Adélia Helena Camba Tando

# Abordagem terapêutica da DPOC: nova estratégia

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Adélia Helena Camba Tando

# Abordagem terapêutica da DPOC: nova estratégia

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Adélia Helena Camba Tando

# Abordagem terapêutica da DPOC: nova estratégia

---

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Sumário**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma patologia que tem sido considerada como sendo um problema de saúde a nível mundial devido a sua elevada prevalência, morbilidade e mortalidade. A contínua exposição aos vários fatores de risco bem como às comorbilidades associadas estão na base do desenvolvimento da doença.

A DPOC apresenta um grande impacto a nível social, físico e psicológico desencadeando deste modo, mudanças na qualidade de vida dos doentes. Esta revisão bibliográfica visa ilustrar os vários fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da DPOC, bem como apresentar novas estratégias e alternativas que têm vindo a surgir ao longo dos tempos.

A cessação tabágica é a única medida que reduz efetivamente a progressão da doença e aumenta a sobrevida dos doentes. A terapia farmacológica é capaz de reduzir os sintomas, exacerbações e complicações da doença. É capaz também de reduzir hospitalizações e custos associados aos internamentos, bem como melhorar a qualidade de vida dos doentes.

A deteção precoce da doença e tratamento imediato das exacerbações são essenciais para garantir os melhores resultados e para reduzir o impacto da DPOC na vida dos doentes.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, tratamento da DPOC, exacerbação na DPOC, tabagismo, fatores de risco, reabilitação pulmonar.

**Abstract**

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a pathology which has been regarded as a health issue worldwide due to its high prevalence, morbidity and mortality. Continuous exposure to several risk factors as well as associated comorbidities are both cause and reason for the development of the disease.

COPD has a major social, physical and psychological impact, triggering in this order, changes in the quality of life of patients. This literature review aims to illustrate the various pharmaceutical drugs available in the market for the treatment of COPD, as well as to present new strategies and alternatives that have emerged over time.

Smoking cessation is the only step that effectively reduces disease progression and improves patient's health quality. Pharmacological therapy is able to reduce symptoms, complications and exacerbation of the disease. It is also able to reduce going to the hospital and associated costs with hospitalizations and improves the quality of life of the patients.

Early detection of the disease and prompt treatment of exacerbations are essential to ensure the best results and to reduce the impact of COPD on patients' lives.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD treatment, exacerbations in COPD, smoking, risk factors, pulmonary rehabilitation.

**Agradecimentos**

Agradeço à DEUS por tudo e a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A minha família e amigos, pela força compreensão e apoio nos momentos mais difíceis e durante esta longa etapa da minha vida. Um especial agradecimento ao meu pai Alves Tando e a minha mãe Ana Francisco por me terem dado a oportunidade de poder estudar e me formar, por serem pessoas batalhadoras, por desde cedo me incutirem princípios e valores que carrego comigo e porque graças a eles hoje sou o que sou. Ao meu irmão Flávio Tando por todo o apoio e ao meu tio Albino de Azevedo, um grande tio e um grande amigo, não há palavras para expressar o quão importante és para mim.

Ao Professor Doutor Sérgio Gonçalves pela orientação, disponibilidade, paciência, atenção, compreensão e sabedoria durante o desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso e durante o meu percurso académico.

A todos os docentes da Universidade Fernando Pessoa, por toda a sabedoria, dedicação e transmissão de conhecimento ao longo destes anos, foram sem dúvida ótimos professores dispostos a ensinar, levando os seus conhecimentos a todos os alunos.

A todos, expresso a minha enorme e eterna gratidão!

## Índice Geral

Sumário ..... v

Abstract ..... vi

Agradecimentos ..... vii

Índice geral ..... viii

Índice de figuras ..... xi

Índice de tabelas ..... xii

Lista de abreviaturas ..... xiii

**I. Introdução** ..... 1

**II. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - Abordagem ao tema** ..... 3

**2.1. Definição** ..... 3

**2.2. Anatomia e Fisiologia do Sistema Respiratório** ..... 5

**2.3. Epidemiologia da DPOC** ..... 6

**2.4. Patogenia e Fisiopatologia** ..... 9

**2.5. Sinais e Sintomas** ..... 11

**2.6. Fatores de risco** ..... 13

ii.vi.i. Tabagismo ..... 13

ii.vi.ii. Exposição ocupacional e exposição não-ocupacional ..... 14

ii.vi.iii. Idade, Sexo, e Raça ..... 14

ii.vi.iv. Infeções respiratórias na infância ..... 14

ii.vi.v. Estatuto socioeconómico baixo ..... 15

ii.vi.vi. Fatores genéticos ..... 15

**2.7. Diagnóstico** ..... 16

ii.vii.i. Exame físico ..... 16

ii.vii.ii. Radiografia do Tórax ..... 16

ii.vii.iii. Hematologia ..... 16

ii.vii.iv. Cultura bacteriana da expetoração ..... 17

ii.vii.v. Diagnóstico diferencial ..... 17

ii.vii.vi. Espirometria pós broncodilatadora ..... 17

ii.vii.vii. Classificação da Gravidade ..... 19

**2.8. Exacerbação na DPOC** ..... 23

**III. Evolução e prognóstico** ..... 24

**IV. Tratamento** ..... 25

**4.1. Não farmacológico** ..... 26

iv.i.i. Cessação tabágica ..... 26

iv.i.ii. Atividade física ..... 26

iv.i.iii. Reabilitação pulmonar ..... 26

iv.i.iv. Aconselhamento nutricional ..... 27

iv.i.v. Suporte ventilatório ..... 27

iv.i.vi. Tratamento Cirúrgico ..... 28

**4.2. Farmacológico** ..... 29

iv.ii.i. Broncodilatadores ..... 29

iv.ii.i.i. Agonistas $\beta_2$-adrenérgicos ..... 29

iv.ii.i.ii. Anticolinérgicos..... 32

iv.ii.i.iii. Metilxantinas (Aminofilina e Teofilina) ..... 34

iv.ii.ii. Terapia broncodilatadora Combinada..... 35

iv.ii.iii. Anti-inflamatórios ..... 35

iv.ii.iv. Inibidores da Fosfodiesterases-4..... 36

iv.ii.v. Terapia de reposição de Alfa-1-antitripsina..... 37

iv.ii.vi. Vacinação..... 37

iv.ii.vii. Antibióticos..... 38

**V. Inaladores**..... 39

**VI. Papel do Farmacêutico no doente com DPOC** ..... 44

**VII. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde**..... 45

**VIII. Conclusão**..... 46

**IX. Referências Bibliográficas**..... 47

## Índice de figuras

**Figura 1:** Comorbilidades respiratórias mais comuns em doentes com DPOC . ..... 3

**Figura 2:** Hiperplasia das glândulas mucosas - Bronquite crónica e Enfisema ..... 4

**Figura 3:** Órgãos do sistema respiratório humano ..... 5

**Figura 4:** Taxa de mortalidade por DPOC em diferentes partes do mundo ..... 6

**Figura 5:** Distribuição dos custos associados aos internamentos hospitalares (Milhões de Euros), por grandes categorias de diagnóstico em Portugal continental (2014). ..... 7

**Figura 6:** Percentagem de óbitos por patologia respiratória em Portugal Continental, em 2013. ..... 7

**Figura 7:** Patogénese da DPOC ..... 10

**Figura 8:** Espirograma normal ..... 18

**Figura 9:** Espirograma de um doente com doença obstrutiva ..... 18

**Figura 10:** Avaliação combinada da DPOC usando os sintomas do doente, falta de ar, classificação espirométrica e risco de exacerbação ..... 22

**Figura 11:** Inalador pressurizado (MDI) ..... 40

**Figura 12:** Inalador de pó seco (DPI) - Aerolizer ..... 41

**Figura 13:** Inalador de pó seco - Turbohaler ..... 41

**Figura 14:** Inalador de pó seco - Diskus ..... 42

**Figura 15:** Nebulizador ..... 43

## Índice de Tabelas

**Tabela 1:** Classificação da DPOC pela gravidade (GOLD) ..... 19

**Tabela 2:** *Modified British Medical Research Council (mMRC).* Questionário para avaliar a gravidade da falta de ar. ..... 20

**Tabela 3:** Tratamento da DPOC. ..... 25

**Tabela 4:** Broncodilatadores de curta duração mais utilizados no tratamento da DPOC. ..... 30

**Tabela 5:** Broncodilatadores de longa duração mais utilizados no tratamento da DPOC. ..... 32

**Tabela 6:** Anticolinérgicos de curta duração mais utilizados no tratamento da DPOC. 32

**Tabela 7:** Anticolinérgicos de longa duração mais utilizados no tratamento da DPOC. ..... 33

**Tabela 8:** Metilxantinas mais utilizadas no tratamento da DPOC..... 35

**Lista de abreviaturas**

ADN - Ácido desoxirribonucleico

C - Comprimido

CAT - Teste de Avaliação da DPOC (do inglês, *COPD Assessment Test*)

CPT - Capacidade pulmonar total

DALYS -Anos de vida ajustados à incapacidade (do inglês, *Disability-Adjusted Life Year*)

DGS - Direção Geral da Saúde

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EUA - Estados Unidos da América

$FEV_1$ - Volume expiratório forçado/máximo no 1º segundo

FVC - Capacidade vital forçada/ Quantidade total de ar que pode ser inspirada

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HIV - Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Vírus*)

µg - microgramas

mg - miligramas

OMS - Organização Mundial de Saúde

QALYS - Anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *Quality-Adjusted Life Year*)

QVRS - Qualidade de Vida Relacionada a Saúde

RP - Reabilitação Pulmonar

TNF-alfa - Fator de necrose tumoral-alfa (do inglês, *Tumor Necrosis Factor Alpha*)

X - Xarope

# I. Introdução

As primeiras definições de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) foram desenvolvidas pela *American Thoracic Society* e publicadas em 1962. Os conceitos de DPOC evoluíram, desde então, com base no maior conhecimento da patogenia, evolução e prognóstico da doença.

A DPOC é uma doença respiratória, caraterizada por obstrução do fluxo aéreo. Esta obstrução é progressiva e parcialmente reversível com inflamação crónica das vias respiratórias e dos pulmões, efeitos sistémicos e comorbilidades associadas (Decramer *et al.*, 2012). A inflamação é desencadeada pela inalação de gases tóxicos e partículas nocivas (Pauwels *et al*., 2001).

É uma doença com repercussão sistémica que pode ser prevenida e tratada, embora continue a aumentar a nível mundial. Este aumento deve-se a vários fatores de risco, nomeadamente a inalação do fumo do cigarro que contém inúmeras partículas nocivas e gases tóxicos e ao envelhecimento geral da população (Horton, 2005).

A contínua exposição ao fumo do cigarro e outros poluentes ambientais causam a obstrução do fluxo de ar com diferenças marcantes na resposta inflamatória e podem acelerar o envelhecimento do pulmão ou agravar os eventos relacionados com o envelhecimento pulmonar. Segundo Kirkwood, (2005), o envelhecimento resulta da interação entre a lesão e a reparação, como resultado da energia produzida pelo indivíduo para manter a integridade orgânica e proteger o ADN do *stress* oxidativo.

Esta doença afeta milhões de pessoas em todo o mundo, tendo uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade o que resulta num encargo económico e social que é substancial e crescente (Lopez *et al*., 2006); (Mathers and Loncar, 2006). A sua prevalência, morbilidade e mortalidade variam de país para país. Nos Estados Unidos da América (EUA), afeta cerca de 24 milhões de americanos e resulta em cerca de 120.000 mortes por ano (Kochanek *et al*., 2011). Em Portugal, a prevalência relatada anteriormente foi de 5,34%, com base num estudo realizado em 2002 (Cardoso *et al*., 2013) .

A prevalência da DPOC tende a aumentar consoante a idade para valores acima de 10% e isso verifica-se em indivíduos com idades superior a 40 anos (Chapman *et al*., 2006);

(Schirnhofer *et al*., 2007). A prevalência também aumenta consoante a carga tabágica tanto no sexo masculino como no feminino.

A insuficiência respiratória é indicada como sendo a maior causa de morte em doentes com DPOC grave (Sin *et al.*, 2006). A organização mundial da saúde (OMS) prevê que a DPOC se tornará na terceira maior causa de morte e incapacidade no mundo até 2030 (*World Health Organization*, 2011).

Os principais objetivos no tratamento da DPOC incluem a avaliação, acompanhamento, redução dos fatores de risco, prevenção e tratamento das exacerbações agudas e gestão de comorbilidade associadas. Até à data, as únicas medidas que reduzem a mortalidade são a cessação do tabagismo e o uso de oxigénio suplementar em casos de hipoxemia grave (Anthonisen *et al*., 2005); (Kim *et al*., 2008).

Neste trabalho será feita a caraterização da DPOC como sendo um importante problema de saúde que cresce rapidamente, e apresentar uma abordagem sistemática para o diagnóstico e tratamento dos vários estadios da doença com base nas novas estratégias e alternativas de fármacos disponíveis no mercado. Será feita também uma avaliação sobre os fatores de risco, epidemiologia, diagnóstico e comorbilidades associadas.

A revisão bibliográfica foi efetuada mediante pesquisa em motores de busca como o *Pubmed, Google Scholar, revistas online, Medline e Science Direct.* Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos, pesquisa em livros de Fisiologia e Patologia, livros de medicina interna na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e pesquisas em documentos *online* sobre as GOLD Guidelines.

# II. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - Abordagem ao tema

## 2.1. Definição

A DPOC é uma doença inflamatória de longa duração que afeta os brônquios e os pulmões. É caraterizada por um estreitamento/obstrução persistente e progressiva das vias aéreas devido a uma inflamação crónica dessas vias associada a exposição à partículas ou gases nocivos. O tabagismo é o maior fator etiológico da doença e responsável por 85-90% dos casos de DPOC (Lyngso *et al.*, 2010). As exacerbações e comorbilidades contribuem para a gravidade da doença.

