cirúrgico em que partes do pulmão são ressecadas para reduzir a hiperinsuflação²⁸⁹, o que torna os músculos respiratórios geradores de pressão mais eficientes ao melhorar sua eficiência mecânica (medida pela relação comprimento/tensão, curvatura do diafragma e área de aposição)^{290,291}. Além disso, a **CRVP** aumenta a pressão de retração elástica pulmonar e assim melhora o fluxo expiratório²⁹².

Um grande estudo multicêntrico de 1.200 pacientes comparando **CRVP** com tratamento clínico mostrou que após 4,3 anos, pacientes com enfisema de lobos superiores e baixa capacidade de exercício que foram submetidos à cirurgia tiveram sobrevida superior a pacientes similares que receberam tratamento clínico (54% vs. 39,7%)²⁹³. Além disso, os pacientes cirúrgicos experimentaram melhora de suas capacidades máxima de exercício e da qualidade de vida relacionada à saúde. A vantagem da cirurgia sobre o tratamento clínico foi menos significativa em pacientes que apresentavam outras distribuições de enfisema ou alta capacidade para exercícios antes do tratamento.

Os custos hospitalares com a **CRVP** em 52 pacientes consecutivos²⁹⁴ variaram de US\$11.712 a US\$121.829. Os custos hospitalares em 23 pacientes consecutivos internados para **CRVP** em uma única instituição²⁹⁵ variaram de US\$20.032 a US\$75.561 com uma médiana de US\$26.669. Um número pequeno de indivíduos tiveram custos mais altos por causa de complicações. Idade avançada foi um fator significativo associado a custos totais hospitalares superiores aos estimados.

Embora os resultados de amplo estudo multicêntrico tenham registrado alguns resultados muito positivos da cirurgia em um grupo seletivo de pacientes^{41,293}, a **CRVP** é um procedimento cirúrgico paliativo caro e pode ser recomendado apenas em pacientes cuidadosamente selecionados.

Transplante pulmonar. Em pacientes com DPOC muito avançada selecionados apropriadamente, o transplante pulmonar tem mostrado melhorar a qualidade de vida e a capacidade funcional²⁹⁶⁻²⁹⁹ (**Evidência C**), embora a *Joint United Network for Organ Sharing* em 1998 descobriu que o transplante pulmonar não aumenta a sobrevida em pacientes com enfisema terminal após dois

anos²⁹⁸. O critério de encaminhamento para transplante pulmonar inclui VEF1 < 35% do previsto, PaO₂ < 7,3 – 8.0 kPa (55-60 mm Hg), PaCO₂ > 6,7 kPa (50 mm Hg) e hipertensão pulmonar secundária^{300,301}.

O transplante pulmonar é limitado pela falta de doadores de órgãos, o que levou alguns centros a adotar a técnica de transplante de pulmão único. As complicações mais comuns observadas em pacientes com DPOC após transplante de pulmão, além da mortalidade operatória, são rejeição aguda e bronquiolite obliterante, CMV, outras infecções oportunistas por fungos (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Carinii*) ou bactérias (*Pseudomonas*, *Staphylococcus sp.*), doença linfoproliferativa e linfomas²⁹⁷.

Outra limitação para transplante pulmonar é seu custo. Nos Estados Unidos, o custo de internação associado à transplante pulmonar tem variado de US\$110.000 a bem acima de US\$200.000. Os custos permanecem elevados por meses a anos após a cirurgia devido ao alto custo das complicações e dos tratamentos imunossupressivos³⁰²⁻³⁰⁵ que precisam ser iniciados durante ou imediatamente após cirurgia.

Considerações Especiais

Cirurgia na DPOC. As complicações pulmonares são tão comuns e importantes quanto às complicações cardíacas no pós-operatório e, conseqüentemente, são um componente fundamental do risco elevado de cirurgias em pacientes com DPOC. Os principais fatores potenciais que contribuem para o risco incluem tabagismo, baixo nível de saúde, idade, obesidade e gravidade da DPOC. Uma definição abrangente de complicações pulmonares pós-operatórias deve incluir apenas complicações pulmonares respiratórias maiores, como infecções pulmonares, atelectasia e/ou piora da obstrução do fluxo aéreo, todas resultando potencialmente em falência respiratória aguda e agravamento da DPOC de base³⁰⁶⁻³¹¹.

A incidência de risco elevado de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes com DPOC pode variar de acordo com a definição de complicações pulmonares pós-operatórias e a gravidade da DPOC, com valores relativos na ordem de 2,7 a 4,7³⁰⁶. O local da cirurgia é o preditor mais importante, e o risco aumenta à medida que a incisão se aproxima do diafragma. Cirurgia torácica e do abdômen superior representam os riscos maiores; o risco é incomum após intervenções fora do tórax ou abdômen. A maioria dos estudos concluíram que anestesia peridural ou raquidiana apresentam risco menor que a anestesia geral, embora os resultados não são totalmente uniformes.

Fatores de risco individual ao paciente são identificados por história cuidadosa, exame físico, radiografia do tórax e testes de função pulmonar. Embora o valor dos testes de função pulmonar permaneça controverso, existe consenso que todos os candidatos à ressecção pulmonar com DPOC devem ser submetidos a uma bateria completa de exames, incluindo espirometria forçada com teste de resposta a broncodilatador, volumes estáticos pulmonares, capacidade de difusão e gasometria arterial em repouso. Um princípio racional teórico da avaliação da função pulmonar é a identificação de pacientes com DPOC em que o risco é tão elevado que a cirurgia deve ser contra-indicada.

Vários estudos em pacientes com DPOC de alto risco sugerem que existe um limite além do qual a cirurgia é proibitiva. O risco de falência respiratória pós-operatória parece ocorrer em pacientes submetidos à pneumectomia com VEF1 pré-operatório < 2 L ou 50% do previsto e/ou uma DLCO < 50% do previsto³¹⁰. Pacientes com DPOC de alto risco devido à má função pulmonar devem ser submetidos a avaliações de função pulmonar adicionais, por exemplo, testes de distribuição regional de perfusão e da capacidade de exercício³¹¹. Para prevenir complicações pulmonares pós-operatórias, pacientes com DPOC estável clinicamente sintomáticos e/ou com capacidade de exercício limitada devem ser tratados intensamente antes da cirurgia, com todas as medidas já bem estabelecidas para pacientes com DPOC estável que não vão ser operados. A cirurgia deve ser adiada na presença de exacerbação.

A cirurgia em pacientes com DPOC precisa ser diferenciada daquela realizada com a finalidade de melhorar a função pulmonar e os sintomas da DPOC. Isto inclui bulectomia, cirurgia redutora de volume pulmonar e transplante pulmonar³¹¹.

COMPONENTE 4 : CONDOTA NAS EXACERBAÇÕES

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Exacerbação da DPOC é definida como um evento no curso natural da doença caracterizado por uma mudança na dispnéia basal do paciente, tosse e/ou expectoração que está além das variações normais do dia-a-dia, de início agudo, e que pode justificar uma mudança na medicação habitual de um paciente com DPOC.
- As causas mais comuns de uma exacerbação são infecção da árvore traqueobrônquica e poluição do ar, mas a causa de um terço das exacerbações graves não é identificada (**Evidência B**).
- Broncodilatadores inalados (particularmente β_2 -agonistas inalados com ou sem anticolinérgicos) e corticóides orais são tratamentos eficazes para as exacerbações da DPOC (**Evidência A**).
- Pacientes com exacerbações de DPOC com sinais clínicos de infecção das vias aéreas (ex.: aumento de expectoração purulenta) podem ser beneficiados com tratamento de antibióticos (**Evidência B**).
- Ventilação mecânica não-invasiva em exacerbações melhora a acidose respiratória, eleva o pH, diminui a necessidade de intubação endotraqueal, e reduz a PaCO₂, a frequência respiratória, a intensidade da dispnéia, o tempo de internação e a mortalidade (**Evidência A**).
- Medicções e educação com o intuito de prevenir futuras exacerbações devem ser consideradas como parte do acompanhamento, pois as exacerbações afetam a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes com DPOC.

INTRODUÇÃO

A DPOC está frequentemente associada a exacerbações dos sintomas³¹²⁻³¹⁶. Uma exacerbação da DPOC é definida como *um evento no curso natural da doença caracterizado por uma mudança na dispnéia basal do paciente, tosse e/ou expectoração que está além das variações normais do dia-a-dia, de início agudo, e que pode justificar uma mudança na medicação habitual de um paciente com DPOC*^{317,318}. As exacerbações são categorizadas em termos de apresentação clínica (número de sintomas³¹⁴) e/ou uso de recursos de saúde³¹⁷. O impacto das exacerbações é significativo e tanto os sintomas quanto a função pulmonar de um paciente podem levar várias semanas para retornar aos valores basais³¹⁹.

As exacerbações afetam a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes com DPOC. A mortalidade hospitalar de pacientes internados por exacerbação com elevação da CO₂ de DPOC é de aproximadamente 10%, e o prognóstico de longo-prazo ruim³²⁰. A mortalidade chega a 40% em um ano nos que precisam de ventilação mecânica e a mortalidade por qualquer causa é ainda mais alta (de até 49%) 3 anos após internação por exacerbação de DPOC^{316,320-325}. Além disso, exacerbações de DPOC têm impacto negativo importante na qualidade de vida dos pacientes¹⁴⁰, na função pulmonar^{326,327} e custos sócio-econômicos³²⁵. Assim, prevenção, detecção precoce e tratamento imediato das exacerbações podem causar impacto na sua progressão clínica por melhorar os efeitos na qualidade de vida e minimizar o risco de internação³²⁸.