Algumas comorbilidades mais comummente encontradas em doentes com DPOC são:

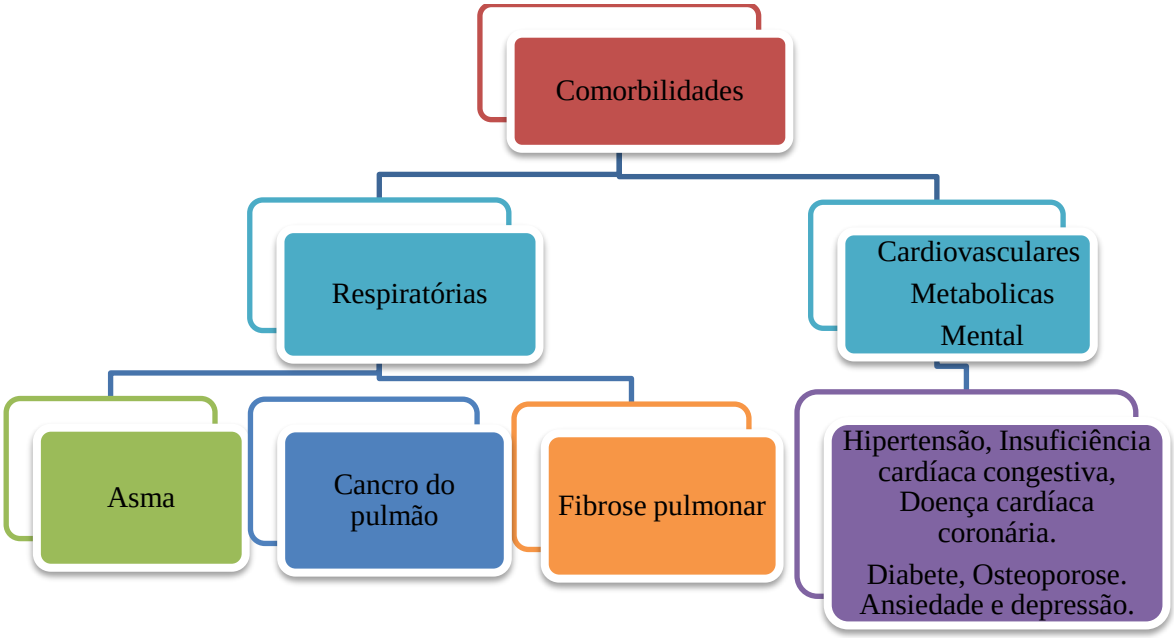



**Figura 1:** Comorbilidades respiratórias mais comuns em doentes com DPOC Adaptado de (Chatila *et al.*, 2008); (Divo *et al.*, 2012).

A DPOC é um termo geral aplicado a um grupo inespecífico de doenças crónicas que englobam a bronquite obstrutiva crónica e o enfisema pulmonar. O enfisema consiste na distensão exagerada do tecido pulmonar com lesões irreversíveis dos alvéolos e dos septos alveolares. A distensão provoca a diminuição da superfície para as trocas gasosas e da área de vascularização pulmonar o que leva ao aumento da pressão na circulação pulmonar - **Cor pulmonale crónico**.

Em doentes jovens que não apresentam fatores de risco, pode existir uma deficiência genética da enzima alfa -1-antitripsina, responsável pela destruição do tecido pulmonar. Nos idosos o tecido pulmonar perde a sua elasticidade.

Segundo a OMS a bronquite crónica é definida clinicamente como a presença de tosse com hipersecreção crónica de muco na maioria dos dias, durante no mínimo três meses seguidos em dois anos consecutivos. A hipersecreção crónica de muco está associada a hipertrofia das glândulas mucosas. Este excesso de muco nas vias aéreas leva a um acréscimo da resistência e à obstrução das mesmas.

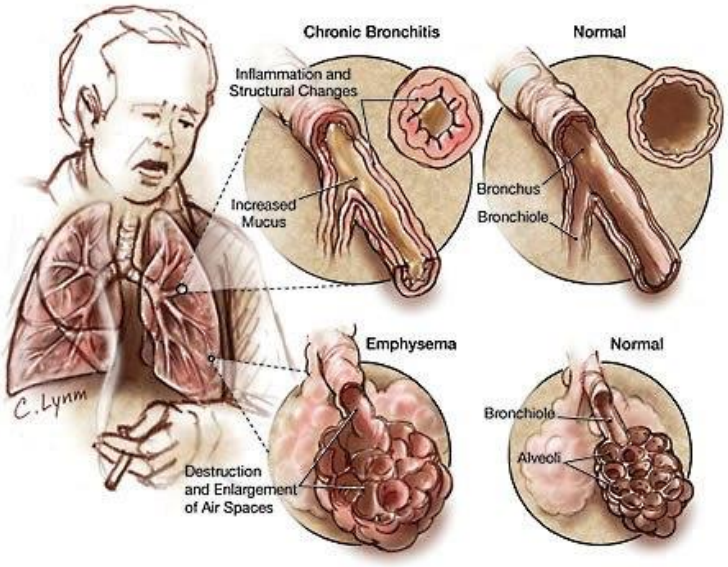



**Figura 2:** Hiperplasia das glândulas mucosas - Bronquite crónica e Enfisema. Fonte: Medifit Biologicals. [Em linha]. Disponível em: <http://medifitbiologicals.com/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> [Consultado em: 5/01/2016].

A DPOC é caraterizada por tosse crónica, hipersecreção de muco, dispneia durante esforços em fumadores e não fumadores e consequentemente redução progressiva do fluxo expiratório. A hipoxemia crónica verificada na DPOC pode conduzir a hipertensão pulmonar que consiste numa pressão arterial pulmonar média superior a 25 mmHg em repouso ou durante o exercício.

### 2.2. Anatomia e Fisiologia do Sistema Respiratório

O conhecimento preciso da anatomia e fisiologia do trato respiratório é importante não só na área de pneumologia, mas também em anestesiologia e cuidados intensivos.

O aparelho respiratório tem como principal função a ventilação e a respiração. A ventilação consiste no movimento de entrada e saída de ar dos pulmões. Por sua vez, a respiração é o processo de difusão dos gases nos capilares pulmonares. É um processo complexo que compreende a captação de oxigénio ($O_2$) para nutrir os diversos tecidos do corpo e a eliminação de dióxido de carbono ($CO_2$) resultante do metabolismo celular.

O sistema respiratório é constituído em termos anatómicos pelos pulmões, onde se encontram localizadas as principais estruturas implicadas nas trocas gasosas e pelas vias aéreas superiores e inferiores. Ambas as vias são designadas de vias aéreas condutoras (vias de passagem de ar para a região pulmonar onde se processa a respiração).

Vias aéreas superiores:

**Nariz, boca**, **faringe** (Nasofaringe, orofaringe, laringofaringe) e **laringe**.

Vias aéreas Inferiores:

**Traqueia**, **brônquios**, **bronquíolos**, **pulmões** e **alvéolos**.

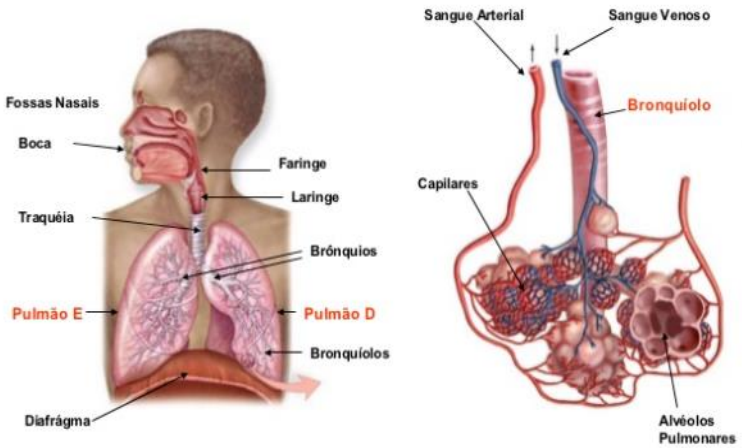



**Figura 3:** Órgãos do sistema respiratório humano. Cientic. [Em linha]. Disponível em: <http://www.cientic.com/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=226:trocas-gasosas-nos-animais&catid=23:transformacao-e-utilizacao-de-energia-pelos-sere&Itemid=87> [Consultado em: 7/01/2016].

## 2.3. Epidemiologia da DPOC

A DPOC é uma patologia com elevada taxa de morbilidade e mortalidade em todo o mundo (Mannino, 2002). No passado, estudos realizados, mostraram que a prevalência da DPOC e mortalidade era maior nos homens do que em mulheres (Mannino *et al*., 2002). A prevalência na população em geral tem vindo a aumentar abruptamente. Vários estudos mostraram que existe uma elevada prevalência da DPOC entre pessoas com um nível socioeconómico inferior e em pessoas com história de baixo peso à nascença.

A ansiedade e depressão são comorbilidades comuns na DPOC com enorme variabilidade nos dados de prevalência (Yohannes *et al*., 2010).

A DPOC tem elevado impacto na qualidade de vida dos doentes e é a quarta maior causa de morte nos EUA em que a taxa de mortalidade continua a aumentar, bem como os custos relacionados ao internamento e tratamento.

**Figura 4:** Taxa de mortalidade por DPOC em diferentes partes do mundo. Adaptado de (Lopez *et al*., 2006). **A:** Muito baixa mortalidade infantil e de adultos; **B:** Baixa mortalidade infantil e de adultos; **C:** Baixa mortalidade infantil e elevada mortalidade de adultos; **D:** Elevada mortalidade infantil e de adultos; **E:** Elevada mortalidade infantil e mortalidade muito elevada em adultos. **AFR:** África; **AMR:** América; **EMR:** Mediterrâneo Oriental; **EUR:** Europa; **SEAR:** Sudeste da Ásia; **WPR:** Pacífico Ocidental.

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS) e baseando-se no programa nacional para as doenças respiratórias, foi possível verificar que estas doenças constituem a terceira maior causa de custos diretos relacionado com o internamento e tratamento associado (DGS, 2015).

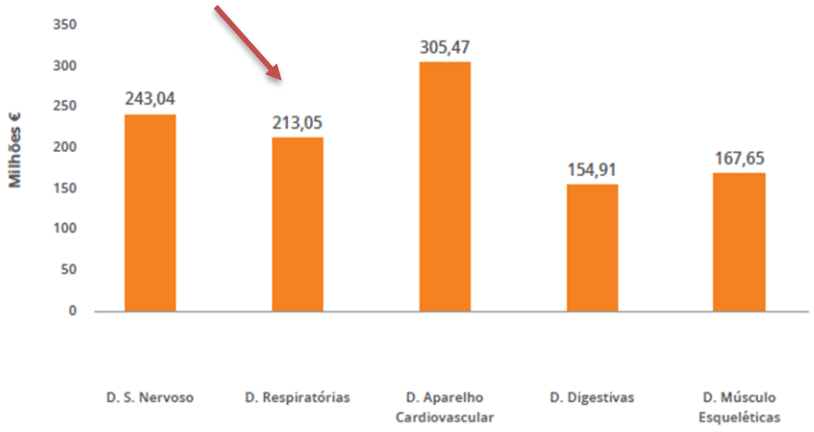



**Figura 5:** Distribuição dos custos associados aos internamentos hospitalares (Milhões de Euros), por grandes categorias de diagnóstico em Portugal continental (2014). Adaptado de Instituto Nacional de Estatística, I.P (INE, I.P), 2015.

Na figura a seguir é possível constatar que a pneumonia constitui a principal causa de mortalidade por patologia respiratória em Portugal Continental, seguindo-se a DPOC e a fibrose pulmonar.

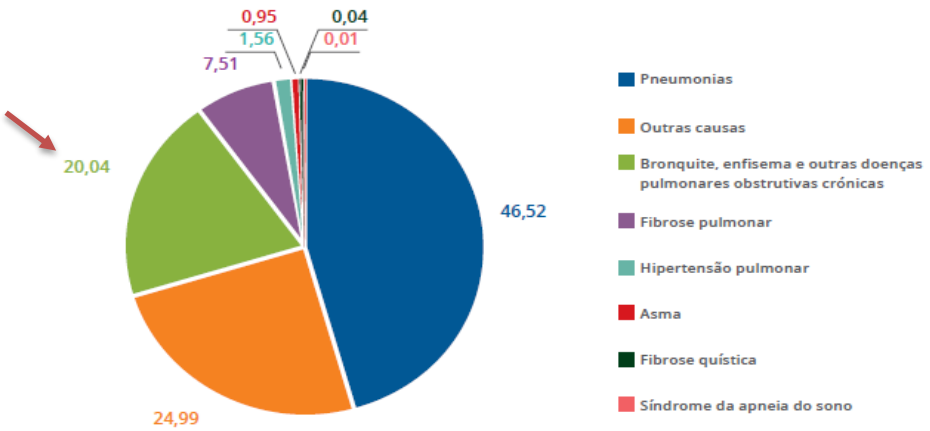



**Figura 6:** Percentagem de óbitos por patologia respiratória em Portugal Continental, em 2013. Adaptado de Instituto Nacional de Estatística, I.P (INE, I.P), 2015.

Os QALYS (anos de vida ajustados pela qualidade), permitem a comparação dos custos e resultados de diferentes programas de saúde. Representam alterações na mortalidade e morbilidade sendo uma medida de utilidade em saúde.

Embora os QALYS sejam a medida mais popular e uma vez que a mortalidade oferece uma perspetiva limitada sobre a carga humana de uma doença, tornou-se necessário encontrar outras medidas da incidência das doenças que sejam consistentes e mensuráveis em todos os países.

Os autores do Global Burden of Disease Study, criaram assim metodologias para estimar a fração de mortalidade e incapacidade, atribuível às principais doenças e lesões usando uma medida composta da carga de cada problema de saúde conhecida como DALYS - Disability-Adjusted Life Year: Anos de vida ajustados à incapacidade (Lopez *et al*., 2006); (Murray and Lopez, 1997).

Os DALYS são a soma dos anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura e anos de vida vividos com incapacidade, ajustados para a gravidade da doença. Em 1990, a DPOC foi a décima segunda principal causa de DALYS perdidos no mundo, responsável por 2,1% do total. De acordo com as projeções, a DPOC será a sétima principal causa de DALYS perdidos em todo o mundo em 2030 (Mathers and Loncar, 2006).

## 2.4. Patogenia e Fisiopatologia

A evolução da DPOC ocorre através de um processo inflamatório que envolve as vias respiratórias aéreas. O fumo do cigarro quando inalado mais a exposição aos vários fatores de risco provocam a ativação dos macrófagos. Os macrófagos ativados e as células epiteliais iniciam uma resposta contra os agentes tóxicos provenientes do fumo do cigarro, produzindo mediadores quimiotáticos como a interleucina 8 (IL-8) e leucotrieno B4 (LTB4) que têm a função de recrutar células inflamatórias para o local de inflamação, ou seja, para os pulmões. A produção desses fatores quimiotáticos é dependente de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), que tende a aumentar a inflamação e contribuir com alguns efeitos sistémicos da doença.

O fumo do cigarro e a exposição aos vários fatores de risco, inibem a ação dos antioxidantes o que resulta num aumento da carga de oxidantes inalados e de radicais livres promovendo assim o aumento do *stress* oxidativo. Inibem também a ação das antiproteases que se traduz no aumento das proteases, nomeadamente no aumento da elastase neutrofílica que contribui para o desenvolvimento de enfisema.

A inflamação crónica e o *stress* oxidativo são caraterísticas importantes na patogénese da DPOC. O aumento do *stress* oxidativo em doentes com DPOC é o resultado de um aumento da carga de oxidantes inalados (fumo do cigarro e outras partículas inaladas), bem como o aumento da quantidade de espécies reativas de oxigénio (ROS) produzidos por células inflamatórias, células imunes e células epiteliais das vias aéreas. O *stress* oxidativo pode ser um mecanismo de amplificação importante na DPOC (Rahman, 2005) .

Saetta *et al*., (1998), referem que as principais células inflamatórias que medeiam a inflamação na DPOC são os macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos $TCD8^{+}$ citotóxicos. Essas células inflamatórias presentes na submucosa das vias respiratórias dos doentes com DPOC, encontram-se aumentadas e algumas delas estimulam a libertação de proteases (enzimas que destroem as proteínas das membranas celulares) e oxidantes que danificam a matriz extracelular dos pulmões, desregulam os mecanismos normais de reparação pulmonar, inativam a alfa-1-antitripsina e promovem a apoptose ou senescência das células pulmonares produtoras de matriz extracelular.

Embora a presença dos eosinófilos seja uma caraterística da asma, na exacerbação da DPOC pode ocorrer um aumento do número dessas células mediada pelo aumento de citocinas, responsáveis pela migração dos eosinófilos e pela resposta inflamatória.

As células T provenientes dos pulmões de doentes com DPOC produzem citocinas que estimulam a produção de metaloproteinases da matriz (MMP) pelos macrófagos (Grumelli *et al*., 2004).

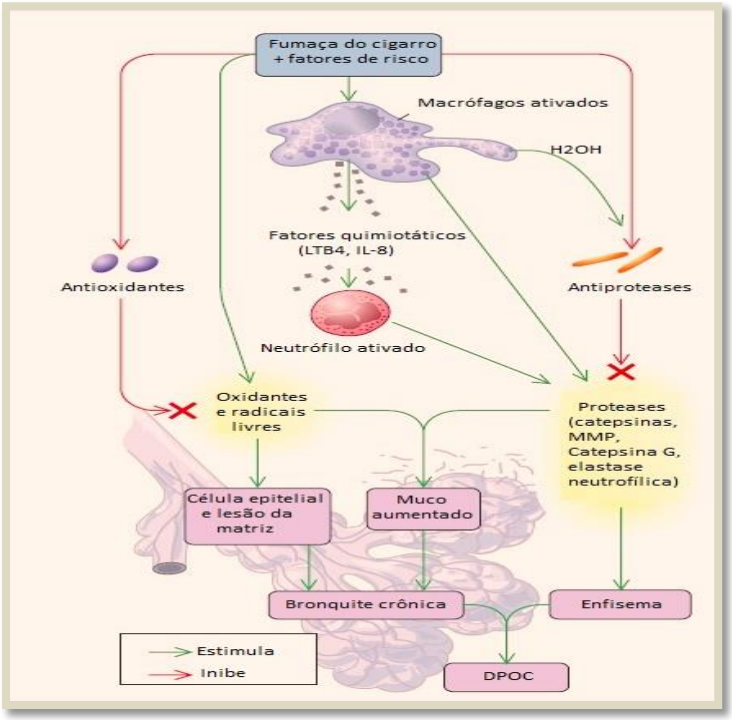



**Figura 7:** Patogénese da DPOC. Adaptado de Senior, M. e Silverman, K., 2007.

Segundo Fabbri *et al*., (2003), embora a DPOC e a asma estejam associadas com a inflamação crónica das vias respiratórias, existem diferenças nas células inflamatórias e mediadores químicos envolvidos, diferenças essas associadas ao efeito fisiológico, sintomas e resposta à terapia.

A infeção por HIV é capaz de acelerar o início de enfisema associada ao tabagismo (Crothers *et al*., 2011). Os antioxidantes como por exemplo a N-acetilcisteína, não possuem potência suficiente para reduzir o *stress* oxidativo nos pulmões, contudo, surgem assim alguns fármacos em desenvolvimento como os novos análogos da glutationa e da superóxido dismutase (sulforafano) e outras moléculas antienvelhecimento (resveratrol) que são capazes de controlar o *stress* oxidativo e reparar a molécula de ADN.

### 2.5. Sinais e Sintomas

A DPOC é caraterizada por tosse, produção excessiva de expetoração, dispneia crónica e progressiva ao esforço (Kessler *et al*., 2011), em indivíduos fumadores e em não fumadores. Os sinais podem estar ausentes no estadio inicial da doença. Nos estadios mais avançados podem surgir cianose das extremidades, hepatomegalia, edema dos membros inferiores e emagrecimento.

Os sintomas da DPOC tendem a piorar no inverno, sendo comum ocorrer duas ou mais crises por ano. A exacerbação por DPOC é a principal causa de internamentos por patologia respiratória na Europa. Em Portugal é referido como sendo a segunda causa, após os internamentos por pneumonia (www.dpoc.pt/adpoc/).

Os doentes em estadio assintomático não apresentam sinais ou sintomas da doença, nem manifestações radiológicas ou eletrocardiográficas. Por isso, sintomas sugestivos de DPOC em indivíduos expostos ao fumo do tabaco ou a outros fatores de risco devem ser confirmados mediante a espirometria e outras avaliações de diagnóstico. Em doentes com DPOC estabelecido, o nível dos sintomas e a presença de exacerbações deve ser avaliada uma vez que estes são usados para guiar o tratamento (GOLD, 2014).

A DPOC é uma doença progressiva e os sintomas tendem a agravar-se, especialmente se o doente continuar a fumar (Blinderman *et al*., 2009).

A terapia sintomática da DPOC inclui broncodilatadores inalados, teofilina, mucolíticos e reabilitação pulmonar. Aos doentes que produzem grandes quantidades de expetoração podem ser usados mucolíticos. Os sintomas mais comuns na DPOC são:

<u>Dispneia</u>

É o sintoma mais incapacitante que domina o quadro clinico mediante a sua evolução. É recomendado que sejam aplicadas escalas simples de quantificação da dispneia - *Medical Research Council* (MRC). Muitos doentes com DPOC descrevem a dispneia como uma sensação de maior esforço para respirar, sensação de peso, cansaço e falta de ar (Simon *et al*., 1990).

Tosse

A tosse protege os pulmões da lesão e infeção, por remover as secreções e as substâncias estranhas acumuladas nas grandes vias respiratórias brônquicas.

A tosse crónica, geralmente produtiva é o primeiro sintoma da DPOC a aparecer. Inicialmente a tosse pode ser intermitente e posteriormente passa a estar presente muitas vezes ao longo do dia (Burrows *et al*., 1965). A tosse tende a melhorar após a cessação do tabagismo.

A hipersecreção de muco é uma caraterística da bronquite crónica e não está propriamente associada à limitação do fluxo aéreo. Nem todos os doentes com DPOC apresentam hipersecreção de muco. A hipersecreção de muco pode estar relacionada com o aumento do número de células caliciformes e hipertrofia das glândulas submucosas em resposta à irritação das vias aéreas pelo fumo do cigarro e outros agentes nocivos.

Expetoração

Normalmente é abundante durante a manhã e apresenta um aspeto claro. Um aumento do volume e o aspeto purulento da expetoração sugerem um processo infecioso.

## 2.6. Fatores de risco

A DPOC é caraterizada por um $FEV_1$ reduzido com taxa acelerada de declínio do $FEV_1$ devido ao envelhecimento. A perda anual de $FEV_1$ em indivíduos suscetíveis que apresentam DPOC é de 50 a 100 ml por ano. Taxas de declínio superiores estão associadas a hipersecreção de muco.

### ii.vi.i. Tabagismo

O tabagismo é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DPOC. O uso do tabaco atingiu o seu pico na década de 1970 entre os homens e 1980 entre as mulheres nos Estados Unidos da América e o seu consumo continua a aumentar a nível mundial (Mackay and Amos, 2003).

Murray and Lopez (1997), referem que as mulheres podem ser mais suscetíveis ao fumo do tabaco e com isso desenvolver DPOC mais cedo ainda que com menor exposição aos fatores de risco. Esta teoria tende a ser controversa, porque alguns estudos afirmam que várias décadas após a ocorrência do aumento das taxas de tabagismo entre as mulheres, a incidência de DPOC na população feminina começou a subir rapidamente.

A inalação do fumo do cigarro é responsável por causar inflamação pulmonar, levando a obstrução dos brônquios e a destruição dos alvéolos pulmonares (estruturas responsáveis pelas trocas gasosas). Os dados mais recentes apontam que 20-50% dos fumadores têm ou podem vir a ter DPOC. A prevalência da DPOC mostra uma relação de dose-resposta com o número de anos e de maços de cigarros consumidos (www.dpoc.pt/dpoc/).

Cerca de 90% de todos os doentes com DPOC são fumadores ou ex-fumadores. Estudos experimentais mostraram que o tabagismo prolongado compromete os movimentos ciliares do epitélio respiratório, inibe a função dos macrófagos alveolares e gera hipertrofia e hiperplasia das glândulas secretoras de muco.

O fumo do cigarro também é responsável por inibir as antiproteases e induzir os leucócitos polimorfonucleares a libertarem enzimas proteolíticas.

### ii.vi.ii. Exposição ocupacional e exposição não-ocupacional

As taxas de mortalidade por doenças respiratórias crónicas são mais elevados em indivíduos que desempenham certas atividades industriais como por exemplo: extração de carvão e metais pesados, agricultura (poeiras orgânicas, fumo da lenha) e outras indústrias de produtos químicos (Diaz-Guzman *et al*., 2012).

A exposição ocupacional, incluindo poeiras orgânicas, agentes químicos e fumos, são um fator de risco para a DPOC (Trupin *et al*., 2003); (Hnizdo *et al*., 2004).

Cerca de 3 milhões de pessoas no mundo utilizam biomassa e carvão como principal fonte de energia para cozinhar, para aquecimento e outras necessidades domésticas, por isso a população em risco em todo o mundo é bastante elevada (Orozco-Levi *et al*., 2006); (Torres-Duque *et al*., 2008).

Uma ventilação eficiente, fogões de cozinha não poluentes, utilização de condutas de ar são fundamentais e devem ser recomendadas (Romieu *et al*., 2009); (Liu *et al*., 2007).

A American Thoracic Society, concluiu que a exposição ocupacional é responsável por cerca de 10 a 20% dos sintomas da DPOC (Balmes *et al*., 2003).

### ii.vi.iii. Idade, Sexo, e Raça

A DPOC tem elevada prevalência no sexo masculino, nomeadamente em indivíduos com idades avançadas. Estudos realizados revelam que existe elevada mortalidade por DPOC na raça caucasiana. Embora a prevalência da DPOC seja maior entre a população branca residente nos Estados Unidos e na Europa, verificou-se um aumento drástico nas taxas de DPOC nas populações asiáticas e africanas. Este aumento está associado ao aumento do consumo de tabaco nestas regiões (Hurd, 2000).

### ii.vi.iv. Infeções respiratórias na infância

As infeções bacterianas e virais são uma das principais causas de exacerbação aguda na DPOC e contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença (Wedzicha and Donaldson, 2003).

Doentes com DPOC são mais suscetíveis a infeções do trato respiratório e há uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade associada durante as epidemias de gripe (Speizer and Tager, 1979).

Uma história de infeção respiratória grave na infância tem sido associada à redução da função pulmonar e aumento dos sintomas respiratórios na idade adulta (Barker *et al*., 1991); (de Marco *et al*., 2011).

#### ii.vi.v. Estatuto socioeconómico baixo

A pobreza é considerada um fator de risco para a DPOC. O risco de desenvolver DPOC está inversamente relacionado com o nível socioeconómico (Prescott *et al*., 1999).

#### ii.vi.vi. Fatores genéticos

A genética desempenha um papel importante no desenvolvimento da DPOC. Uma deficiência hereditária de alfa-1-antitripsina é responsável por cerca de 1 % de todos os doentes com diagnóstico clínico de DPOC, sendo mais comum em indivíduos jovens com enfisema grave. Trata-se de uma glicoproteína circulante produzida no fígado, inibidora de várias proteases como a elastase, tripsina, quimiotripsina, trombina e várias proteases bacterianas. Esta glicoproteína é responsável por 90 % da atividade antiproteinase no sangue. No pulmão desempenha a função de ser um inibidor da elastase de neutrófilos, enzima que digere a elastina e outros componentes estruturais dos septos alveolares levando a destruição do parênquima pulmonar, o que limita o fluxo de ar nos pulmões. Uma deficiência de alfa-1-antitripsina leva à rutura da elastina e ao desenvolvimento de enfisema.

## 2.7. Diagnóstico

O diagnóstico da DPOC é baseado numa história de exposição relevante e deve ser efetuado em qualquer doente que apresente sintomas de dispneia, tosse crónica com produção excessiva de muco e uma história de exposição a fatores de risco para a doença (Zwar *et al*., 2011).

Durante o diagnóstico a espirometria deve ser realizada com teste de broncodilatação. Um doente tem o diagnóstico de DPOC se apresentar obstrução do fluxo aéreo indicada por uma razão $FEV_1/FVC$ <0,70 após broncodilatação (GOLD, 2014).

### ii.vii.i. Exame físico

O exame físico no doente com DPOC não apresenta caraterísticas específicas. As observações são muito mais qualitativas que quantitativas e complementam um diagnóstico que se baseia muito mais na história e na espirometria do que em dados de exame físico. Os sinais físicos de limitação do fluxo aéreo geralmente não estão presentes até que ocorram danos significativos da função pulmonar (Kesten and Chapman, 1993); (Loveridge *et al*., 1986).

Vários sinais físicos podem estar presentes em doentes com DPOC, mas a ausência destes não exclui o diagnóstico.

### ii.vii.ii. Radiografia do Tórax

O diagnóstico da DPOC não pode ser baseado no raio-X do tórax, mas este deve ser feito de modo a excluir outras doenças como o cancro pulmonar, tuberculose, pneumonia, insuficiência cardíaca e doenças pleurais.

### ii.vii.iii. Hematologia

Não existem exames de sangue específicos para o diagnóstico de DPOC, mas alguns testes podem ser utilizados para excluir outras doenças e avaliar se existe infeção e insuficiência respiratória durante as exacerbações agudas. Por vezes é necessário realizar exames de sangue (gasometria arterial) para medir o pH e a quantidade de oxigénio e de dióxido de carbono no sangue se a saturação periférica for inferior a 92% (Kelly *et al*., 2001) e hemograma.

### ii.vii.iv. Cultura bacteriana da expetoração

A cultura bacteriana não é útil em doentes com DPOC estável. Se a DPOC for diagnosticada em indivíduos com idade inferior a 45 anos ou com uma história baixa de tabagismo, níveis séricos de alfa-1-antitripsina devem ser medidos para excluir a sua deficiência. Esta recomendação pode ser diferente das outras orientações (GOLD, 2014).

### ii.vii.v. Diagnóstico diferencial

A DPOC e a Asma são as principais doenças respiratórias obstrutivas crónicas que envolvem a inflamação das vias aéreas subjacente (Hogg, 2004); (Tillie-Leblond *et al*., 2005). Na DPOC a limitação do fluxo aéreo não é totalmente reversível. Na asma essa limitação é reversível.