As causas mais comuns de uma exacerbação são infecção da árvore traqueobrônquica e poluição do ar³²⁹, mas a causa de um terço das exacerbações graves não é identificada. O papel das infecções bacterianas é controverso, mas investigações recentes com novas técnicas de pesquisa começaram a fornecer informações importantes. Estudos broncoscópicos demonstraram que ao menos 50% dos pacientes apresentam bactérias em concentrações altas nas vias aéreas inferiores durante exacerbações³³⁰⁻³³². Entretanto, uma proporção significativa destes pacientes também têm colonização bacteriana das vias aéreas inferiores na fase estável da doença.

Há alguma indicação que a carga bacteriana aumenta durante as exacerbações³³⁰ e que a aquisição de novas cepas bacterianas pelo paciente está associada com as exacerbações³³². O desenvolvimento de respostas imunes específicas para as cepas bacterianas infectantes e a associação de inflamação neutrofílica com exacerbações bacterianas, também apóia a causa bacteriana de uma proporção de exacerbações³³³⁻³³⁶.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE

História

Aumento da dispnéia, sintoma principal de uma exacerbação, freqüentemente é acompanhado de chiado e desconforto torácico, aumento da tosse e expectoração, mudança da cor e/ou viscosidade do escarro e febre.

As exacerbações podem também vir acompanhadas de sintomas inespecíficos, como taquicardia e taquipnéia, mal estar, insônia, sonolência, fadiga, depressão e confusão. Diminuição na tolerância a exercícios, febre e/ou novas imagens radiológicas sugestivas de doença pulmonar podem prever uma exacerbação da DPOC. Um aumento no volume e purulência do escarro aponta para uma causa bacteriana, assim como uma história anterior de expectoração crônica^{314,336}.

Avaliação da Gravidade

A avaliação da gravidade de uma exacerbação é baseada na história do paciente antes da exacerbação, co-morbidades pré-existentes, sintomas, exame físico, gasometria arterial e outros exames laboratoriais (**Figura 5.4-1**). São necessárias informações específicas da freqüência e gravidade das crises de dispnéia e tosse, volume e cor do escarro e limitação das atividades diárias. Quando disponíveis, gasometrias arteriais anteriores são extremamente úteis para comparação com as realizadas durante o episódio agudo, uma vez que uma variação aguda é mais importante que os valores absolutos. Então, quando possível, os médicos devem instruir seus pacientes a trazerem o resumo de sua última avaliação quando vêm ao hospital com uma exacerbação. Em pacientes com *Estádio IV: DPOC Muito Grave*, o sinal mais importante de uma exacerbação grave é a mudança no estado mental do paciente e isto sinaliza a necessidade de avaliação imediata no hospital.

Figura 5.4-1. Avaliação de Exacerbações na DPOC: História e Sinais de Gravidade

<u>História</u>	<u>Sinais de Gravidade</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Gravidade do VEF1 • Duração da piora ou novos sintomas • Número de episódios anteriores (exacerbações/internações) • Co-morbidades • Tratamento atual 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso da musculatura acessória • Movimentos paradoxais da parede torácica • Piora ou início de nova cianose central • Aparecimento de edema periférico • Instabilidade hemodinâmica • Sinais de falência ventricular direita • Diminuição do estado de alerta

Espirometria e PEF. Mesmo testes espirométricos simples podem ser difíceis para um paciente realizar corretamente. Estas medidas não são precisas durante uma exacerbação aguda; portanto, o seu uso rotineiro não é recomendado.

Oximetria de pulso e gasometria arterial. A oximetria de pulso pode ser usada para avaliar a saturação de oxigênio do paciente e sua necessidade de oxigenoterapia suplementar. Para pacientes que requerem internação, gasometria arterial é importante para avaliar a gravidade da exacerbação. Uma $\text{PaO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$ (60 mmHg) e/ou $\text{SaO}_2 < 90\%$ com ou sem $\text{PaCO}_2 > 6,7 \text{ kPa}$ (50 mm Hg) em ar ambiente indica insuficiência respiratória. Além disto, acidose moderada à grave ($\text{pH} < 7,36$) e hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 6-8 \text{ kPa}$, 45-60 mm Hg) em paciente com insuficiência respiratória é uma indicação de ventilação mecânica^{311,337}.

Radiografia do tórax e ECG. Radiografias do tórax (posterior/anterior e perfil) são úteis para identificar diagnósticos alternativos que podem imitar os sintomas de uma exacerbação. Embora a história e exame físico podem gerar dúvida diagnóstica, especialmente quando a hiperinsuflação pulmonar mascara sinais cardíacos coexistentes, a maioria das dúvidas é resolvida pela radiografia de tórax e pelo ECG. O ECG auxilia o diagnóstico de hipertrofia cardíaca direita, arritmias e episódios isquêmicos. Embolia pulmonar pode ser muito difícil de distinguir de exacerbação, especialmente na DPOC avançada, porque a hipertrofia ventricular direita e as artérias pulmonares aumentadas levam a resultados confusos no ECG e radiografia. Uma pressão sistólica baixa e a incapacidade de elevar a PaO_2 acima de 8,0 kPa (60 mm Hg) apesar do alto fluxo de oxigênio também sugere embolia pulmonar. Se houver fortes indícios que tenha ocorrido embolia pulmonar, é melhor tratá-la junto com a exacerbação.

Outros testes laboratoriais. O eritrograma pode identificar policitemia (hematócrito $> 55\%$) ou sangramento. O leucograma geralmente não é muito informativo. A presença de expectoração purulenta durante uma exacerbação de sintomas é suficiente para indicar o início de tratamento empírico com antibióticos³³. Os patógenos bacterianos mais comuns nas exacerbações da DPOC são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Moraxella catarrhalis*. Se uma exacerbação infecciosa não responder ao tratamento antibiótico inicial, uma cultura com antibiograma do escarro deve ser realizada. Alterações bioquímicas podem ser associadas com exacerbação e incluem distúrbios eletrolíticos (ex.: hiponatremia, hipocalemia), mau controle glicêmico, distúrbios do equilíbrio acidobásico. Estas anormalidades também podem estar associadas à co-morbidades (ver abaixo “Diagnóstico Diferencial”).

Diagnóstico Diferencial

De 10 a 30% dos pacientes com aparente exacerbação de DPOC não respondem ao tratamento^{319,338}. Nestes casos o paciente deve ser reavaliado para outras condições médicas que podem agravar os sintomas ou imitar uma exacerbação da DPOC¹⁹⁰. Estas condições incluem pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva, pneumotórax, derrame pleural, embolia pulmonar e arritmia cardíaca. A não aderência à medicação prescrita também pode causar aumento dos sintomas que pode ser confundido com uma exacerbação. Níveis séricos elevados de peptídeo natriurético tipo cerebral (*brain-type natriuretic peptide*), associados a outras informações clínicas, identificam pacientes com dispnéia aguda secundária à insuficiência cardíaca congestiva e permite que estes sejam distinguidos de pacientes com exacerbações de DPOC^{339,340}.

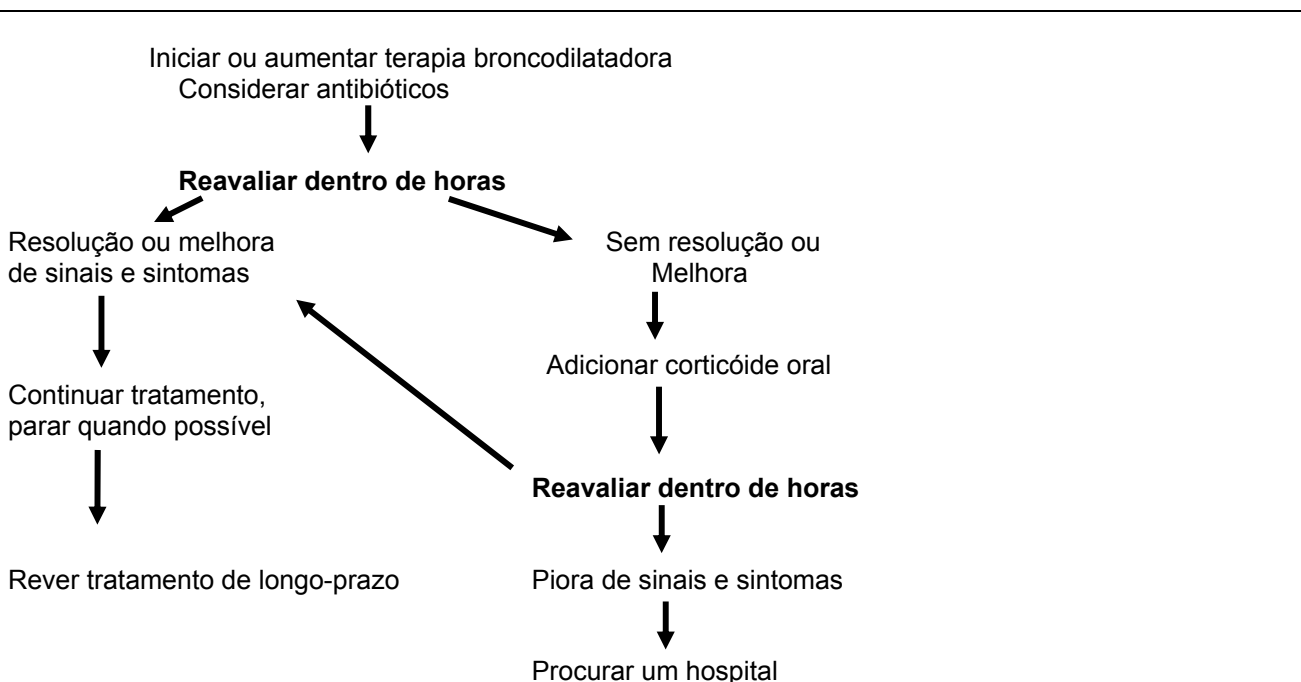
TRATAMENTO DOMICILIAR

Existe um interesse crescente por cuidados domiciliares em pacientes com DPOC em estágio final, embora análises econômicas sobre serviços de cuidados domiciliares tenham apresentado resultados conflitantes. Quatro ensaios clínicos aleatorizados mostraram que cuidados domiciliares administrados por enfermeiros (também conhecido como “hospital em casa”) representam uma alternativa eficiente e prática à hospitalização em pacientes selecionados com exacerbações de DPOC sem insuficiência respiratória acidótica. Porém, critérios exatos para esta abordagem no lugar de tratamento hospitalar permanecem incertos e vão variar de acordo com os recursos de saúde locais³⁴¹⁻³⁴⁴.

O algoritmo relatado na **Figura 5.4-2** pode ajudar no tratamento de uma exacerbação em casa; uma abordagem terapêutica passo-a-passo é recomendada^{190, 311, 345}.

Figura 5.4-2. Algoritmo para Manejo de uma Exacerbação de DPOC no Domicílio (adaptada da ref³⁴⁶)

O critério exato para o tratamento domiciliar vs hospitalar continua incerto e varia de acordo com os recursos de saúde locais. Se for determinado que os cuidados possam ser iniciados em casa, este algoritmo fornece uma abordagem terapêutica passo-a-passo.



Broncodilatadores

O tratamento domiciliar das exacerbações da DPOC envolve aumentar a dose e/ou frequência dos broncodilatadores de curta-duração já em uso, de preferência com um β_2 -agonista (**Evidência A**). Não há evidência suficiente, porém, para apontar uma diferença na eficácia entre as diferentes classes de broncodilatadores de curta-duração³⁴⁷, ou para apontar benefícios adicionais de combinações de broncodilatadores de curta-duração³⁴⁸. Entretanto, se ainda não estiver sendo utilizado, um anticolinérgico pode ser adicionado até que os sintomas melhorem. Não há diferença na resposta clínica entre broncodilatadores administrados por nebulímetros com espaçador e nebulizadores.

Corticóides

Os corticóides sistêmicos são benéficos no tratamento de exacerbações de DPOC. Eles diminuem o tempo de recuperação, melhoram a função pulmonar (VEF₁) e a hipoxemia (PaO₂)³⁴⁹⁻³⁵² (**Evidência A**) e podem reduzir o risco de recaída precoce, falha no tratamento e duração de internação³⁵³. A sua associação aos broncodilatadores deve ser considerada quando o VEF₁ basal do paciente for inferior a 50% do previsto. Uma dose de 30 a 40 mg de prednisolona por dia por 7-10 dias é recomendada^{346, 349, 350}. Um estudo extenso indica que a budesonida nebulizado pode ser uma alternativa (embora mais cara) aos corticóides orais no tratamento de exacerbações não-acidóticas³⁵¹. Não há ensaios clínicos aleatorizados disponíveis em ambiente de consultório.

Antibióticos

O uso de antibióticos no tratamento de exacerbações da DPOC está discutido abaixo na seção de tratamento hospitalar.

TRATAMENTO HOSPITALAR

O risco de morrer de uma exacerbação de DPOC está estreitamente ligado ao desenvolvimento de acidose respiratória, à presença de comorbidades significantes e à necessidade de apoio ventilatório³²⁰. Pacientes que não têm essas características, não estão com alto risco de morrer, mas os com DPOC de grau grave freqüentemente requerem internação. Tentativas de tratar tais pacientes inteiramente na comunidade têm deparado com sucesso limitado³⁵⁴, mas retornando-os para seus lares com grande apoio social e um pacote de cuidados médicos supervisionados após avaliação inicial no pronto socorro tem tido mais sucesso³⁵⁵. Poupar em despesas com pacientes internados compensa os custos adicionais para manter uma equipe de cuidados comunitários de DPOC. Porém, uma análise custo-benefício detalhada dessas abordagens ainda é necessária.

A **Figura 5.4-3** mostra a gama de critérios usados para considerar internação/avaliação para exacerbações na DPOC. Alguns pacientes precisam internação imediata em unidade de tratamento intensivo (UTI) (**Figura 5.4 -4**). Internação de pacientes DPOC com exacerbações graves a unidades intermediárias ou unidades de cuidados respiratórios especiais pode ser apropriada se existir pessoal, habilidade e equipamento para identificar e tratar falência respiratória aguda com sucesso.

Figura 5.4-3. Indicação para Internações ou Avaliação Hospitalar por Exacerbações de DPOC*

- Aumento marcante na intensidade dos sintomas, como desenvolvimento repentino de dispnéia no repouso.
- DPOC básico grave.
- Aparecimento de sinais físicos novos (ex.: cianose, edema periférico)
- Falta da exacerbação em responder ao tratamento médico inicial
- Comorbidades significantes
- Exacerbações freqüentes
- Ocorrência de arritmias recentes
- Incertezas no diagnóstico
- Idade avançada
- Apoio domiciliar insuficiente

* *Recursos locais precisam ser considerados.*

Figura 5.4-4. Indicações Para Internação na UTI de Pacientes com Exacerbações da DPOC*

- Dispnéia grave que responde inadequadamente à terapia emergencial inicial
- Mudança no status mental (confusão, letargia, coma)
- Hipoxemia persistente ou piorando ($\text{PaO}_2 < 5,3$ kPa, 40 mm Hg), e/ou hipercapnia grave/piorando ($\text{PaCO}_2 > 8,0$ kPa, 60 mmHg), e/ou acidose respiratória grave/piorando ($\text{pH} < 7,25$), apesar do oxigênio suplementar e ventilação não-invasiva.
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva
- Instabilidade hemodinâmica – necessidade de vasopressores.

* Recursos locais precisam ser considerados.

Departamento de Emergência ou Hospital

As primeiras ações quando um paciente chega ao departamento de emergência é de fornecer oxigenoterapia suplementar e determinar se a exacerbação ameaça ou não a vida (**Figura 5.4-4**) Se for o caso, o paciente deve ser internado na UTI imediatamente. Caso contrário, o paciente pode ser tratado no departamento de emergência ou hospital como detalhado na **Figura 5.4-5**.

Oxigenoterapia controlada. A oxigenoterapia é fundamental no tratamento hospitalar de exacerbações da DPOC. Oxigênio suplementar deve ser titulado para melhorar a hipoxemia do paciente. Níveis adequados de oxigenação ($\text{PaO}_2 > 8,0$ kPa, 60 mmHg, ou $\text{SaO}_2 > 90\%$) são fáceis de alcançar em exacerbações não complicadas, mas retenção de CO_2 pode ocorrer de maneira insidiosa com pouca mudança nos sintomas. Uma vez iniciada a suplementação de oxigênio, deve-se realizar gasometria arterial 30-60 minutos depois para garantir oxigenação satisfatória sem retenção de CO_2 ou acidose. Máscaras “Venturi” (equipamentos de alto-fluxo) oferecem mais precisão na suplementação de oxigênio controlado do que o cateter nasal, mas são menos toleradas pelo paciente³¹¹.

Figura 5.4-5. Tratamento da Exacerbação Grave mas Não com Ameaça à Vida da DPOC no Departamento de Emergência ou Hospital³⁴⁶ *

- Avaliar gravidade dos sintomas, gases arteriais, raios-X do tórax.
- Aplicar oxigenoterapia controlada e repetir gasometria arterial após 30 – 60 minutos
- Broncodilatadores:
 - Aumentar doses e/ou frequência
 - Combinar beta2-agonistas e anticolinérgicos
 - Usar espaçadores ou nebulizadores de ar-comprimido
 - Considerar adicionar metilxantinas intravenosa, se necessário.
- Adicionar corticóide oral ou intravenoso
- Considerar antibióticos (oral ou ocasionalmente intravenoso) quando há sinais de infecção bacteriana.
- Considerar ventilação mecânica não-invasiva.

- Em todos os momentos:
 - Monitorar equilíbrio fluido e nutrição
 - Considerar heparina subcutânea
 - Identificar e tratar condições associadas (ex.: insuficiência cardíaca, arritmias)
 - Monitorar as condições do paciente

* Recursos locais precisam ser considerados

Terapia broncodilatadora. Os β 2-agonistas inalados de curta-duração são geralmente os broncodilatadores preferidos para tratamento das exacerbações da DPOC^{190, 311, 357} (**Evidencia A**). Se uma resposta imediata a esses fármacos não ocorre, a adição de um anticolinérgico é recomendada, mesmo que haja controvérsias nas evidências sobre a eficácia dessa combinação. Apesar do seu amplo uso clínico, o papel das metilxantinas no tratamento das exacerbações da DPOC continua controverso. Metilxantinas (teofilina ou aminofilina) são atualmente consideradas terapia intravenosa de segunda linha, usadas quando a resposta a broncodilatadores de curta-duração é inadequada ou insuficiente³⁵⁸⁻³⁶² (**Evidencia B**). Efeitos benéficos possíveis em termos de função pulmonar e desfecho clínico são modestos e inconsistentes, ao passo que os efeitos adversos são marcadamente elevados^{363, 364}. Não há estudos clínicos que tenham avaliado o uso de broncodilatador inalado de longa-duração (β 2-agonistas ou anticolinérgicos) com ou sem corticóides inalados durante uma exacerbação.