O diagnóstico diferencial inclui a asma, bronquite crónica, infeções das vias aéreas inferiores (incluindo a tuberculose), cancro do pulmão e doenças cardíacas.

A tuberculose é considerada como sendo um fator de risco para a DPOC (Lam *et al*., 2010); (Menezes *et al*., 2007). Além disso, a tuberculose é um diagnóstico diferencial para DPOC e uma possível comorbilidade (Menezes *et al*., 2007); (Jordan *et al*., 2010).

Um problema de diagnóstico comum consiste na distinção de asma e DPOC. Estas doenças são frequentemente tratadas com a mesma medicação, mas diferem na patologia de base, etiologia e prognóstico. A DPOC e a asma são frequentemente encontradas no mesmo indivíduo.

### ii.vii.vi. Espirometria pós broncodilatadora

A espirometria é bastante recomendada para todos os indivíduos sintomáticos, especialmente em indivíduos com uma exposição de risco a longo prazo. A medição do fluxo expiratório máximo por si só não pode ser utilizada de forma fiável como o único teste de diagnóstico, apesar de apresentar uma boa sensibilidade é pouco específico (Jackson and Hubbard, 2003).

É um exame indolor e não invasivo realizado para medir a velocidade e o volume do ar que entra e sai dos pulmões, ou seja, o volume de ar que é inspirado e expirado durante um intervalo de tempo determinado.

Os espirogramas são utilizados para produzir gráficos fluxo-volume da inspiração e expiração que possam ser utilizados para avaliar a doença pulmonar obstrutiva. Os resultados podem ser utilizados para calcular a $FEV_1$ (volume expiratório forçado/máximo no 1º segundo) e FVC (capacidade vital forçada/ quantidade total de ar que pode ser exalado). Se a razão entre a $FEV_1$ para FVC for inferior a 0.70% indica que estamos perante uma doença obstrutiva significativa (GOLD, 2014).

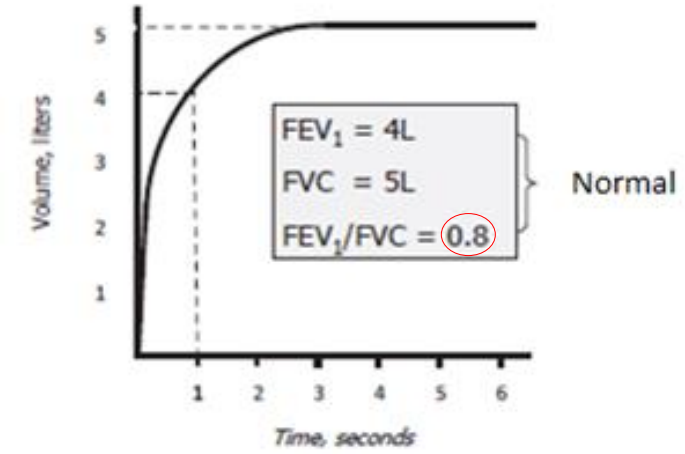



**Figura 8:** Espirograma normal **(**Adaptado de GOLD, 2016). Disponível em www.dpoc.pt/guidelines

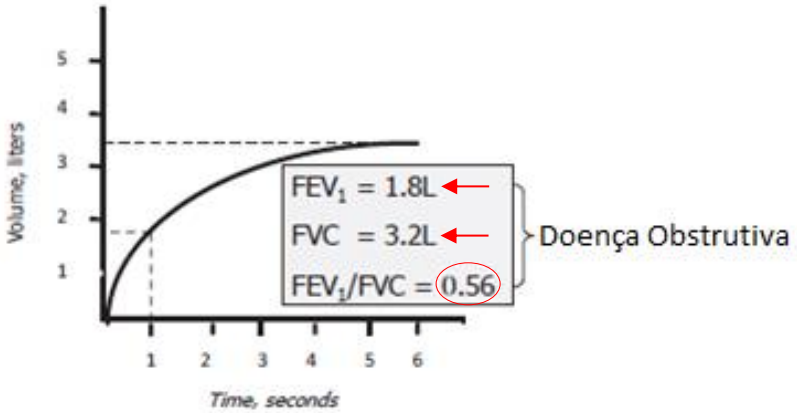



**Figura 9:** Espirograma de um doente com doença obstrutiva. Há uma diminuição da $FEV_1$ e FVC. Adaptado de GOLD, 2016. Disponível em www.dpoc.pt/guidelines

### ii.vii.vii. Classificação da Gravidade

A gravidade da DPOC é avaliada com base no grau de obstrução das vias aéreas, sintomas, exacerbações e comorbilidade. A gravidade da obstrução do fluxo de ar é determinada pela magnitude da diminuição do $FEV_1$. A nova classificação proposta pelo Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) é apresentada a seguir:

**Tabela 1:** Classificação da DPOC pela gravidade (GOLD). Adaptado de (Petty, 2005).

<table>
<tr><th>0: Risco de</th><th>I: LEVE</th><th>II: Moderada</th><th>III: Grave</th><th>IV: Muito grave</th></tr>
<tr><td>Espirometria normal<br>$FEV_1/FVC \geq 70\%$</td><td>$FEV_1/FVC$ <70 %; $FEV_1 \geq 80$ %</td><td>$FEV_1/FVC$ <70%; $FEV_1$ <80%</td><td>$FEV_1/FVC$ <70%; $FEV_1 \leq 30\%$ do previsto ou $FEV_1$ <50%</td><td>$FEV_1/FVC$ <70%; $FEV_1$ <30 % do previsto ou $FEV_1$ <50%</td></tr>
<tr><td colspan="5">0: Sintomas crónicos (Tosse, produção de expetoração). Recomenda-se a cessação tabágica, vacinação contra o vírus influenza.</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>I: Com ou sem sintomas crónicos (tosse, produção de expetoração, dispneia). Limitação do fluxo aéreo leve a moderada. Usar broncodilatador de curta duração.</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2">II: Com ou sem sintomas crónicos. Limitação do fluxo aéreo leve a moderada. Usar broncodilatador de longa duração, reabilitação pulmonar.</td></tr>
<tr><td colspan="5">III: Insuficiência respiratória ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita. Limitação do fluxo aéreo grave. Combinação de corticosteróides inalados e agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de longa duração.</td></tr>
<tr><td colspan="5">IV: Insuficiência respiratória crónica ou cor pulmonale. Limitação do fluxo aéreo muito grave. Usar corticosteróides inalados/ agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de longa duração ou anticolinérgicos de longa duração; Oxigenoterapia; Tratamento cirúrgico.</td></tr>
</table>

Insuficiência Respiratória = pressão parcial de oxigénio arterial (PaO2) <8 kPa (60 mmHg) com ou sem pressão parcial de CO2 arterial (PaCO2)> 6,7 kPa (50 mmHg).

Esta classificação permite ao doente ter uma maior e melhor perceção da gravidade da doença. Permite ainda, auxiliar os médicos num melhor diagnóstico servindo de referência para o tratamento, permite avaliar melhor a complexidade e o impacto da doença na vida do doente.

No passado, a DPOC era considerada como sendo uma doença caraterizada apenas por dispneia. A *Modified British Medical Research Council* (mMRC) desenvolveu questionários para avaliação dos sintomas, nomeadamente a dispneia e para saber como o mMRC se relaciona com outras medidas do estado de saúde, bem como prever o risco de mortalidade futura (Bestall *et al*., 1999); (Nishimura *et al.*, 2002).

**Tabela 2:** *Modified British Medical Research Council (mMRC).* Questionário para avaliar a gravidade da falta de ar (Adaptado de GOLD, 2016).

| Grau | Grau de dispneia relacionada com as atividades |
|---|---|
| **mMRC Grau 0** | Tem falta de ar quando realiza exercício intenso? |
| **mMRC Grau 1** | Tem falta de ar quando apressa o passo ou quando sobe escadas? |
| **mMRC Grau 2** | Anda mais devagar do que outras pessoas da mesma idade por causa da falta de ar ou precisa de parar para respirar quando caminha no seu ritmo normal? |
| **mMRC Grau 3** | Precisa de parar para respirar depois de caminhar cerca de 100 metros ou após alguns minutos em terreno plano? |
| **mMRC Grau 4** | Não consegue sair de casa devido a falta de ar ou tem falta de ar quando se veste ou despe? |

Para melhor compreensão do impacto da DPOC é feita uma avaliação combinada em que são avaliados os sintomas do doente, a dispneia, avaliação espirométrica e o risco de desenvolver exacerbações. É feito o teste de avaliação da DPOC (CAT), que é uma medida unidimensional de 8 itens de comprometimento do estado de saúde em doentes com DPOC (Jones *et al*., 2009).

Este teste é projetado para medir o impacto da DPOC na vida de uma pessoa e como isso muda ao longo do tempo. O CAT é um teste simples e visa ajudar os profissionais de

saúde a melhorar a gestão da DPOC de um doente e a obter o máximo benefício do tratamento ( www.catestonline.org/ ).

O CAT é recomendado como uma medida abrangente dos sintomas, mas na eventual dificuldade de realizar um CAT recorre-se aos valores de mMRC que fornecem uma avaliação do impacto da dispneia. Um CAT ≥ 10 indica um elevado nível de sintomas (GOLD, 2016).

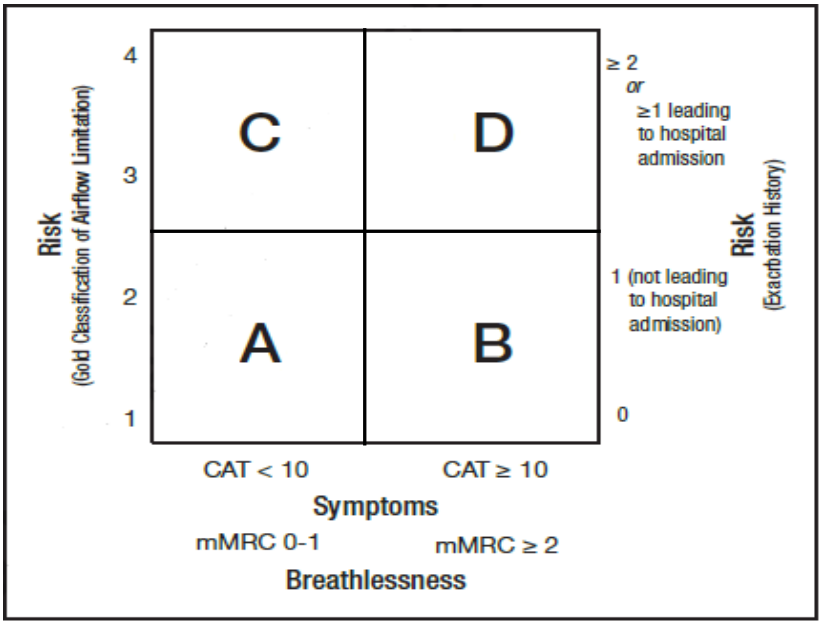
Primeiro é importante avaliar os sintomas baseando-se na escala CAT ou a dispneia mediante o questionário mMRC e determinar a categoria em que o doente se encontra. Doentes da categoria **A** apresentam um CAT <10 (poucos sintomas da doença), um mMRC 0-1 (menor falta de ar) e baixo risco de exacerbações por ano. Para o tratamento é recomendado a cessação tabágica, atividade física e vacinação contra o vírus da gripe dependendo das diretrizes locais. Podem ser usados broncodilatadores de curta duração conforme a necessidade devido o seu efeito sobre a função pulmonar e sobre a dispneia (Gagnon *et al*., 2012).

Os doentes da categoria **B** apresentam um CAT ≥10 (muitos sintomas), um mMRC ≥ 2 (maior falta de ar) e baixo risco de exacerbações. Para o tratamento é recomendado a cessação tabágica, atividade física e reabilitação pulmonar. Também são recomendados broncodilatadores de longa duração (Barr *et al*., 2005); (Appleton *et al*., 2006).

Os doentes da categoria **C** apresentam um CAT <10 (poucos sintomas), um mMRC 0-1 (menor falta de ar) e mais de duas exacerbações por ano e necessitam de ser hospitalizados. Para o tratamento são recomendados como primeira linha de escolha uma combinação de corticosteróides inalados e agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de longa duração ou um anticolinérgico de longa duração (Calverley *et al*., 2007); (Barr *et al*., 2005); (Tashkin *et al*., 2008).

Os doentes da categoria **D** apresentam um CAT ≥10 (muitos sintomas), um mMRC ≥ 2 (maior falta de ar) e elevado risco de exacerbações (mais de duas exacerbações por ano) e necessitam de ser hospitalizados. Para o tratamento são usados corticosteróides inalados/ agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de longa duração ou anticolinérgicos de longa duração (GOLD, 2016).

Essas conclusões foram feitas, baseando-se na espirometria, no estadio da doença, na quantidade de exacerbações apresentadas pelos doentes nos últimos 12 meses e em histórias de hospitalização (GOLD, 2016).




| Patient Category | Characteristics | Spirometric Classification | Exacerbations per year | CAT | mMRC |
|---|---|---|---|---|---|
| A | Low Risk, Less Symptoms | GOLD 1-2 | ≤1 | < 10 | 0-1 |
| B | Low Risk, More Symptoms | GOLD 1-2 | ≤1 | ≥ 10 | ≥ 2 |
| C | High Risk, Less Symptoms | GOLD 3-4 | ≥ 2 | < 10 | 0-1 |
| D | High Risk, More Symptoms | GOLD 3-4 | ≥ 2 | ≥ 10 | ≥ 2 |

**Figura 10:** Avaliação combinada da DPOC usando os sintomas do doente, falta de ar, classificação espirométrica e risco de exacerbação. (Adaptado de GOLD, 2016).

## 2.8. Exacerbação na DPOC

As exacerbações são definidas como episódios agudos de agravamento dos sintomas respiratórios que requerem uma mudança na medicação ou hospitalização caso a situação seja grave (Rodriguez-Roisin, 2000); (Celli and Barnes, 2007).

Durante os episódios de exacerbação a resposta inflamatória nesses doentes pode ocorrer de maneira diferente. Algumas exacerbações são desencadeadas por estímulos que podem levar à produção de elevadas quantidades de TNF-alfa que contribui para a caquexia e a fraqueza que esses doentes apresentam. Os efeitos sistémicos dos mediadores quimiotáticos durante a exacerbação podem contribuir para a depressão, osteopenia e retenção hídrica, caraterísticas que podem ser observadas em muitos doentes com DPOC.

As exacerbações normalmente são descritas como o agravamento de uma doença estável caraterizada por aumento da dispneia, sibilos, tosse, aumento da viscosidade e purulência da expetoração com agravamento da troca gasosa e das relações de ventilação-perfusão. À medida que a DPOC avança as exacerbações tornam-se mais intensas e mais frequentes.