Corticóides. Os corticóides na forma oral ou intravenosa são recomendados como tratamento adicional a outras terapias em tratamentos hospitalares das exacerbações da DPOC^{350, 351} (**Evidencia A**). A dose exata que deve ser recomendada não é conhecida, mas doses altas são associadas a um risco significativo de efeitos colaterais. Prednisolona oral (30 a 40 mg) diariamente por 7–10 dias é eficiente e segura (**Evidencia C**). Tratamento prolongado não resulta em maior eficácia e aumenta o risco de efeitos colaterais (ex.: hiperglicemia, atrofia muscular).

Antibióticos. Estudos aleatórios placebo-controlado de tratamento de antibiótico em exacerbações da DPOC demonstraram um pequeno efeito benéfico dos antibióticos na função pulmonar³⁶⁵ e um ensaio aleatório controlado forneceu evidências do efeito benéfico significativo dos antibióticos em pacientes com DPOC que apresentaram um aumento em todos três dos seguintes sintomas cardinais: dispnéia, volume expectorado e escarro purulento³¹⁴. Houve também algum benefício nos pacientes com aumento em apenas dois desses sintomas cardinais.

Um estudo em pacientes com DPOC com exacerbação e não-hospitalizados mostrou relação entre a purulência do escarro e a presença de bactéria¹¹, sugerindo que esses pacientes deveriam ser tratados com antibióticos se apresentassem também pelo menos um dos outros dois sintomas cardinais (dispnéia ou volume de expectoração). Entretanto, esse critério para tratamento com antibiótico nas exacerbações da DPOC não foi confirmado em outros estudos. Uma pesquisa com pacientes com DPOC com exacerbações requerendo ventilação mecânica (invasiva ou não-invasiva) indicou que o fato de não se dar antibiótico estava associado ao aumento da mortalidade e uma maior incidência de pneumonia nosocomial secundária³⁶⁶. Com base na evidência disponível^{311, 62}, os antibióticos devem ser dados para:

- Pacientes com exacerbações da DPOC com os 3 seguintes sintomas cardinais: dispnéia aumentada, volume expectorado aumentado e aumento da purulência do escarro (**Evidencia B**)
- Pacientes com exacerbações da DPOC com dois dos sintomas cardinais, se um dos sintomas for o aumento da purulência do escarro (**Evidencia C**).
- Pacientes com exacerbação da DPOC grave que requerem ventilação mecânica (invasiva ou não-invasiva) (**Evidencia B**)

Os agentes infecciosos nas exacerbações da DPOC podem ser virais ou bacterianos^{177, 367}. As bactérias mais encontradas nas vias aéreas inferiores em pacientes com DPOC com exacerbações são *H. Influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. Catarrhalis*^{177, 330, 331, 368}. Os assim chamados patógenos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*^{368, 369} foram encontrados em pacientes com DPOC com exacerbações, mas por causa de limitações no diagnóstico a prevalência real desses organismos não é conhecida.

Estudos em pacientes com DPOC grave que requerem ventilação mecânica^{370, 371} mostraram que outros organismos, como bacilos gram-negativos entéricos e *P. aeruginosa*, podem ser mais freqüentes. Outras pesquisas mostraram que a gravidade da DPOC é um determinante do tipo de microorganismo^{372, 373}. Em pacientes com DPOC leve com exacerbações, *S. pneumoniae* é predominante. À medida que o VEF1 diminui e pacientes tem exacerbações e/ou comorbidades

mais freqüentes, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* se tornam mais freqüentes e *P.aeruginosa* pode surgir em pacientes com limitação grave do fluxo aéreo (**Figura 5.4-6**)^{177, 311}. Os fatores de risco para infecção por *P.aeruginosa* são internação recente, administração freqüente de antibióticos (4 cursos no último ano), exacerbações em DPOC grave e isolamento de *P. aeruginosa* durante uma exacerbação anterior ou colonização durante um período estável^{372, 373}.

Figura 5.4-6: Estratificação de Pacientes com DPOC Exacerbado para Tratamento Antibiótico e Potenciais Microorganismos Envolvidos em Cada Grupo^{171, 311}

Grupo	Definição ^a	Microorganismos
Grupo A	Exacerbação leve, Sem risco de resultado ruim	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Vírus
Grupo B	Exacerbação moderada com fatores de risco para resultado ruim	Grupo A mais a presença de organismos resistentes (beta-lactamase produzindo <i>S. pneumoniae</i> penicilina-resistente) Enterobacteriaceae (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.)
Grupo C	Exacerbação grave com fatores de risco para infecção com <i>P.aeruginosa</i>	Grupo B, mais: <i>P. aeruginosa</i>

a. Fatores de risco para resultado ruim em pacientes com exacerbações de DPOC: presença de comorbidades, DPOC grave, exacerbações freqüentes (> 3 por ano), e uso de antimicrobiano nos últimos 3 meses^{177, 311, 372}

Figura 5.4-7^{177, 311, 332} indica o tratamento antibiótico recomendado para exacerbações da DPOC, embora deva ser enfatizado que a maioria dos estudos publicados relacionados ao uso dos antibióticos foi realizada em pacientes com bronquite crônica. A via de administração (oral ou intravenosa) depende da habilidade do paciente de comer e da farmacocinética do antibiótico. A via oral é a preferida; se a via IV tiver que ser usada, recomenda-se mudar para a via oral quando a estabilização clínica permitir. Baseado nos estudos da duração do uso de antibióticos para bronquite crônica³⁷⁴⁻³⁷⁶, o tratamento antibiótico para pacientes com DPOC com exacerbações podem ser de 3 a 7 dias (**Evidência D**).

Estimulantes respiratórios. Estimulantes respiratórios não são recomendados para falência respiratória aguda.³⁵⁷ Doxapram, um estimulante respiratório não - específico, mas relativamente seguro, é acessível em alguns países como formulação intravenosa e deve ser usado apenas quando ventilação intermitente não-invasiva não estiver disponível ou não for recomendado³⁷⁷.

5.4-7 Tratamento com Antibiótico nas Exacerbações de DPOC ^{a, b ref.177, 311, 332}			
	Tratamento Oral (sem ordem especial)	Tratamento Oral Alternativo (sem ordem especial)	Tratamento Parental (sem ordem especial)
Grupo A	<p>Pacientes com apenas um dos sintomas^c cardinais não devem receber antibióticos</p> <p>Se for indicado, então:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta-lactamâmicos (Penicilina, Ampicilina, Amoxicilina^d) • Tetraciclina • Trimetoprima/Sulfametoxazol 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-lactamâmicos / inibidor de beta-lactamase^b • Macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina, Roxitromicina^e) • Cefalosporina 2^a ou 3^a geração • Ketoídeos (Telitromicina) 	
Grupo B	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-lactâmicos/ Inibidor de betalactamase 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolonas (Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino) 	<ul style="list-style-type: none"> • Betalactâmico / Inibidor de beta-lactamase (amoxiclavulanato, ampicilina/sulbactam) • Cefalosporinas 2^a ou 3^a geração • Fluoroquinolonas (Levofloxacino, Moxifloxacino)
Grupo C	<p>Em pacientes com risco de infecções <i>Pseudomonas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino alta dose^f) 		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino alta dose ou • Beta-lactâmicos com atividade <i>P.aeruginosa</i>

- Todos os pacientes com DPOC com sintomas de exacerbação devem ser tratados com broncodilatador e corticóides suplementares.
- Classes de antibióticos são indicadas (com agentes específicos em parênteses). Em países com altos índices de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, altas doses de Amoxicilina ou amoxicilina/clavulanato são recomendados. (ver Figura 5.4-6 para definições de Grupos A, B e C)
- Sintomas cardinais são aumento de dispnéia, volume expectorado e escarro purulento
- Esse antibiótico não é apropriado em área onde há aumento de prevalência de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtores de beta-lactamase e/ou *S.pneumoniae* resistente à penicilina.
- Não disponível em toda parte do mundo.
- Doses de 750 mg são eficientes contra *P.aeruginosa*

Suporte ventilatório. Os principais objetivos do suporte ventilatório mecânico em pacientes com DPOC com exacerbações são diminuir mortalidade e morbidade e aliviar sintomas. Suporte ventilatório inclui tanto a ventilação intermitente não-invasiva usando aparelhos de pressão negativa ou positiva, como também a ventilação mecânica invasiva (convencional) com intubação oro-traqueal ou traqueostomia.

Ventilação mecânica não-invasiva. A ventilação intermitente não-invasiva (NIV – do inglês “Noninvasive Intermittent Ventilation”) foi estudada em diversos ensaios controlados aleatórios na falência respiratória aguda, continuamente fornecendo resultados positivos com índices favoráveis de 80 – 85%^{265, 378-380}. Esses estudos forneceram evidências que NIV melhora a acidose respiratória (aumenta pH e diminui PaCO₂), diminui frequência respiratória, gravidade da falta de ar e duração da internação (Evidencia A). Mais importante, a mortalidade - ou seu marcador, a taxa de intubação – é reduzida por essa intervenção³⁸⁰⁻³⁸³. Entretanto, NIV não é apropriada para todos os pacientes, como está resumido na **Figura 5.4-8**²⁸⁵

Figura 5.4-8. Indicações e Contra-indicações Relativas para NIV^{311, 378, 384, 385}

Critério de Seleção

- Dispnéia moderada à grave com uso dos músculos acessórios e movimento paradoxal abdominal
- Acidose moderada à grave ($\text{pH} \leq 7,35$) e/ou hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 6,0 \text{ kPa}$, 45 mmHg)³⁸⁶
- Frequência respiratória > 25 respirações por minuto

Critério de Exclusão (qualquer um pode estar presente)

- Parada respiratória
- Instabilidade cardiovascular (hipertensão, arritmias, infarto do miocárdio)
- Mudança do status mental; paciente não cooperativo.
- Risco de aspiração alta
- Secreções viscosas ou abundantes
- Recente cirurgia facial ou gastresofágica
- Trauma craniofacial
- Anomalias nasofaríngeas fixas
- Queimaduras
- Obesidade extrema.

Ventilação mecânica invasiva. Durante as exacerbações da DPOC os eventos ocorrendo dentro dos pulmões incluem broncoconstricção, inflamação das vias aéreas, aumento de secreção do muco e perda da retração elástica, sendo que todos esses eventos evitam que o sistema respiratório chegue à capacidade residual funcional passiva no final da expiração, elevando a hiperinflação dinâmica e aumentando o trabalho de respirar^{387, 388}. As indicações para início da ventilação mecânica invasiva durante as exacerbações da DPOC são mostradas na **Figura. 5.4-9**, incluindo fracasso de uma tentativa inicial de NIV³⁸⁹. À medida que se ganha experiência com o uso clínico generalizado de NIV em DPOC, várias indicações para ventilação mecânica invasiva estão sendo tratadas, com sucesso, com NIV. **Figura 5.4-10** detalha outros fatores que determinam o uso de ventilação invasiva.

Figura 5.4-9. Indicações para Ventilação Mecânica Invasiva

- Impossibilidade de tolerar NIV ou fracasso na NIV (para critério de exclusão, ver **Figura 5.4 -8**)
- Dispnéia grave com uso de músculos acessórios e movimentos paradoxais abdominais.
- Frequência respiratória > 35 respirações por minuto
- Hipoxemia com ameaça de vida
- Acidose grave ($\text{pH} < 7,25$) e/ou hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$, 60 mm Hg)
- Parada respiratória
- Sonolência, nível mental prejudicado.
- Complicações cardiovasculares (hipotensão, choque)
- Outras complicações (anormalidades metabólicas, sepse, pneumonia, embolia pulmonar, barotrauma, derrame pleural extenso).

O uso de ventilação invasiva em pacientes no estágio final da DPOC é influenciado pela probabilidade de reverter o evento precipitante, pela vontade do paciente e pela disponibilidade de equipamentos de cuidados intensivos. Quando possível, uma declaração clara dos desejos de tratamento do próprio paciente – uma orientação avançada ou “testamento em vida” - torna essas decisões difíceis muito mais fáceis de serem resolvidas. Os riscos principais incluem o risco de pneumonia associada à ventilação (especialmente quando organismos multirresistentes são prevalentes), barotrauma e o insucesso no desmame para ventilação espontânea.

Contrariando algumas opiniões, a mortalidade aguda entre os pacientes com DPOC com falência respiratória é menor que entre os pacientes ventilados por causas não-DPOC³²⁴. Um estudo com um grande número de pacientes com DPOC com falência respiratória aguda relatou uma mortalidade hospitalar de 17-49%³¹⁶. Mais casos de mortalidade foram informados durante os 12 meses seguintes, principalmente entre aqueles pacientes que apresentavam função pulmonar ruim antes da ventilação ($VEF_1 < 30\%$ do previsto), que apresentavam comorbidade não-respiratória ou estavam confinados em casa. Os pacientes que não apresentavam um diagnóstico prévio de condição de comorbidade, que apresentavam uma falência respiratória devido à causa potencialmente reversível (como infecção) ou com relativa mobilidade e não usando oxigênio de longo-prazo tiveram melhor resultado com o suporte ventilatório.

Figura 5.4-10. Fatores Determinantes para Iniciar Ventilação Mecânica Invasiva

- Postura cultural em relação à deficiência crônica
- Expectativas com a terapia
- Recursos financeiros (especialmente condições para equipamento de UTI)
- Percepção de provável recuperação
- Prática médica usual
- Desejos, se forem conhecidos, do paciente.

O desmame ou descontinuação da ventilação mecânica pode ser particularmente difícil e perigoso em pacientes com DPOC. O determinante mais influente da dependência mecânica ventilatória nesses pacientes é o equilíbrio entre a carga respiratória e a capacidade dos músculos respiratória de agüentar essa carga³⁹⁰. Ao contrário, a troca gasosa pulmonar isoladamente não é a dificuldade principal em pacientes com DPOC³⁹¹⁻³⁹³. O desmame de pacientes da ventilação pode ser um processo muito difícil e prolongado e o melhor método (pressão de suporte ou tubo T) continua um assunto em debate³⁹⁴⁻³⁹⁶. Em pacientes com DPOC que apresentam falha de extubação, a ventilação não-invasiva facilita o desmame e previne reintubação, mas não reduz a mortalidade^{89, 92}. Um estudo que incluiu pacientes com DPOC e não DPOC mostrou que ventilação mecânica não-invasiva em pacientes que apresentaram falha na extubação não foi eficiente em evitar a necessidade de reintubação e não reduziu a mortalidade.

Outras medidas. Tratamentos adicionais que podem ser usados no hospital incluem: administração fluida (monitoramento preciso do equilíbrio de líquidos é essencial); nutrição (suplementar quando necessário); profilaxia para trombose venosa profunda (aparelhos mecânicos, heparina etc.) em pacientes imobilizados, policitêmicos ou desidratados com ou sem história de doença tromboembólica; e eliminação de escarro (estimulando tosse e volume expiratório forçado baixo como em tratamentos domiciliares). A percussão manual ou mecânica do tórax e a drenagem postural podem ser benéficas em pacientes produzindo > 25 ml escarro por dia ou com atelectasia lobar. Não há dados para sustentar o uso rotineiro de N-acetilcisteína inalado ou qualquer outra medida para aumentar a depuração do muco. A reabilitação pulmonar não é indicada nas exacerbações da DPOC, mas pode ser útil em pacientes após se recuperarem do evento agudo.

Alta do Hospital e Acompanhamento

Os dados clínicos existentes são insuficientes para estabelecer a duração ideal de internação para pacientes desenvolvendo uma exacerbação da DPOC^{312, 398, 399}. Um consenso e dados limitados apóiam um critério para alta listada na Figura 5.4-11.

Figura 5.4-11. Critérios para Alta de Pacientes com DPOC com Exacerbação

- Necessidade de terapia com β_2 agonista inalado com frequência não mais que a cada 4 horas.
- O paciente, se antes andava, é capaz de caminhar pelo quarto.
- O paciente é capaz de comer e dormir sem ficar frequentemente acordando com dispnéia.
- O paciente está clinicamente estável por 12-24 horas.
- A gasometria arterial está estável por 12-24 horas.
- O paciente (ou quem for responsável pelos cuidados domiciliares) compreende inteiramente o uso correto dos medicamentos
- O acompanhamento e preparação para cuidados domiciliares foram completados (ex.: enfermeiro visitante, entrega de oxigênio, fornecimento de refeições)
- O paciente, a família e o médico estão confiantes que o paciente pode fazer tratamento com sucesso em casa.

A Figura 5.4-12 fornece itens para serem incluídos em uma avaliação de acompanhamento 4 a 6 semanas após a alta do hospital. Depois disso, o acompanhamento é igual ao da DPOC estável, incluindo supervisionar o abandono do fumo, monitorar o efeito de cada tratamento e monitorar mudanças nos parâmetros espirométricos³⁵⁵. Visitas domiciliares por um enfermeiro comunitário pode permitir uma alta precoce em pacientes internados com exacerbação da DPOC, sem elevar os índices de reinternação^{190, 400-402}.

Em pacientes hipoxêmicos durante uma exacerbação DPOC, deve-se realizar gasometria arterial e/ou oximetria de pulso antes da alta do hospital e nos 3 meses seguintes. Se o paciente continua hipoxêmico, oxigenoterapia suplementar de longo-prazo pode ser necessário.

As possibilidades de prevenção de futuras exacerbações devem ser revistas antes da alta, com atenção especial à cessação do tabagismo, vacinação (vacinas contra pneumococos e gripe), conhecimento do tratamento preconizado incluindo técnicas de inalação^{32, 403, 404} e como reconhecer sintomas de exacerbações.

Figura 5.4-12. Itens para Avaliar na Visita de Acompanhamento 4-6 Semanas após a Alta do Hospital por Exacerbação da DPOC.