A frequência das exacerbações tem sido associada a vários aspetos como a inflamação das vias respiratórias devido a presença de eosinófilos, infeções virais, hipersecreção de muco e a colonização bacteriana das vias aéreas inferiores (Seemungal *et al*., 2009).

A gravidade e frequência das exacerbações determinam o curso e carga da doença. Estas podem ser desencadeadas por infeções respiratórias de origem bacteriana ou vírica (Monso *et al*., 1999); (Sethi *et al*., 2004), poluição do ar (Ling and van Eeden, 2009), não adesão a terapêutica regular, ou em um terço dos casos, pode ser devido a causa desconhecida (Seemungal *et al*., 2009).

A prevenção inclui a vacinação contra pneumococos e contra a gripe. Os doentes com dispneia, expetoração aumentada ou purulenta usam antibióticos para combater os agentes patogénicos como *Haemophlilus influenzae, Streptococcus pneumoniae*.

As exacerbações conduzem a um rápido declínio da função pulmonar e aumento da mortalidade (Donaldson *et al*., 2002); (Kanner *et al*., 2001) (Seneff *et al*., 1995). A prevenção ou diminuição da sua gravidade é uma medida vital que deve ser adotada. As diretrizes atuais sugerem o uso de corticosteróides inalatórios/agonistas $\beta_2$ de longa duração para doentes com DPOC grave, muito grave e exacerbações recorrentes.

## III. Evolução e prognóstico

A DPOC consiste na lesão inflamatória das pequenas e grandes vias respiratórias com perda da retração elástica decorrente da lesão das estruturas alveolares. A perda simultânea da retração elástica e o aumento da resistência das vias respiratórias reduzem o fluxo expiratório ($FEV_1$) que é o principal indicador da gravidade e do prognóstico da doença.

Quando a retração elástica começa a diminuir, a capacidade pulmonar total (CPT) e a capacidade vital forçada (CVF) aumentam.

Doentes com DPOC muitas vezes apresentam um quadro de ansiedade e depressão que contribuem para o mau prognóstico da doença.

Um bom prognóstico depende do diagnóstico precoce da doença associado a um tratamento adequado.

## IV. Tratamento

O tratamento da DPOC tem como objetivo a prevenção da progressão da doença, diminuir os sintomas, melhorar a tolerância ao exercício, melhorar a qualidade de vida do doente e prevenção das exacerbações agudas reduzindo deste modo a mortalidade. Doentes num estado avançado da doença podem ser submetidos a transplante pulmonar (GOLD, 2016).

**Tabela 3:** Tratamento da DPOC (Adaptado de GOLD, 2016).

| **Tratamento não farmacológico** | **Tratamento farmacológico** |
|---|---|
| • Cessação tabágica<br>• Atividade física<br>• Reabilitação pulmonar<br>• Aconselhamento nutricional<br>• Suporte ventilatório<br>Ventilação não invasiva<br>Oxigenoterapia<br>• Tratamento cirúrgico | • Broncodilatadores<br>• Agonistas $\beta_2$-adrenérgicos<br>• Anticolinérgicos<br>• Metilxantinas<br>• Terapia broncodilatadora combinada<br>• Anti-inflamatórios<br>• Inibidores da fosfodiesterases-4<br>• Terapia de reposição de alfa-1antitripsina<br>• Vacinação<br>• Antibióticos |

## 4.1. Não farmacológico

### iv.i.i. Cessação tabágica

O ato de parar de fumar deve ser encarado como a intervenção mais importante para todos os doentes com DPOC que fumam, independentemente do nível de gravidade da doença (GOLD, 2016). A cessação do tabaco reduz a progressão da doença e aumenta a sobrevida dos doentes. Uma sobrevida prolongada está associada a taxas reduzidas de cancro e doenças cardiovasculares, bem como a um valor elevado do $FEV_1$ no primeiro ano após deixar de fumar.

Outras medidas consistem no aconselhamento médico, tratamentos de substituição da nicotina e antidepressivos.

Em casos de dependência do tabaco é recomendada farmacoterapia de primeira linha como: vareniclina, bupropiona, goma de nicotina, inalador de nicotina, adesivos de nicotina. Pelo menos um desses medicamentos deve ser prescritos na ausência de contra-indicações *(A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence, 2000*).

### iv.i.ii. Atividade física

O risco de inatividade física em doentes com DPOC é muito maior (Vorrink *et al*., 2011), por isso é importante que estes doentes sejam aconselhados a fazer exercício físico de modo a reduzir as comorbilidades associadas a DPOC. A atividade física reduz o risco de mortalidade e hospitalizações. A inatividade física leva ao aumento da mortalidade (Waschki *et al*., 2011); (Garcia-Aymerich *et al*., 2006).

### iv.i.iii. Reabilitação pulmonar

A reabilitação pulmonar (RP) é definida como sendo um programa multiprofissional de cuidados aos doentes com alterações respiratórias. É individualmente desenvolvido e realizado para promover a autonomia e melhorar o desempenho físico e social e a qualidade de vida dos doentes.

Este programa é realizado por uma equipa de profissionais especializados e capacitados no cuidado de portadores de doenças pulmonares crónicas em um centro ou unidade com

recursos físicos e materiais suficientes para o suporte dos doentes. Tem como objetivo reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, aumentar a participação física e emocional em atividades diárias (Nici *et al*., 2006); (Ries *et al*., 2007) e diminuir custos nos cuidados de saúde.

O tratamento com base na RP não muda a função respiratória, mas diminui as alterações musculares e reduz a sensação de dispneia com os esforços.

#### iv.i.iv. Aconselhamento nutricional

A nutrição é extremamente importante para a recuperação quando aliada ao tratamento. A desnutrição afeta o bom funcionamento do sistema respiratório por alterar a força muscular, o movimento ventilatório e por provocar uma diminuição da produção de surfatante por imunossupressão.

Em casos de DPOC grave ocorre diminuição do apetite, diminuição da ingestão de substratos energéticos e perda aumentada de massa magra (catabolismo), sendo por isso que existe uma elevada incidência de casos de desnutrição em doentes com DPOC. A perda de peso reflete o catabolismo da massa muscular como também o consumo de gordura, geralmente associado à insuficiente ingestão de alimentos.

A desnutrição pode ocorrer mesmo tendo uma adequada ingestão proteica, glicídica e lipídica. Isto ocorre, porque o aumento do trabalho respiratório nesses doentes pode implicar um aumento de até dez vezes no gasto energético basal. O estado nutricional e a perda involuntária de peso deve ser avaliada.

#### iv.i.v. Suporte ventilatório

A ventilação não invasiva é cada vez mais utilizada em doentes com DPOC muito grave. A combinação da ventilação não invasiva com oxigenoterapia a longo prazo pode ter utilidade em alguns doentes, nomeadamente em doentes com hipercapnia diurna. Esta combinação pode melhorar a sobrevida, mas não melhora a qualidade de vida (McEvoy *et al*., 2009).

A administração de oxigénio a longo prazo tem sido eficaz para aumentar a sobrevida dos doentes com hipoxemia grave em repouso (Stoller *et al*., 2010).

A terapia com oxigénio prolonga a vida dos doentes com hipoxemia diurna em repouso, diminuindo a progressão da doença. A oxigenoterapia é usada para melhorar os sintomas e corrigir a saturação arterial de oxigénio ($SaO_2$) que deve ser mantida ≥ 90% ou $PaO_2$ ≥ 60 mmHg. Doentes com valores abaixo dos descritos devem receber oxigénio para elevar os valores de modo a ajustar a dose para manter a saturação arterial de oxigénio durante o sono e a vigília normal, bem como em repouso.

O oxigénio é fornecido frequentemente através de uma cânula nasal com uma taxa de 2 a 5 l/minutos. Após iniciada a administração de oxigénio, torna-se importante verificar a gasometria arterial 30 a 60 minutos depois, de modo a garantir a oxigenação satisfatória sem retenção de dióxido de carbono ou acidose (Celli *et al*., 2004).

A oxigenoterapia alivia a hipoxia tecidual associada à DPOC e reduz os sintomas de dispneia, tanto em indivíduos normais e naqueles com DPOC grave (Chronos *et al*., 1988) ; (Swinburn *et al*., 1991).

É importante referir que a terapia com oxigénio pode provocar o agravamento da hipercapnia em doentes suscetíveis. Em 1949 alguns casos publicados mostraram que administrações de altas concentrações de oxigénio conduziu a alterações neurológicas incluindo coma e aumento da pressão intracraniana em doentes com cor pulmonale (Davies and Mackinnon, 1949).

### iv.i.vi. Tratamento Cirúrgico

Em doentes com DPOC muito grave, o transplante de pulmão tem sido a melhor opção para melhorar a qualidade de vida e capacidade funcional (Stehlik *et al*., 2010); (Trulock, 1997).

As complicações mais comuns observadas em doentes com DPOC após o transplante para além da mortalidade pós-operatória, são a rejeição aguda, bronquiolite obliterante, infeções oportunistas (infeções víricas por citomegalovírus, infeções fúngicas ou bacterianas) e doença linfoproliferativa (Theodore and Lewiston, 1990).

O transplante de pulmão é limitado pela falta de dadores de órgãos e pelos custos elevados, contudo pode recorrer-se a bulectomia e a cirurgia de redução de volume pulmonar.

## 4.2. Farmacológico

### iv.ii.i. Broncodilatadores

Consistem na principal opção terapêutica da DPOC, uma vez que a via inalatória é a mais utilizada e tem maior ação local e menor efeito colateral sistémicos. Estes fármacos melhoram a dispneia e a tolerância ao exercício, aumentam o fluxo aéreo e reduzem o volume pulmonar expiratório final e o aprisionamento de ar em repouso e durante o exercício (Thomas *et al*., 2013).

Os broncodilatadores encontram-se disponíveis em inaladores pressurizados, inaladores de pó seco, nebulizadores e na forma oral.

Os broncodilatadores são administrados conforme a necessidade de cada doente de modo a prevenir ou reduzir os sintomas (Chrystyn *et al*., 1988) ; (Vathenen *et al*., 1988).

#### iv.ii.i.i. Agonistas $\beta_2$-adrenérgicos

A principal ação dos agonistas $\beta_2$-adrenérgicos é relaxar o músculo liso das vias aéreas e estimular os recetores $\beta_2$-adrenérgicos, o que resulta num aumenta do AMP cíclico e antagonismo funcional à broncoconstrição. São classificados em:

Agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de curta duração:

**Salbutamol/Albuterol**, **fenoterol**, **terbutalina**. São usados como medicação de alívio em doentes sintomáticos, independentemente do estadio da doença. Produzem broncodilatação significativa e possuem ação eficaz de 4 a 6 horas (van Schayck *et al*., 1991). Podem ser usados isoladamente ou de forma combinada com anticolinérgicos de curta duração.

**Tabela 4:** Broncodilatadores de curta duração mais utilizados no tratamento da DPOC **(**Adaptado de Nery *et al*., 2006).

| Curta duração | Inalador pressurizado | Inalador de pó seco | Solução para nebulização | Oral | Posologia e modo de administração |
|---|---|---|---|---|---|
| **$\beta_2$-adrenérgicos** | | | | | |
| **Salbutamol** | | | | | |
| Aerojet | 100 µg | - | - | 2 mg/5 ml (X) | |
| | | - | - | 2-4 mg (C) | 200-400 µg 4 a 6 h |
| Aerolin | 100 µg | - | 5 mg/ml | 2 mg/5 ml (X) | 2-4 mg 4 a 6 h |
| | | | | 2-4 mg (C) | 10-20 gotas 4 a 6h |
| Butovent | - | 200 µg (Pulvinal) | - | - | |
| **Fenoterol** | | | | | |
| Berotec | 100-200 µg | - | 5 mg/ml | 2,5mg/ml (X) | 200 µg 4 a 6 h |
| | | | | 2,5 mg (C) | 2,5-5 mg 8h |
| | | | | | 10-20 gotas 4 a 8h |
| **Terbutalina** | | | | | |
| Brycanil | 500 µg | - | 10 mg/ml | 0,3 mg/ml (X) | 500 µg 6 h |
| | | | | 2,5-5 mg (C) | 2,5-5 mg 8h |
| | | | | | 4-10 gotas 4 a 8h |

Agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de longa duração:

**Salmeterol, Formoterol, Furoato de fluticasona+vilanterol**. Podem ser usados isoladamente ou de forma combinada com corticosteróides inalados nos estadios II a IV. Possuem uma duração de ação de 12 ou mais horas e melhoraram significativamente o volume do $FEV_1$ e volume pulmonar, melhoram a dispneia, a qualidade de vida relacionada a saúde e a taxa de exacerbação (Calverley *et al*., 2007); (Tashkin and Fabbri, 2010), mas não têm efeito sobre a mortalidade e taxa de declínio da função pulmonar.

O furoato de fluticasona pertence ao grupo dos anti-inflamatórios e diminui a libertação das substâncias envolvidas no processo inflamatório ajudando a manter as vias respiratórias desobstruídas e permitindo que o doente respire com maior facilidade.

O vilanterol é um agonista $\beta_2$-adrenérgicos de longa duração e o seu mecanismo consiste em fixar-se nos recetores $\beta_2$ presentes nas células musculares de vários órgãos. O vilanterol quando inalado atinge os recetores nas vias respiratórias e ativa-os. Esta ativação faz com que os músculos das vias respiratórias relaxem, ajudando a mantê-los abertos e permitindo aos doentes respirarem melhor. O Salmeterol reduz a taxa de hospitalização (Calverley *et al*., 2007) .

Efeitos adversos:

Palpitações, irritabilidade, tremores das extremidades, hipocalemia (broncodilatadores de curta duração) e alteração do sono (broncodilatadores de longa duração).

Contra-indicações:

Não apresentam contra-indicações absolutas, mas devem ser utilizados com precaução em doentes com história clínica de taquiarritmias e doença arterial coronária.

Formas de apresentação:

Encontram-se disponíveis na forma de nebulizador pressurizados (spray), cápsulas inalatórias de pó seco e solução para nebulização. As formas orais (comprimido, xarope), apresentam elevada incidência de efeitos adversos como taquicardia e tremor das extremidades.

**Tabela 5:** Broncodilatadores de longa duração mais utilizados no tratamento da DPOC **(**Adaptado de Nery *et al*., 2006).

| Longa duração | Nome comercial | Inalador pressurizado | Inalador de pó seco | Solução para nebulização | Posologia e modo de administração |
|---|---|---|---|---|---|
| **Salmeterol** | Serevent | 25 µg | 50 µg (Diskus) | - | 50 µg 12h |
| **Formoterol** | Formocaps | - | 12 µg | - | - |
| | Foradil | 12 mg | 12 µg (Aerolizer) | - | 12 µg 12 h |
| | Fluir | - | 12 µg | - | - |
| | Oxis | - | 6-12 µg (Turbohaler) | - | - |
| **Furoato de Fluticasona+vilanterol** | Relvar Ellipta | - | 92-22µg | - | 92-22 µg |

iv.ii.i.ii. Anticolinérgicos

Bloqueiam o efeito da acetilcolina nos recetores muscarínicos (M1, M2 e M3) antagonizando a contração do músculo liso brônquico. São classificados em:

Anticolinérgicos de curta duração:

**Brometo de ipratrópio**, **Brometo de oxitrópio**. São usados em monoterapia de alívio ou em associação com agonistas $\beta_2$-adrenergicos de curta duração.