- Capacidade de lidar com o ambiente usual
- Medida do VEF1
- Reavaliação das técnicas de inalação
- Compreensão do plano recomendado de tratamento
- Necessidade de oxigenoterapia de longo-prazo e/ou nebulizador domiciliar (para pacientes com *Estágio IV: DPOC Muito Grave*)

A farmacoterapia conhecida como possível de reduzir o número de exacerbações e internações e adiar o tempo entre a primeira e próxima internação, como os broncodilatadores inalados de longa-duração, os corticóides inalados e a medicação associada, deve ser especificamente considerada. Reabilitação precoce de pacientes ambulatoriais após internação por exacerbação, é seguro e resulta em melhoras clinicamente significantes na capacidade de exercício e nível de saúde em 3 meses⁴⁰⁵. Caso o paciente tenha uma deficiência persistente significativa é necessário discutir estes problemas sociais e um cuidador deve ser apontado para cuidar dele.

Referências:

1. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114(9):758-62.
2. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1009-14.
2. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(4):826-32.
4. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
5. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-40.
6. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986;314(23):1485-90.
7. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
8. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
9. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1(7389):775-9.
10. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):893-8.
11. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638-45.
12. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6.
13. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
14. Calverley PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. [editorial]. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(1):5-6.
15. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
16. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104(1):254-8.
17. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):930-4.
18. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Grazzini M, et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest* 2004;125(2):459-65.
19. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94(2):188-96.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
21. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20(5):1117-22.

22. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between FEV1 and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988;43(4):335-6.
23. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327(7416):653-4.
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
25. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000;117(4):1146-61.
26. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005(121):1-7.
27. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106(4):410-6.
28. Lofdahl CG, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV, Pauwels RA, Pride NB. The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. *Respir Med* 1998;92(3):467-72.
29. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(3):491-500.
30. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(11):880-7.
31. Van Der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1(1):13.
32. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23(1):28-33.
33. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):544-9.
34. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):591-7.
35. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
36. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):53-9.
37. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
38. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58(8):654-8.
39. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):659-64.
40. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):542-9.
41. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.

42. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel MR, Spiro SG. Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993;6(4):559-62.
43. Calverley PMA, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982;125(5):507-10.
44. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2005.
45. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest* 2005;128(3):1201-8.
46. Dekhuijzen PN, Folgering HT, van Herwaarden CL. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991;99(1):128-33.
47. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT. Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):260-5.
48. Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006;296(14):1742-8.
49. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(1):23-9.
50. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
51. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
52. Yu-Fen L, Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Rappaport EB, et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke on lung function in boys and girls with or without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2097-104.
53. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
54. Colley JR, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974;2(7888):1031-4.
55. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
56. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-9.
57. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995;15(3):369-90.
58. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998;53 Suppl 5 Pt 2:S1-38.
59. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
60. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54
61. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
62. Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.

63. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
64. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
65. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
66. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999;54(1):1-2.
67. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):594-603.
68. Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259(19):2883-9.
69. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321(7257):355-8.
70. Schwartz JL. Review and evaluation of smoking cessation methods: United States and Canada, 1978-1985. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1987.
71. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994;271(24):1940-7.
72. Sachs DP, Benowitz NL. Individualizing medical treatment for tobacco dependence. *Eur Respir J* 1996;9(4):629-31.
73. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357(9268):1571-5.
74. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.
75. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):56-63.
76. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1561-8.
77. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71.
78. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
79. Kunzli N, Kaiser R, Medina M, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.
80. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):122-9.
81. Oroczo-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
82. Chapman RS, Xingzhou H, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Br Med J* 2005;331:1050.
83. Ghambarian MH, Feenstra TL, Zwanikken P, Kalinina AM. Can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine* 2004;39:337-43.

84. Nichter M. Introducing tobacco cessation in developing countries: an overview of Quit Tobacco International. *Tobacco Control* 2006;15(Supplement 1):12-7.
85. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press; 1982.
86. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16(4):199-202.
87. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a communitybased education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46(2):23-7.
88. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9(3):237-52.
89. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):861-4.
90. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
91. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995;70(11):957-9.
92. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1055-9.
93. Taylor SJ, Candy B, Bryar RM, Ramsay J, Vrijhoef HJ, Esmond G, et al. Effectiveness of innovations in nurse led chronic disease management for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ* 2005;331(7515):485.
94. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beaupre A, Begin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163(5):585-91.
95. Tougaard L, Krone T, Sorknaes A, Ellegaard H. Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. The PASTMA Group. *Lancet* 1992;339(8808):1517-20.
96. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004;52(3):259-66.
97. Monninkhof E, van der Valk P, van der Palen J, van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(5):815-20.
98. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonida 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(25):1948-53.
99. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-23.
100. 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(7245):1297-303.
101. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(4):301-4.
102. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:419-45.
103. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):967-75.
104. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(3):624-9.
105. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5(6):659-64.

106. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):850-5.
107. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(5):1188-91.
108. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297(6662):1506-10.
109. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4(4):415-20.
110. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, Mossberg B, Philipson K, Blomquist M, *et al.* Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995;8(11):1886-93.
111. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):899-905.
112. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, *et al.* European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18(1):228-42.
113. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86(4):317-25.
114. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91(6):804-7.
115. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995;107(2):401-5.
116. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, *et al.* Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1069-74.
117. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, *et al.* Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59(6):471-6.
118. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(6):832-40.
119. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, *et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209-16.
120. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, *et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115(4):957-65.
121. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, *et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):778-84.
122. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23(2):241-9.
123. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, *et al.* Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(5):317-26.
124. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127(3):809-17.
125. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983;75(4):697-701.

126. 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(5):1411-9.
127. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46(5):355-9.
128. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003;124(3):844-9.
129. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50(7):750-4.
130. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696]. *Eur Respir J* 1997;10(4):815-21.
131. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a doseresponse study. *Respir Med* 1995;89(5):357-62.
132. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, *et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121(4):1058-69.
133. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98(4):811-5.
134. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993;14(6):744-50.
135. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1028-30.
136. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. *London: Chapman and Hall*; 1995:391-417.
137. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64(6-7):457-64.
138. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55(4):289-94.
139. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, *et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19(2):217-24.
140. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
141. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):333-9.
142. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9(2):311-24.
143. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9(2):325-36.
144. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320(23):1521-5.
145. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48(3):227-32.
146. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):747-51.

147. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112(6):1514-21.
148. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65(5):354-62.
149. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15(5):878-85.
150. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, *et al.* Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119(6):1661-70.
151. Bellia V, Foresi A, Bianco S, Grassi V, Olivieri D, Bensi G, *et al.* Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96(11):881-9.
152. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42(10):773-8.
153. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114(3):216-23.
154. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988;1(1):22-6.
155. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985;67(1):56-64.
156. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1958-64.
157. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11-6.
158. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):800-2.
159. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109(5):1156-62.
160. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, *et al.* Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):174-8.
161. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
162. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and Salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1084-91.
163. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21(1):68-73.
164. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449-56.
165. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, *et al.* Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(1):74-81.
166. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1358-63.
167. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, *et al.* Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12):992-7.

168. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, *et al.* The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124(3):834-43.
169. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(6):912-9.
170. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, *et al.* Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonida Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19(6):1058-63.
171. Workshop Report: Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Updated 2005. Available from <http://www.goldcopd.org> 2005.
172. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-20.
173. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778-84.
174. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86(6):497-508.
175. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of coldadapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169(1):68-76.
176. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(2):120-5.
177. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
178. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, *et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
179. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
180. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, *et al.* Clinical efficiency of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
181. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:979-85.
182. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
183. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, *et al.* Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966;1(5499)(5499):1317-22.
184. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, *et al.* Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4(678):265-9.
185. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
186. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph; 1998:264-77.

187. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebocontrolled trial. *Respiration* 1996;63(3):174-80.
188. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92(4):618-20.
189. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97(1):75-83.
190. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
191. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(1):225-44.
192. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, *et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531-5.
193. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40(11):832-5.
194. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64(6):405-15.
195. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1(4):351-5.
196. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-60.
197. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1719-24.
198. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(6):828-34.
199. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1713-4.
200. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, *et al.* Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
201. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347(8999):436-40.
202. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
203. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57(11):939-44.
204. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991;4(8):926-31.
205. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44(5):387-90.
206. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305(27):1611-6.

207. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81(3):287-92.
208. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1877-80.
209. Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, *et al.* American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1390-413.
210. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1666-82.
211. Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):825-33.
212. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997;112(5):1363-96.
213. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348(9035):1115-9.
214. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344(8934):1394-7.
215. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7(2):269-73.
216. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, *et al.* Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50(8):824-8.
217. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 (6 Pt 1):2005-13.
218. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990;97(5):1077-82.
219. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;93(4):688-92.
220. Martinez FJ, Vogel PD, Dupont DN, Stanopoulos I, Gray A, Beamis JF. Supported arm exercise vs unsupported arm exercise in the rehabilitation of patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest* 1993;103(5):1397-402.
221. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):19-38.
222. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1248-53.
223. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13(1):125-32.
224. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29(1):59-65.
225. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, *et al.* Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355(9201):362-8.
226. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977;32(3):307-11.
227. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12(2):363-9.
228. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47(12):1019-24.

229. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113 (4 Suppl):263S-8S.
230. American College of Sports Medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22(2):265-74.
231. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20(1):12-9.
232. Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, Georgiadou O, Papazahou O, Roussos C. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J* 2004;24(3):385-90.
233. Yohannes AM, Connolly MJ. Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rehabil* 2003;17(5):465-71.
234. Roomi J, Yohannes AM, Connolly MJ. The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1998;27(6):703-6.
235. Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16(1):63-7.
236. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1034-42.
237. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, *et al.* Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1637-42.
238. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94(12):1184-91.
239. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119(6):1705-10.
240. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomized controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(2):143-5.
241. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):880-8.
242. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4 Pt 1):925-9.
243. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20(3):570-6.
244. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, *et al.* Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):896-901.
245. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7(10):1793-7.
246. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(6):1435-8.
247. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):961-6.
248. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52(8):674-9.
249. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1075-82.

250. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1511-7.
251. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):283-8.
252. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(9):745-51.
253. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, *et al.* Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:531-7.
254. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002;122(2):421-8.
255. Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, *et al.* Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002;121(4):1070-8.
256. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 3-7.
257. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
258. Dowson C, Laing R, Barraclough R, Town I, Mulder R, Norris K, *et al.* The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114(1141):447-9.
259. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997;112(2):370-9.
260. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
261. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
262. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
263. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333(11):710-4.
264. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493-8.
265. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113(1):65-70.
266. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998;113 (4 Suppl):256S-62S.
267. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):530-5.
268. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18(1):77-84.
269. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 2002;121(2):393-400.
270. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):892-8.
271. Eaton T, Garrett JE, Young P, Fergusson W, Kolbe J, Rudkin S, *et al.* Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002;20(2):306-12.
272. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, Begin R, Maltais F. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J* 2005;25(6):1032-8.
273. Stevenson NJ, Calverley PM. Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(8):668-72.

274. Lewis CA, Eaton TE, Young P, Kolbe J. Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients. *Eur Respir J* 2003;22(4):584-8.
275. Petty TL, O'Donohue WJ, Jr. Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. Summary of the Fourth Oxygen Consensus Conference, Washington, D.C., October 15-16, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(3):875-7.
276. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996;110(2):411-6.
277. Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimization analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ* 1999;319(7201):19-23.
278. Gong H, Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101(4):1104-13.
279. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101(3):638-41.
280. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia/altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(6):980-6.
281. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15(4):635-9.
282. Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, Martin JG, Wood-Dauphinee S, Beaupre A, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992;340(8833):1425-9.
283. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20(3):511-4.
284. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20(3):529-38.
285. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116(2):521-34.
286. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995;5(4):717-34.
287. Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC, Hugh-Jones P. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984;39(2):140-2.
288. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG, Van den Bosch JM, Vanderschueren RG, Westermann CJ, et al. Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91(1):63-70.
289. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(1):106-16.
290. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1578-85.
291. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(6):1984-90.
292. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (3 Pt 1):715-22.
293. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82(2):431-43.
294. Elpern EH, Behner KG, Klontz B, Warren WH, Szidon JP, Kesten S. Lung volume reduction surgery: an analysis of hospital costs. *Chest* 1998;113(4):896-9.

295. Albert RK, Lewis S, Wood D, Benditt JO. Economic aspects of lung volume reduction surgery. *Chest* 1996;110(4):1068-71.
296. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):789-818.
297. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322(11):772-4.
298. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(7):656-68.
299. Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant data: 1988-1994*. Washington, D.C.: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services; 1995.
300. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351(9095):24-7.
301. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951-6.
302. Ramsey SD, Patrick DL, Albert RK, Larson EB, Wood DE, Raghu G. The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest* 1995;108(6):1594-601.
303. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, *et al*. Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998;113(1):124-30.
304. van Enckevort PJ, Koopmanschap MA, Tenvergert EM, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, *et al*. Lifetime costs of lung transplantation: estimation of incremental costs. *Health Econ* 1997;6(5):479-89.
305. van Enckevort PJ, TenVergert EM, Bonsel GJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, *et al*. Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(2):344-56.
306. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340(12):937-44.
307. Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85(5):1129-39.
308. Weisman IM. Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(2):116-25.
309. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11(1):198-212.
310. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23(1):159-72.
311. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
312. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105(5):366-72.
313. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998;18(2):125-33.
314. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
315. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980;1(8166):467-70.

316. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, *et al.* Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):234-41.
317. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
318. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
319. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.
320. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, *et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
321. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997;111(1):89-94.
322. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, *et al.* Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98(3):272-7.
323. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274(23):1852-7.
324. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, *et al.* Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-55.
325. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
326. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.
327. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):358-64.
328. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1298-303.
329. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(1):73-80.
330. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, *et al.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-20.
331. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cekarini L, Bassotti C, *et al.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(3):262-7.
332. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71.
333. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):448-53.
334. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118(6):1557-65.
335. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, *et al.* Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680-5.

336. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. Moraxella catarrhalis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Burden of Disease and Immune Response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195-9.
337. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18(5):523-7.
338. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
339. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Swcholer A, *et al.* The use of B-natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *J Intern Med* 2005;258:77-85.
340. Richards AM, Nicholls MG, Epiner EA, Lainchbury JD, Troughton RW, Elliott J, *et al.* B-type natriuretic peptide and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786.
341. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321(7271):1265-8.
342. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, *et al.* Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57(2):167-9.
343. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, *et al.* Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(11):907-12.
344. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, *et al.* Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21(1):58-67.
345. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996;80(3):589-609.
346. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: management. *Thorax* 2006;61(6):535-44.
347. Rebeck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, *et al.* Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82(1):59-64.
348. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50(8):834-7.
349. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154 (2 Pt 1):407-12.
350. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60.
351. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, *et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(25):1941-7.
352. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, *et al.* Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):698-703.
353. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, *et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348(26):2618-25.
354. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998;316(7147):1791-6.

355. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351(9119):1853-5.
356. Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999;160(8):1151-5.
357. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
358. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1328-33.
359. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, *et al.* Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115(1):38-48.
360. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, *et al.* Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1(6):536-9.
361. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311(6):349-53.
362. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8(4):289-92.
363. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327(7416):643.
364. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60(9):713-7.
365. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(12):957-60.
366. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2001;358(9298):2020-5.
367. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, *et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
368. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, *et al.* Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57(8):672-6.
369. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57(12):1087-8; author reply 8-9.
370. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, *et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (5 Pt 1):1498-505.
371. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, *et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1004-8.
372. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116(1):40-6.
373. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113(6):1542-8.
374. Fogarty C, de Wet R, Mandel L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. Five day Telitromycin once daily is as effective as 10 day Clarithromycin twice daily for the treatment of Acute Exacerbations of

- Chronic Bronchitis and is associated with reduced health-care resources utilization. *Chest* 2005;128:1980-8.
375. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, *et al.* Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125(3):953-64.
376. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. for the 068 Study Group. A comparison of Gemifloxacin and Clarithromycin in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002;4:639-52.
377. Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000223.
378. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7382):185.
379. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120(9):760-70.
380. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, *et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-22.
381. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799-806.
382. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, *et al.* Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555-7.
383. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931-5.
384. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, *et al.* How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1450-8.
385. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
386. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56(9):708-12.
387. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, Higgs BD, Lennox S, Calverley PM, *et al.* Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):672-7.
388. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):420-8.
389. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, *et al.* Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1701-7.
390. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1115-23.
391. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1246-50.
392. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, Radermacher P, Adnot S, Meignan M, *et al.* Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75(5):730-8.

393. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, *et al.* Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(9):721-8.
394. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, *et al.* A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332(6):345-50.
395. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, *et al.* Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):896-903.
396. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11(6):1349-53.
397. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, *et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350(24):2452-60.
398. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):158-64.
399. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266(1):80-3.
400. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, *et al.* Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55(11):902-6.
401. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, Manheim L, Henderson W, Kubal JD, *et al.* Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *Jama* 2000;284(22):2877-85.
402. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325(7370):938.
403. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998;4(3):425-38.
404. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981;36(8):585-9.
405. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329(7476):1209.

CAPITULO 6: Traduzindo as Diretrizes Recomendadas para o Contexto de Serviços Básicos de Saúde

PONTOS FUNDAMENTAIS:

- Existe evidência considerável que o tratamento da DPOC geralmente não está de acordo com as diretrizes (“guidelines”) atuais. Uma difusão melhor das diretrizes e suas implementações eficientes numa variedade de locais clínicos é urgentemente necessário.
- Em muitos países, médicos de clinica geral tratam a grande maioria dos pacientes com DPOC e podem estar envolvidos ativamente em campanhas de saúde pública e na divulgação sobre a redução de exposição a fatores de risco tanto para os pacientes como para o público.
- A confirmação espirométrica é um componente fundamental para o diagnóstico da DPOC e os médicos clínicos devem ter acesso à espirometria de alta qualidade.
- Pacientes mais velhos freqüentemente apresentam múltiplas condições crônicas de saúde. As comorbidades podem aumentar o impacto da DPOC no estado de saúde do paciente e pode complicar o tratamento da DPOC.

INTRODUÇÃO

As recomendações fornecidas nos Capítulos 1 a 5 definem – do ponto de vista da *doença* – as melhores práticas em diagnósticos, monitoramento e tratamento da DPOC. Entretanto, a clínica médica é baseada no compromisso com os pacientes e esse compromisso determina o sucesso ou fracasso em buscar a melhor prática. Por esse motivo, a prática médica requer uma tradução de recomendações específicas de doenças para a condição de cada paciente – a comunidade local em que vivem e o sistema de saúde de qual recebem cuidados médicos. Esse capítulo resume vários fatores fundamentais na aplicação das recomendações na prática clínica, principalmente com os cuidados primários. Esses fatores irão determinar em grande parte o sucesso com que a proposta GOLD de melhores práticas será implementada.