**Tabela 6:** Anticolinérgicos de curta duração mais utilizados no tratamento da DPOC **(**Adaptado de Nery *et al*., 2006).

| Curta duração | Nome comercial | Inalador pressurizado | Inalador de pó seco | Solução para nebulização | Posologia e modo de administração |
|---|---|---|---|---|---|
| **Anticolinérgicos** | | | | | |
| **Ipratrópio** | Atrovent | 20 µg | - | 0,25 mg/ml | 40 µg 4 a 6 h<br>20-40 gotas 4 a 6 h |
| **Combinações** | | | | | |
| Salbutamol/ipratrópio | Combivent | 120/20 µg | - | - | 240/40-480/80µg 6 h |
| Fenoterol/ipratrópio | Duovent | 100/40 µg | - | - | - |

Anticolinérgicos de longa duração:

**Brometo de aclidinium**, **Glicopirrolato**, **Tiotrópio**. São usados em doentes sintomáticos nos estádios III e IV. Têm um início de ação em 30 a 60 minutos e uma duração de 6 a 8 horas. O seu uso pode proporcionar melhorias a nível do $FEV_{1.}$

O brometo de aclidinium e o glicopirrolato têm sido utilizados para induzir a broncodilatação, melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida dos doentes (Sims and Panettieri, 2011); (Ulrik, 2012).

O Tiotrópio melhora a função pulmonar, a qualidade de vida e reduz os sintomas de exacerbações da DPOC (Karner *et al*., 2012).

**Tabela 7:** Anticolinérgicos de longa duração mais utilizados no tratamento da DPOC **(**Adaptado de Nery *et al*., 2006).

| Longa duração | Nome comercial | Inalador pressurizado | Inalador de pó seco | Solução para nebulização | Oral | Posologia e modo de administração |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anticolinérgicos** | | | | | | |
| **Tiotrópio** | Spiriva | - | 18 µg | - | - | 18 µg/dia |
| **Brometo de aclidinium** | | - | 375 µg | - | - | 375 µg 2vezes/dia |
| **Glicopirrolato** | | | 63 µg | - | - | 63 µg 1vez/dia |

Efeitos adversos:

Boca seca, visão turva, náuseas, hálito metálico e agravamento do ângulo no glaucoma.

Contra-indicações:

Estão contra-indicados ou devem ser usados com maior precaução nos doentes com prostatismo e glaucoma.

Formas de apresentação:

Nebulizadores pressurizados, cápsulas inalatórias e gotas.

#### iv.ii.i.iii. Metilxantinas (Aminofilina e Teofilina)

Atuam como inibidores não seletivos da fosfodiesterases, levando a um aumento do AMP cíclico na musculatura lisa das vias aéreas. Possuem ação broncodilatadora fraca com janela terapêutica estreita. A maior parte dos benefícios clínicos estão relacionados com o aumento do impulso ventilatório, aumento da contratilidade diafragmática e aumento do débito cardíaco. A teofilina produz benefícios adicionais na capacidade de exercício e da qualidade de vida quando usada em combinação com agonistas $\beta_2$-adrenérgicos de curta duração.

Metilxantinas são inibidores não específicos de todos os subconjuntos de enzimas fosfodiesterases, o que explica a sua ampla gama de efeitos tóxicos.

Efeitos adversos:

Taquiarritmias, náuseas, vómitos, cefaleia, insónia, azia e convulsões. O uso de xantinas de libertação lenta diminui o risco de toxicidade. Há também que ter em conta as interações com outras substâncias decorrente do aumento da depuração (anticonvulsivantes, rifampicina, álcool) e da redução do metabolismo (eritromicina, quinolonas, cimetidina).

Contra-indicações:

Não usar em doentes com arritmias atriais ou ventriculares e em doentes com história de convulsões e intolerância gástrica.

Formas de apresentação:

Oral

**Tabela 8:** Metilxantinas mais utilizadas no tratamento da DPOC **(**Adaptado de Nery *et al*., 2006).

| | **Nome comercial** | **Oral (dosagem)** | **Posologia e modo de administração** |
|---|---|---|---|
| **Metilxantinas** | | | |
| **Aminofilina** | Aminofilina | 100 - 200 mg (C)<br>240 mg/ml (X) | 12-15 mg/kg/dia 8h<br>- |
| **Teofilina** | Talofilina | 100, 200, 300 mg (C) | 10-13 mg/kg/dia 12 h (não fumadores) |
| | Teolong | 100, 200, 300 mg (C)<br>100 mg/15 ml (X) | 15-20 mg/kg/dia 12h (fumadores)<br>- |
| **Bamifilina** | Bamifix | 300 - 600 mg | 600-900 mg 12h |

iv.ii.ii. Terapia broncodilatadora Combinada

Consiste na combinação de um corticosteróide inalado com um agonista $\beta_2$-adrenérgico de longa duração. Esta combinação torna-se mais eficaz em melhorar a função pulmonar e o estado de saúde do doente, reduzindo as exacerbações em doentes com DPOC moderada e muito grave (Calverley *et al*., 2003); (Calverley *et al*., 2007).

iv.ii.iii. Anti-inflamatórios

Sendo a DPOC uma doença inflamatória crónica, é importante usar medicação com potencial anti-inflamatório. Os anti-inflamatórios são usados para reduzir a inflamação. Devido ao risco de efeitos secundários não devem ser usados de forma habitual. São classificados em:

Corticosteróides inalados:

**Beclometasona**, **Budesonida**, **Fluticasona**. Os corticosteróides inalados não melhoram de forma significativa a função pulmonar (não alteram a taxa de declínio do $VEF_1$), mas estudos referem que quando associado a um broncodilatador pode melhorar a função

pulmonar em doentes que apresentam associadamente caraterísticas asmáticas e em doentes num estado avançado da doença. Sendo assim o tratamento regular com corticosteróides inalados tende a melhorar os sintomas da doença, a função pulmonar, a qualidade de vida dos doentes e reduzir a frequência de exacerbações em doentes com DPOC com um $FEV_1$ <60% do previsto (Spencer *et al*., 2004); (Calverley *et al*., 2007).

Corticosteróides sistémicos:

Indicado em casos de exacerbações infeciosas e não infeciosas.

**Prednisona**, **Metilprednisolona**.

Efeitos adversos:

Efeitos locais como candidíase oral, disfonia e hematomas cutâneos. Um efeito secundário importante do tratamento a longo prazo da DPOC com corticosteróides sistémicos é a miopatia esteróide que contribui para o enfraquecimento muscular e insuficiência respiratória em doentes com DPOC muito grave (Decramer *et al*., 1996); (Decramer and Stas, 1992).

Contra-indicações:

Contra-indicado a indivíduos com hipersensibilidade aos componentes das fórmulas.

Formas de apresentação:

São mais utilizados na forma de nebulizadores pressurizados e cápsulas inalatórias. Podem ser combinados com broncodilatadores de curta ou longa duração.

iv.ii.iv. Inibidores da Fosfodiesterases-4

**Roflumilaste**. Nova opção terapêutica. Têm função de reduzir a inflamação através da inibição da enzima fosfodiesterases-4 e evita a degradação do AMP cíclico intracelular (Fabbri *et al*., 2009); (Rabe, 2011). Reduz a atividade das células inflamatórias, a frequência e intensidade das exacerbações.

É um medicamento administrado por via oral uma vez por dia, sem actividade broncodilatadora direta, embora tenha sido demonstrado que melhora a $FEV_1$ em doentes tratados com salmeterol e tiotrópio (Fabbri *et al*., 2009).

Roflumilaste reduz de 15-20% as exacerbações moderadas e graves resultantes do tratamento com corticosteróides em doentes com bronquite crónica grave, DPOC muito grave e uma história de exacerbações (Calverley *et al*., 2009).

Os inibidores da fosfodiesterase-4 devem ser utilizados em combinação com pelo menos um broncodilatador de longa duração.

Efeitos adversos:

Náuseas, diminuição do apetite, dor abdominal, diarreia, distúrbios do sono e dor de cabeça.

Contra-indicações:

O controlo de peso durante o tratamento é recomendado e os doentes com baixo peso devem evitar o tratamento com Roflumilaste uma vez que este influência a perda de peso. (Chong *et al*., 2011); (Calverley *et al*., 2009).

Roflumilaste também deve ser usado com precaução em doentes com depressão e não deve ser administrado em conjunto com a teofilina.

#### iv.ii.v. Terapia de reposição de Alfa-1-antitripsina

Indivíduos com deficiência hereditária grave de alfa-1-antitripsina e enfisema estabelecido podem ser submetidos à terapia de reposição de alfa-1 antitripsina. Esta terapia é muito cara, não está disponível na maioria dos países e não é recomendada a doentes com DPOC que não esteja relacionada à deficiência de alfa-1 antitripsina.

#### iv.ii.vi. Vacinação

As infeções respiratórias provocam o aparecimento das exacerbações da DPOC. A vacinação contra o vírus influenza é feita anualmente e diminui a incidência das doenças respiratórias associadas à gripe em doentes com DPOC (Wongsurakiat *et al*., 2004); (Nichol *et al*., 1994). A vacinação contra a gripe reduz as exacerbações da DPOC (Poole *et al*., 2006) . A vacinação anual contra a gripe é recomendada para todos os doentes com DPOC.

A vacinação contra o pneumococo (Pneumo 23 ® a cada 5 anos e Prevenar 13 de toma única), aparentemente reduz a pneumonia de origem pneumocócica em doentes com DPOC (Walters *et al*., 2010); (Alfageme *et al*., 2006).

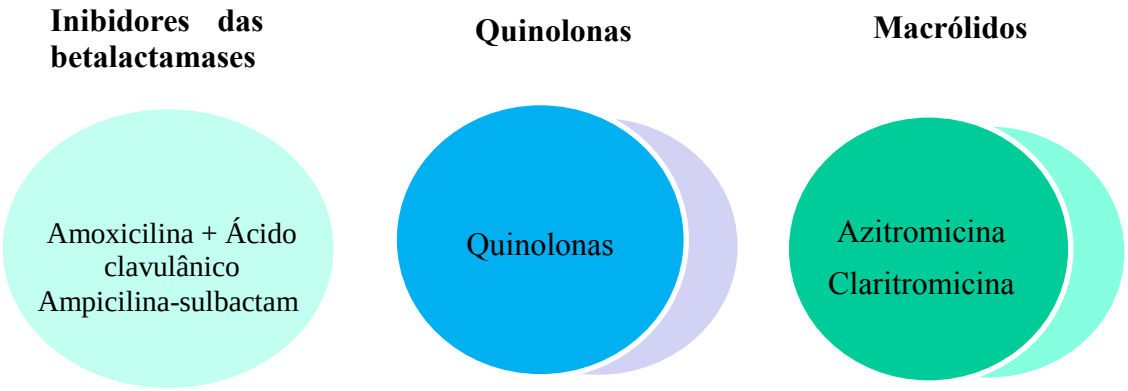
iv.ii.vii. Antibióticos

Mais de metade das exacerbações agudas da DPOC são desencadeadas por infeções bacteriana causada por agentes patogénicos que colonizam o trato respiratório, tais como o *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* (Sethi, 1999).

O uso regular de macrólidos reduz as exacerbações da DPOC (Donath *et al.*, 2013) , mas o uso generalizado deve ser contido devido ao aumento da resistência das bactérias aos macrólidos. Por esta razão, a terapia a longo prazo com compostos antimicrobianos deve ser restrita em doentes que apresentam repetidas exacerbações que levam à hospitalização.

Em alguns estudos profiláticos mais antigos, o uso contínuo de antibióticos não mostrou ter efeito sobre a frequência das exacerbações na DPOC (Francis *et al*., 1961).

Estudos atuais referem que existe uma população específica de portadores de DPOC exacerbados que são muito beneficiados pelo uso de antimicrobianos. Esta população diz respeito aos doentes que apresentam maior volume de expetoração e purulência. Além de proporcionar menor tempo para a resolução dos sintomas nas exacerbações moderadas a graves, o uso de antimicrobianos teve impacto na redução da mortalidade e no tempo de ventilação mecânica. Os antimicrobianos mais utilizados são os Beta-lactâmicos:




Os doentes mais graves que necessitam de hospitalização devem receber antibioterapia endovenosa, sendo usado com frequência a ceftriaxona.

## V. Inaladores

O uso incorreto dos dispositivos inalatórios leva ao aumento das exacerbações, agravamento do estado de saúde do doente e aumento dos custos económicos relativos à doença (http://dpoc.pt/arquivo/990).

A quantidade de fármaco administrada aos pulmões por um dispositivo de inalação depende da técnica de inalação, tipo de inalador utilizado e da dose de partícula fina do fármaco (Cochrane *et al*., 2000).

- ✓ **Inalador pressurizado** (do inglês pressurized *Metered dose inhaler* - MDI)

É dos mais usados para administração de fármacos para o tratamento de doenças das vias aéreas como a DPOC e asma (Boyd, 1995). Contém um gás pressurizado que liberta a dose de fármaco sempre que o dispositivo é acionado. São pequenos, portáteis, pouco dispendiosos e fáceis de usar. Podem ser acoplados a uma câmara expansora para usar em crianças ou em doentes com fraca coordenação ou técnica inalatória. O uso da câmara expansora diminui a exigência de uma boa coordenação mão-pulmão e reduz a deposição do fármaco na orofaringe.

Alguns erros frequentes consistem na difícil coordenação durante a administração que se traduz na elevada deposição de partículas de fármaco na orofaringe; pressionar o dispositivo antes da inalação; ausência de agitação e de pausa respiratória.

Foram feitas algumas alterações nesses inaladores porque verificou-se que continham o fármaco dissolvido num gás - propelente (CFC) associado a destruição da camada de ozono. O clorofluorocarboneto (CFC) foi substituído por hidrofluoroalcano (HFA) que não afetam a camada de ozono e são mais eficientes quanto a deposição do fármaco no tecido pulmonar.

**Modo de utilização:**

1. Retirar a tampa do inalador e agitar;
2. Segurar o inalador colocando o polegar na parte horizontal e o dedo indicador na parte superior;
3. Expirar profundamente. Colocar o bocal na boca e manter os lábios fechados;
4. Iniciar inspiração lenta pela e ao mesmo tempo pressionar no topo do inalador;

5. Retirar o bocal e suster a respiração durante 10 segundos e expirar lentamente.

**Figura 4:** Inalador pressurizado (MDI). Adaptado de MaxWo. [Em linha]. Disponível em: <https://pt.fotolia.com/id/20666583> [Consultado em: 10/07/2016].