É reconhecido que o alcance desse capítulo é limitado. Ele não cobre a gama enorme de profissionais da saúde que fornecem cuidados aos pacientes DPOC, nem a necessidade sempre crescente de desenvolver um currículo educacional que melhore as habilidades no diagnóstico e tratamento da DPOC, como também não explora o papel essencial das Sociedades Médicas nacionais/regionais de muitas especialidades trabalharem juntas, e em colaboração com as autoridades de saúde pública para coordenar mensagens fundamentais que possam aumentar a conscientização da DPOC e reduzir o impacto dessa doença. Esses tópicos são muito importantes e irão receber atenção crescente nos próximos anos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e implementação precoce do tratamento – especialmente a cessação do tabagismo– tem demonstrado ser possível prevenir ou adiar o início da limitação das vias aéreas ou reduzir sua progressão. Na busca do diagnóstico precoce, é aconselhável o procedimento de identificar os pacientes em alto risco de DPOC, seguido por uma observação atenta desses pacientes.

Sintomas Respiratórios

Dos sintomas respiratórios característicos da DPOC (dispnéia, tosse, produção de expectoração), a dispnéia é o sintoma que interfere mais com o dia-a-dia e nível de saúde do paciente. Por esse motivo, quando a história médica do paciente está sendo tirada, é importante explorar o impacto da dispnéia e outros sintomas nas atividades diárias, trabalho, atividades sociais e providenciar tratamento correspondente. A história médica do paciente se consegue tanto escutando o paciente como fazendo perguntas, e a escuta ativa vai revelar o impacto de sinais/sintomas sobre o estado de saúde do paciente. Se esse processo não trazer clareza suficiente, pode ser útil usar um pequeno questionário como o “British Medical Research Council (MRC) Questionnaire”¹ (do *Conselho de Pesquisa Médica Britânica*) que avalia o impacto da dispnéia nas atividades diárias, o “Clinical COPD Questionnaire (CCQ)”² (*Questionário DPOC Clínico*), que avalia sintomas relacionados com DPOC, nível funcional e saúde mental, ou o “International Primary Care Airways Group Questionnaire (IPAG)” que avalia sintomas relacionados à DPOC e os fatores de risco (<http://www.ipag.org>).

Espirometria

A DPOC em muitos países não é devidamente diagnosticada. Para evitar isso, a disponibilidade e uso de espirometria de alta-qualidade deve ser encorajada. Espirometria de alta qualidade em clínica médica é possível^{3, 4}, contanto que sejam fornecidos bons treinamentos de capacitação e sejam assegurados programas continuados de qualidade. Uma alternativa é garantir que espirometria de alta qualidade esteja disponível na comunidade, por exemplo, na prática da clínica médica em si, em laboratórios de cuidados primários ou em hospitais, dependendo da estrutura do sistema local de assistência à saúde⁵. A colaboração continuada entre a clínica médica e a pneumologia também assegura controle de qualidade.

Embora a confirmação do diagnóstico da DPOC e avaliação da gravidade da doença são estabelecidas pela espirometria, em muitos países os médicos clínicos diagnosticam DPOC apenas com bases clínicas⁶. Diversos fatores são responsáveis por essa situação, incluindo a falta de reconhecimento do papel essencial que a espirometria tem no diagnóstico da DPOC e a falta de treinamento adequado do seu uso e interpretação⁶⁻⁸. Existe uma necessidade clara de iniciativas adicionais de educação com alvo nos clínicos gerais para que se possa tratar desses fatores.

Entretanto, em muitas áreas os médicos clínicos não têm acesso à espirometria, especialmente à espirometria atualizada. Sob tais condições não é possível aplicar inteiramente as recomendações desse relatório e o diagnóstico da DPOC terá que ser feito com as ferramentas disponíveis. O uso do medidor do pico de fluxo expiratório pode ser considerado, contanto que seja claramente compreendido o fato do valor previsto do pico de fluxo expiratório (positivo ou negativo) ser limitado para o diagnóstico da DPOC. Pico de fluxo baixo é consistente com a DPOC, mas tem pouca especificidade, pois pode ser causado por outras doenças pulmonares ou por má execução. O uso do pico de fluxo não deve impedir a implementação da espirometria.

COMORBIDADES

Pacientes mais idosos freqüentemente apresentam múltiplas condições crônicas de saúde. Tem sido estimado que mundialmente, 25% de pessoas acima dos 65 anos sofrem duas das cinco doenças crônicas mais comuns (que inclui a DPOC), e 10% sofrem três ou mais. Esses números crescem para 40% e 25%, respectivamente, entre os acima dos 75 anos⁹.

A gravidade das condições de comorbidades e seu impacto no estado de saúde do paciente vão variar entre pacientes e no mesmo paciente ao longo do tempo. As comorbidades podem ser classificadas de várias maneiras para auxiliar na melhor compreensão do seu impacto no paciente, e seu impacto na conduta da doença¹⁰.

- *Comorbidades com uma base comum*: doenças com fisiopatologia comum – por exemplo, no caso da DPOC, outras doenças relacionadas ao tabagismo como isquemia miocárdica e câncer do pulmão.
- *Comorbidades complicadas*: condições que surgem como complicação de uma doença pré-existente específica – no caso da DPOC, hipertensão pulmonar e conseqüente falência cardíaca. Intervenção precoce é direcionada para prevenir complicações e a eficácia dessas intervenções precoces deve ser monitorada.
- *Comorbidades coincidentes*: condições crônicas coexistentes com patogênese não relacionada. Principalmente em doenças como a DPOC, que é relacionada ao envelhecimento, há grande chance de comorbidades coincidentes como câncer no intestino ou próstata, depressão, diabete mellitus, doença de Parkinson, demência e artrite. Tais condições podem tornar o tratamento da DPOC mais difícil.
- *Comorbidades Intercorrentes*: doenças agudas que podem ter um impacto mais grave em pacientes com doença crônica. Por exemplo, infecções respiratórias do trato superior são os problemas respiratórios mais freqüentes em todas as faixas etárias, mas eles podem ter um impacto mais grave ou requerer tratamento diferente em pacientes com DPOC.
-

REDUZINDO EXPOSIÇÃO A FATORES DE RISCO

A redução de exposição pessoal total à fumaça de tabaco, poeiras e produtos químicos ocupacionais e poluentes no ar interno e externo, incluindo combustão de biomassa utilizada para cozinhar, são metas importantes para prevenir o início e progressão da DPOC. Em muitos sistemas de assistência à saúde, os médicos clínicos podem estar ativamente envolvidos em campanhas de saúde pública e podem exercer um papel importante na divulgação aos pacientes e ao público sobre redução à exposição aos fatores de risco. Os médicos clínicos também podem exercer um papel importante ao reforçar os perigos do tabagismo passivo e a importância de implementar ambientes de trabalho livre da fumaça do cigarro..

Cessaçãõ do tabagismo: a cessaçãõ do é a intervençãõ mais importante para reduzir o risco de desenvolver a DPOC e um simples conselho para cessar o tabagismo vindo de profissionais da saúde mostrou a probabilidade dos pacientes de abandonarem o fumo. Os médicos clínicos freqüentemente têm muitos contatos com o paciente ao longo do tempo, o que favorece a oportunidade de discutir o abandono do tabagismo, elevar a motivação de parar e identificar a necessidade de tratamento farmacológico de apoio. É muito importante ajustar o conselho dado pelos médicos individualmente com as campanhas de saúde pública, para que se emita uma mensagem coerente ao público.

IMPLEMENTAÇÃO DE DIRETRIZES DA DPOC

GOLD desenvolveu uma rede de indivíduos, os Líderes Nacionais GOLD, que estão exercendo um papel essencial na divulgação de informação sobre prevenção, diagnóstico precoce e tratamento da DPOC em sistemas de saúde pelo mundo inteiro. Uma atividade principal do programa GOLD que tem ajudado a unir equipes de assistentes de saúde à nível local é o “World COPD Day” (*Dia Mundial da DPOC*), que acontece anualmente na terceira quarta-feira de Novembro (<http://www.goldcopd.org/WCDindex.asp>). Os Líderes Nacionais GOLD, freqüentemente unidos com médicos, enfermeiros e planejadores de assistência médica local, promovem diversas atividades para ampliar o conhecimento sobre a DPOC. A WONCA – “World Organization of Family Doctors” (*Organização Mundial de Médicos-de-Família*) também é um colaborador ativo na organização das atividades do Dia Mundial da DPOC. Uma participação maior da ampla variedade de profissionais da saúde nas atividades do Dia Mundial da DPOC em muitos países poderia ajudar a ampliar a conscientização da DPOC.

GOLD é uma organização parceira em um programa lançado em Março de 2006 pela “Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases – GARD (*Aliança Global Contra Doenças Respiratórias Crônicas*)”. O objetivo é de ampliar a consciência do impacto das doenças respiratórias crônicas em todos os países do mundo e divulgar e implementar as recomendações das diretrizes internacionais. Informações sobre o programa GARD podem ser encontradas em <http://www.who.int/respiratory/gard/en/>.

Embora a conscientização e divulgação de diretrizes sejam objetivos importantes, a implementação real de um sistema de saúde integral de onde se coordena a conduta da DPOC deve ser um importante objetivo a se perseguir. Há evidências crescentes que um programa de tratamento de doenças crônicas para pacientes com DPOC que engloba uma variedade de intervenções, que inclui reabilitação pulmonar e é implementada pela assistência médica primária, pode reduzir internações e dias de hospitalização. Elementos fundamentais são a participação dos pacientes e a informação compartilhada entre os assistentes de saúde¹¹.

Referências:

1. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
2. Van Der Molen T, Willemsse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1(1):13.
3. Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RM, Rea HH. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999;116(2):416-23.
4. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58(10):861-6.