✓ **Inalador de pó seco** (do inglês *Dry powder inhaler* - DPI)

São ativados pela respiração. São pequenos e fáceis de usar. Não possuem o gás propelente e libertam uma dose precisa do fármaco. Alguns erros consistem na inalação pouco vigorosa, lenta e no acondicionamento dos dispositivos em local húmido.

**Aerolizer ®**

**Modo de utilização:**

1. Retirar a tampa do inalador;
2. Segurar firmemente a base do inalador e rodar o bocal na direção para abrir;
3. Retirar uma cápsula da embalagem blister e colocar no compartimento com a forma da cápsula. Fechar o compartimento da cápsula rodando o bocal até ouvir um clique. Perfurar a cápsula pressionando os botões laterais ao mesmo tempo;
4. Expirar completamente o ar dos pulmões pela boca;
5. Colocar o bocal do inalador na boca e inclinar ligeiramente a cabeça para trás. Inspirar rápida e profundamente até ouvir um zumbido.
6. Se não ouvir o zumbido abrir a câmara da cápsula e verificar se a cápsula se encontra solta. Depois repetir o passo anterior;
7. Após inspirar o conteúdo da cápsula, remova o inalador da boca e sustenha a respiração o máximo de tempo que se sentir confortável.
8. Expirar pelo nariz. Remover a cápsula vazia e limpar a câmara usando um pano seco. Fechar a câmara da cápsula e colocar a tampa protetora.

**Figura 12:** Inalador de pó seco (DPI). Aerolizer. Fonte: Imagine [Em linha]. Disponível em:<http://www.centrodesaluddeaguimes.com/respiratorioaerolizer.htm#.V96eKc_rvIU > [Consultado em: 10/07/2016].

## Turbohaler ®

**Modo de utilização:**

1. Desenroscar e remover a tampa do inalador;
2. Segurar o inalador na vertical com a base rotativa de cor turquesa para baixo;
3. Para carregar o Turbohaler com a dose pretendida, rodar a base rotativa de cor turquesa para a direita e para a esquerda até ouvir um clique;
4. Expirar lentamente pela boca, colocar o bocal entre os lábios e inspirar profundamente pela boca;
5. Remover o Turbohaler da boca e suster a respiração durante 10 segundos;
6. Expirar lentamente e colocar a tampa após cada utilização (INFARMED, 2015).

**Figura 13:** Inalador de pó seco - Turbohaler

**Diskus ®**

**Modo de utilização:**

1. Colocar o dispositivo na posição vertical com a pequena concavidade para cima e deslizar a tampa protetora da peça bocal usando o polegar;
2. Verificar a dose;
3. Premir a patilha de abertura até ouvir um clique;
4. Colocar o dispositivo na horizontal;
5. Expirar lentamente pela boca;
6. Colocar o bocal entre os lábios e inspirar profundamente pela boca;
7. Retirar o inalador da boca e suster a respiração durante 10 segundos de modo a que o fármaco atinja os pulmões;
8. Expirar lentamente e com o polegar deslizar a tampa do inalador para fechar;
9. Lavar a cavidade bucal.

**Figura 14:** Inalador de pó seco - Diskus. Adaptado de Serevent Diskus. [Em linha]. Disponível em: <http://www.allergiesasthmahelp.com/help-asthma/serevent-diskus.html> [Consultado em: 11/07/2016].

- ✓ **Nebulizador**

Dispositivos que dispersam o fármaco na forma de aerossol a partir de soluções aquosas que contêm o fármaco. São fáceis de usar, podem ser usados em crianças que não conseguem usar outros dispositivos e são úteis para pessoas com dificuldades respiratórias. São caros, requerem manutenção e desinfeção, necessidade de uma fonte de alimentação externa e tempo de tratamento demorado (Seeto and Lim, 2001).

**Modo de utilização:**

1. Lavar as mãos antes de manusear o nebulizador;
2. Colocar o medicamento no doseador, de acordo com a prescrição médica;
3. Ligar o tubo ao nebulizador e ajustar;
4. Ligar a máquina e verificar que sai vapor do nebulizador;
5. Colocar a máscara na face e verificar que fica bem ajustada abrangendo o nariz e a boca;
6. Manter a nebulização até que o medicamento termine.

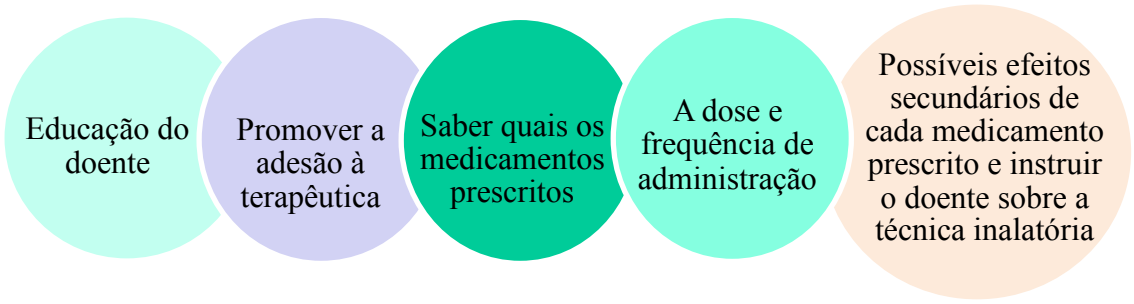
**Figura 15:** Nebulizador. [Em linha]. Disponível em: <http://farmaciarodriguesrocha.com/online/product_info.php/cPath/139_222/products_id/4124/osCsid/15de088ac2dc84f280d31acdca794da7> [Consultado em: 11/07/2016].

## VI. Papel do Farmacêutico no doente com DPOC

O farmacêutico tem um papel importante na otimização da terapêutica de modo a atingir os resultados de saúde desejados a nível do tratamento em doentes com DPOC. Este desempenha um papel ativo e crucial no que diz respeito a saúde pública e um grande contributo a nível da farmacovigilância.

O farmacêutico pode ensinar e monitorizar a técnica inalatória do aparelho dispensado ao utente contribuindo para uma melhor adesão à terapêutica. A não adesão à terapêutica pode agravar o estado de saúde do doente.

O farmacêutico tende a avaliar continuamente a disposição dos doentes em aderir às recomendações de tratamento para deixar de fumar e incentivar os doentes para programas de cessação do tabagismo quando necessário. O farmacêutico contribui no atendimento de todos os doentes com DPOC através do acompanhamento, implementação e elaboração de intervenções que incidam sobre a:




National Institute for Clinical Excellence, 2004.

## VII. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Barnes and Celli (2009), referem que muitos doentes com DPOC apresentam comorbilidades que têm grande impacto na qualidade de vida e sobrevida.

Doentes com DPOC possuem uma qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) diminuída (van Manen *et al*., 2003). A QVRS diz respeito ao impacto do estado de saúde de um individuo no seu bem-estar global.

A reabilitação pulmonar tem sido associada a redução da dispneia, fadiga, sintomas de ansiedade e depressão, e aumenta a qualidade de vida dos doentes (Cafarella *et al*., 2012).

## VIII. Conclusão

A prevalência, morbilidade e mortalidade tem vindo a aumentar em doentes com DPOC. No entanto, é necessário reduzir a exposição aos vários fatores de risco para a doença, prevenir comorbilidades associadas e prevenir exacerbações mediante a vacinação.

A prevenção, deteção precoce e o tratamento imediato das exacerbações são vitais para reduzir o impacto da DPOC (Wilkinson *et al*., 2004).

As Gold Guidelines têm sido fundamentais na implementação de novas alternativas farmacológicas e não farmacológicas para o seguimento clínico desses doentes. Os novos fármacos devem ter a capacidade de interferir na progressão da doença e retardar o processo de envelhecimento do pulmão, ou seja, o futuro da terapêutica poderá passar pela criação de novas moléculas antienvelhecimento e antioxidantes mais potentes com a finalidade de reduzir o *stress* oxidativo.

É fundamental que especialistas em cuidados de saúde ao doente com DPOC trabalhem em conjunto com profissionais especializados na gestão das doenças crónicas de modo a fornecer estratégias de tratamento para a doença. O tratamento tem como objetivo reduzir a morbilidade, mortalidade e os custos associados ao internamento e tratamento.

O correto manuseamento dos inaladores pode evitar danos irreversíveis na saúde dos doentes, melhorar os sintomas e evitar custos elevados para o sistema de saúde (http://dpoc.pt/arquivo/990).
É importante que a terapia seja feita no início do curso da doença. As comorbilidades são altamente prevalentes e são uma importante causa de morbilidade e mortalidade em doentes com DPOC, quando diagnosticadas mais cedo e devidamente tratadas tendem a reduzir as taxas de mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

A cessação do tabagismo e o uso de oxigénio suplementar tem sido uma medida eficaz na redução da mortalidade (Anthonisen *et al.*, 2005).

## IX. Referências Bibliográficas

A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence (2000). A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA,* 283**,** 3244-54.

ALFAGEME, I., VAZQUEZ, R., REYES, N., MUNOZ, J., FERNANDEZ, A., HERNANDEZ, M., MERINO, M., PEREZ, J. & LIMA, J. 2006. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax,* 61**,** 189-95.

ANTHONISEN, N. R., SKEANS, M. A., WISE, R. A., MANFREDA, J., KANNER, R. E., CONNETT, J. E. & LUNG HEALTH STUDY RESEARCH, G. 2005. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med,* 142**,** 233-9.

APPLETON, S., POOLE, P., SMITH, B., VEALE, A., LASSERSON, T. J. & CHAN, M. M. 2006. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD001104.

BALMES, J., BECKLAKE, M., BLANC, P., HENNEBERGER, P., KREISS, K., MAPP, C., MILTON, D., SCHWARTZ, D., TOREN, K., VIEGI, G., ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH ASSEMBLY, A. T. S. 2003. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 167**,** 787-97.

BARKER, D. J., GODFREY, K. M., FALL,C., OSMOND, C., WINTER, P. D. & SHAHEEN, S. O. 1991. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease.*BMJ,* 303**,** 671-5.

BARNES, P. J. & CELLI, B. R. 2009. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J,* 33**,** 1165-85.

BARR, R. G., BOURBEAU, J., CAMARGO, C. A. & RAM, F. S. 2005. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD002876.

BESTALL, J. C., PAUL, E. A., GARROD, R., GARNHAM, R., JONES, P. W. & WEDZICHA, J. A. 1999. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax,* 54**,** 581-6.

BLINDERMAN, C. D., HOMEL, P., BILLINGS, J. A., TENNSTEDT, S. & PORTENOY, R. K. 2009. Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage,* 38**,** 115-23.

BOYD, G. 1995. The continued need for metered dose inhalers. *J Aerosol Med,* 8 Suppl 1**,** S9-12.

BURROWS, B., NIDEN, A. H., BARCLAY, W. R. & KASIK, J. E. 1965. Chronic Obstructive Lung Disease. Ii. Relationship of Clinical and Physiologic Findings to the Severity of Airways Obstruction. *Am Rev Respir Dis,* 91**,** 665-78.

CAFARELLA, P. A., EFFING, T. W., USMANI, Z. A. & FRITH, P. A. 2012. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology,* 17**,** 627-38.

CALVERLEY, P., PAUWELS, R., VESTBO, J., JONES, P., PRIDE, N., GULSVIK, A., ANDERSON, J., MADEN, C., STEROIDS, T. R. O. I. & LONG-ACTING BETA2AGONISTS STUDY, G. 2003. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet,* 361**,** 449-56.

CALVERLEY, P. M., ANDERSON, J. A., CELLI, B., FERGUSON, G. T., JENKINS, C., JONES, P. W., YATES, J. C., VESTBO, J. & INVESTIGATORS, T. 2007. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med,* 356**,** 775-89.

CALVERLEY, P. M., RABE, K. F., GOEHRING, U. M., KRISTIANSEN, S., FABBRI, L. M.,MARTINEZ, F. J.,M & GROUPS, M. S. 2009. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet,* 374**,** 685-94.

CARDOSO, J., FERREIRA, J. R., ALMEIDA, J., SANTOS, J. M., RODRIGUES, F., MATOS, M. J. & GASPAR, M. 2013. Chronic obstructive pulmonary disease in Portugal: Pneumobil (1995) and 2002 prevalence studies revisited. *Rev Port Pneumol,* 19**,** 88-95.

CELLI, B. R. & BARNES, P. J. 2007. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J,* 29**,** 1224-38.

CELLI, B. R., MACNEE, W. & FORCE, A. E. T. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J,* 23, 932-46.

CHAPMAN, K. R., MANNINO, D. M., SORIANO, J. B., VERMEIRE, P. A., BUIST, A. S., THUN, M. J., CONNELL, C., JEMAL, A., LEE, T. A., MIRAVITLLES, M., ALDINGTON, S. & BEASLEY, R. 2006. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J,* 27**,** 188-207.

CHATILA, W. M., THOMASHOW, B. M., MINAI, O. A., CRINER, G. J. & MAKE, B. J. 2008. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc,* 5**,** 549-55.

CHONG, J., POOLE, P., LEUNG, B. & BLACK, P. N. 2011. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD002309.

CHRONOS, N., ADAMS, L. & GUZ, A. 1988. Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin Sci (Lond),* 74**,** 531-7.

CHRYSTYN, H., MULLEY, B. A. & PEAKE, M. D. 1988. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ,* 297**,** 1506-10.

Cientic. [Em linha]. Disponível em: <http://www.cientic.com/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=226:trocas-gasosas-nos-animais&catid=23:transformacao-e-utilizacao-de-energia-pelos-sere&Itemid=87> [Consultado em: 7/01/2016].

COPD Assessment Test. [Em linha]. Disponível em: <http://www.catestonline.org/> [Consultado em: 9/03/2016].

Cordeiro, M. e Menoita, E. (2012). *Manual de boas práticas na reabilitação respiratória: Conceitos, Princípios e Técnicas*. Loures, Lusociência.

COCHRANE, M. G., BALA, M. V., DOWNS, K. E., MAUSKOPF, J. & BEN-JOSEPH, R. H. 2000. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest,* 117**,** 542-50.

CROTHERS, K., HUANG, L., GOULET, J. L., GOETZ, M. B., BROWN, S. T., RODRIGUEZ-BARRADAS, M. C., OURSLER, K. K., RIMLAND, D., GIBERT, C. L., BUTT, A. A. & JUSTICE, A. C. 2011. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med,* 183**,** 388-95.

DAVIES, C. E. & MACKINNON, J. 1949. Neurological effects of oxygen in chronic cor pulmonale. *Lancet,* 2**,** 883-5, illust.

DE MARCO, R., ACCORDINI, S., MARCON, A., CERVERI, I., ANTO, J. M., GISLASON, T., HEINRICH, J., JANSON, C., JARVIS, D., KUENZLI, N., LEYNAERT, B., SUNYER, J., SVANES, C., WJST, M., BURNEY, P. & EUROPEAN COMMUNITY RESPIRATORY HEALTH, S. 2011. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med,* 183**,** 891-7.

DECRAMER, M., DE BOCK, V. & DOM, R. 1996. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 153**,** 1958-64.

DECRAMER, M., JANSSENS, W. & MIRAVITLLES, M. 2012. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet,* 379**,** 1341-51.

DECRAMER, M. & STAS, K. J. 1992. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis,* 146**,** 800-2.

DIAZ-GUZMAN, E., ARYAL, S. & MANNINO, D. M. 2012. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Clin Chest Med,* 33**,** 625-36.

Direcção Geral da Saúde (2015). Doenças respiratórias em números. [Em linha]. Disponível em: <http://www.apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Doencas_Respiratorias.pdf>. [Consultado em: 10/03/2016].

DIVO, M., COTE, C., DE TORRES, J. P., CASANOVA, C., MARIN, J. M., PINTO-PLATA, V., ZULUETA, J., CABRERA, C., ZAGACETA, J., HUNNINGHAKE, G., CELLI, B. & GROUP, B. C. 2012. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 186**,** 155-61.

DONALDSON, G. C., SEEMUNGAL, T. A., BHOWMIK, A. & WEDZICHA, J. A. 2002. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax,* 57**,** 847-52.

DONATH, E., CHAUDHRY, A., HERNANDEZ-AYA, L. F. & LIT, L. 2013. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med,* 107**,** 1385-92.

DPOC.pt. [Em linha]. Disponível em: <http://dpoc.pt/dpoc/fatores-de-risco> [Consultado em: 12/01/2016].

FABBRI, L. M., CALVERLEY, P. M., IZQUIERDO-ALONSO, J. L., BUNDSCHUH, D. S., BROSE, M., MARTINEZ, F. J., RABE, K. F., M & GROUPS, M. S. 2009. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet,* 374**,** 695-703.

FABBRI, L. M., ROMAGNOLI, M., CORBETTA, L., CASONI, G., BUSLJETIC, K., TURATO,G., LIGABUE, G., CIACCIA, A., SAETTA, M. & PAPI, A. 2003. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 167**,** 418-24.

FRANCIS, R. S., MAY, J. R. & SPICER, C. C. 1961. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J,* 2**,** 979-85.

GAGNON, P., SAEY, D., PROVENCHER, S., MILOT, J., BOURBEAU, J., TAN, W. C., MARTEL, S. & MALTAIS, F. 2012. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med,* 106**,** 1695-705.

GARCIA-AYMERICH, J., LANGE, P., BENET, M., SCHNOHR, P. & ANTO, J. M. 2006. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax,* 61**,** 772-8.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2016). [Em linha]. Disponível em: <http://dpoc.pt/guidelines> [Consultado em: 20/02/2016].

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Em linha]. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/> [Consultado em: 10/01/2016].

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2014). [Em linha]. Disponível em: <www.goldcopd.org> [Consultado em: 10/01/2016].

GRUMELLI, S., CORRY, D. B., SONG, L. Z., SONG, L., GREEN, L., HUH, J., HACKEN, J., ESPADA, R., BAG, R., LEWIS, D. E. & KHERADMAND, F. 2004. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med,* 1**,** e8.

HNIZDO, E., SULLIVAN, P. A., BANG, K. M. & WAGNER, G. 2004. 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,* 46**,** 126-35.

HOGG, J. C. 2004. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet,* 364**,** 709-21.

Honig, E. e Ingram, R. (2002). Bronquite Crónica, Enfisema e Obstrução das Vias Respiratórias. *In*: Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, D., Hausser, S., Longo, D., Jameson, J. (Eds). *Medicina Interna.* 15 ª Edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, pp. 1576-1584.

HORTON, R. 2005. The neglected epidemic of chronic disease. *Lancet,* 366**,** 1514.

HURD, S. 2000. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest,* 117**,** 1S-4S.

Imagine. Aerolizer [Em linha]. Disponível em: <http://www.centrodesaluddeaguimes.com/respiratorioaerolizer.htm#.V96eKc_rvIU> [Consultado em: 10/07/2016].

INFARMED (2015). Folheto informativo OXIS TURBOHALER 9 mcg por dose de pó para inalação [Em linha]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6563&tipo_doc=fi> [Consultado em: 10/07/2016].

Ito, K., Barnes, P., e Rodrigues, F. (2009). A DPOC como uma doença de envelhecimento acelerado. *Revista Portuguesa de Pneumologia,* XV (4), Julho/Agosto, pp. 173-180.

JACKSON, H. & HUBBARD, R. 2003. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ,* 327**,** 653-4.

JONES, P. W., HARDING, G., BERRY, P., WIKLUND, I., CHEN, W. H. & KLINE LEIDY, N. 2009. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J,* 34**,** 648-54.

JORDAN, T. S., SPENCER, E. M. & DAVIES, P. 2010. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology,* 15**,** 623-8.

KANNER, R. E., ANTHONISEN, N. R., CONNETT, J. E. & LUNG HEALTH STUDY RESEARCH, G. 2001. 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,* 164**,** 358-64.

KARNER, C., CHONG, J. & POOLE, P. 2012. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD009285.

KELLY, A. M., MCALPINE, R. & KYLE, E. 2001. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med,* 95**,** 336-40.

KESSLER, R., PARTRIDGE, M.R., MIRAVITLLES, M.,CAZZOLA, M., VOGELMEIER, C., LEYNAUD, D. & OSTINELLI, J.2011. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J,* 37**,** 264-72.

KESTEN, S. & CHAPMAN, K. R. 1993. Physician perceptions and management of COPD. *Chest,* 104**,** 254-8.

KIM, V., BENDITT, J. O., WISE, R. A. & SHARAFKHANEH, A. 2008. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc,* 5**,** 513-8.

King, T. (2007). *Patologia*. Brasil, Elsevier Editora Ltda.

KIRKWOOD, T. B. 2005. Understanding the odd science of aging. *Cell,* 120**,** 437-47.

KOCHANEK, K. D., XU, J., MURPHY, S. L., MININO, A. M. & KUNG, H. C. 2011. Deaths: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep,* 60**,** 1-116.

LAM, K. B., JIANG, C. Q., JORDAN, R. E., MILLER, M. R., ZHANG, W. S., CHENG, K. K., LAM, T. H. & ADAB, P. 2010. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest,* 137**,** 593-600.

LING, S. H. & VAN EEDEN, S. F. 2009. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,* 4**,** 233-43.

LIU, S., ZHOU, Y., WANG, X., WANG, D., LU, J., ZHENG, J., ZHONG, N. & RAN, P. 2007. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax,* 62**,** 889-97.

LOPEZ, A. D., SHIBUYA, K., RAO, C., MATHERS, C. D., HANSELL, A. L., HELD, L. S., SCHMID, V. & BUIST, S. 2006. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J,* 27**,** 397-412.

Loss, S., Padilha, T., e Dalprá, W. (2003). Nutrição no doente pulmonar em estado grave. *In*: Teixeira, P. (Ed). *Doenças Respiratórias Graves: Manejo Clínico*. Rio de Janeiro, Revinter, pp. 33-36.

LOVERIDGE, B., WEST, P., KRYGER, M. H. & ANTHONISEN, N. R. 1986. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis,* 134**,** 930-4.

LYNGSO, A. M., BACKER, V., GOTTLIEB, V., NYBO, B., OSTERGAARD, M. S. & FROLICH, A. 2010. Early detection of COPD in primary care--the Copenhagen COPD Screening Project. *BMC Public Health,* 10**,** 524.

MACKAY, J. & AMOS, A. 2003. Women and tobacco. *Respirology,* 8**,** 123-30.

MANNINO, D. M. 2002. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest,* 121**,** 121S-126S.

MANNINO, D. M., HOMA, D. M., AKINBAMI, L. J., FORD, E. S. & REDD, S. C. 2002. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respir Care,* 47**,** 1184-99.

MATHERS, C. D. & LONCAR, D. 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med,* 3**,** e442.

MaxWo. Inalador pressurizado [Em linha]. Disponível em: <https://pt.fotolia.com/id/20666583> [Consultado em: 10/07/2016].

MCEVOY, R. D., PIERCE, R. J., HILLMAN, D., ESTERMAN, A., ELLIS, E. E., CATCHESIDE, P. G., O'DONOGHUE, F. J., BARNES, D. J., GRUNSTEIN, R. R. & AUSTRALIAN TRIAL OF NON-INVASIVE VENTILATION IN CHRONIC AIRFLOW LIMITATION STUDY, G. 2009. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax,* 64**,** 561-6.

Medifit Biologicals. [Em linha]. Disponível em: <http://medifitbiologicals.com/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> [Consultado em: 5/01/2016].

MENEZES, A. M., HALLAL, P. C., PEREZ-PADILLA, R., JARDIM, J. R., MUINO, A., LOPEZ, M. V., VALDIVIA, G., MONTES DE OCA, M., TALAMO, C., PERTUZE, J., VICTORA, C. G. & LATIN AMERICAN PROJECT FOR THE INVESTIGATION OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, T. 2007. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*, 30**,** 1180-5.

MONSO, E., ROSELL, A., BONET, G., MANTEROLA, J., CARDONA, P. J., RUIZ, J. & MORERA, J. 1999. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J*, 13**,** 338-42.

MURRAY, C. J. & LOPEZ, A. D. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349**,** 1498-504.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). (2004). Guideline development process information for national collaborating centres and guideline development groups. London, NICE.

Neder, J., Albuquerque, A., e Faro, S. (2006). DPOC-Diagnóstico e Conduta Terapêutica no Paciente Estável. *In*: Nery, L., Fernandes, A., e Perfeito, J. (Eds). *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp-Escola Paulista de Medicina: Pneumologia*. 1 ª Edição. São Paulo, Nestor Schor-Manole, pp. 185-198.

Nebulizador. [Em linha]. Disponível em: <http://farmaciarodriguesrocha.com/online/product_info.php/cPath/139_222/products_id/4124/osCsid/15de088ac2dc84f280d31acdca794da7> [Consultado em: 11/07/2016].

NICHOL, K. L., MARGOLIS, K. L., WUORENMA, J. & VON STERNBERG, T. 1994. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 331**,** 778-84.

NICI, L., DONNER, C., WOUTERS, E., ZUWALLACK, R., AMBROSINO, N., BOURBEAU, J., CARONE, M., CELLI, B., ENGELEN, M., FAHY, B., GARVEY, C., GOLDSTEIN, R., GOSSELINK, R., LAREAU, S., MACINTYRE, N., MALTAIS, F., MORGAN, M., O'DONNELL, D., PREFAULT, C., REARDON, J., ROCHESTER, C., SCHOLS, A., SINGH, S., TROOSTERS, T. & COMMITTEE, A. E. P. R. W. 2006. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 173**,** 1390-413.

NISHIMURA, K., IZUMI, T., TSUKINO, M. & OGA, T. 2002. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 121**,** 1434-40.

OROZCO-LEVI, M., GARCIA-AYMERICH, J., VILLAR, J., RAMIREZ-SARMIENTO, A., ANTO, J. M. & GEA, J. 2006. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J,* 27**,** 542-6.

PAUWELS, R. A., BUIST, A. S., CALVERLEY, P. M., JENKINS, C. R., HURD, S. S. & COMMITTEE, G. S. 2001. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med,* 163**,** 1256-76.

Pereira, J. (2009). *Farmacoeconomia: Princípios e métodos*. Universidade Nova de Lisboa, Adis.

Petty, T. (2005). Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. *In*: Hanley, M. e Welsh, C. (Eds). *Medicina Pulmonar Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, pp. 67-69.

Pinto, A. (2007). *Fisiopatologia: Fundamentos e aplicações*. Lisboa, LIDEL.

POOLE, P. J., CHACKO, E., WOOD-BAKER, R. W. & CATES, C. J. 2006. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD002733.

PRESCOTT, E., LANGE, P. & VESTBO, J. 1999. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J,* 13**,** 1109-14.

RABE, K. F. 2011. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol,* 163**,** 53-67.

RAHMAN, I. 2005. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys,* 43**,** 167-88.

RIES, A. L., BAULDOFF, G. S., CARLIN, B. W., CASABURI, R., EMERY, C. F., MAHLER, D. A., MAKE, B., ROCHESTER, C. L., ZUWALLACK, R. & HERRERIAS, C. 2007. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest,* 131**,** 4S-42S.

RODRIGUEZ-ROISIN, R. 2000. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest,* 117**,** 398S-401S.

ROMIEU, I., RIOJAS-RODRIGUEZ, H., MARRON-MARES, A. T., SCHILMANN, A., PEREZ-PADILLA, R. & MASERA, O. 2009. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med,* 180**,** 649-56.

Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., *et al*. (2006). *Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina*. 4ªa Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

SAETTA, M., DI STEFANO, A., TURATO, G., FACCHINI, F. M., CORBINO, L., MAPP, C. E., MAESTRELLI, P., CIACCIA, A. & FABBRI, L. M. 1998. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 157**,** 822-6.

Schaffler, A. e Menche, N. (2004). Medicina Interna e Cuidados de Enfermagem. Loures, Lusociência.

SCHIRNHOFER, L., LAMPRECHT, B., VOLLMER, W. M., ALLISON, M. J., STUDNICKA, M., JENSEN, R. L. & BUIST, A. S. 2007. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest,* 131**,** 29-36.

SEEMUNGAL, T. A., HURST, J. R. & WEDZICHA, J. A. 2009. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,* 4**,** 203-23.

SENEFF, M. G., WAGNER, D. P., WAGNER, R. P., ZIMMERMAN, J. E. & KNAUS, W. A. 1995. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA,* 274**,** 1852-7.

Senior, M. e Silverman, K. (2007). Doença pulmonar obstrutiva cronica. [Em linha]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/5948/doenca_pulmonar_obstrutiva_cronica.htm> [Consultado em: 9/01/2016].

SEETO, L. & LIM, S. 2001. Asthma and COPD. Inhalation therapy--clarity or confusion? *Aust Fam Physician,* 30**,** 557-61.

Serevent Diskus. [Em linha]. Disponível em: <http://www.allergiesasthmahelp.com/help-asthma/serevent-diskus.html> [Consultado em: 11/07/2016].

SETHI, S. 1999. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother,* 43 Suppl A**,** 97-105.
SETHI, S., WRONA, C., GRANT, B. J. & MURPHY, T. F. 2004. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 169**,** 448-53.

SIMON, P. M., SCHWARTZSTEIN, R. M., WEISS, J. W., FENCL, V., TEGHTSOONIAN, M. & WEINBERGER, S. E. 1990. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis,* 142**,** 1009-14.

SIMS, M. W. & PANETTIERI, R. A., JR. 2011. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,* 6**,** 457-66.

SIN, D. D., ANTHONISEN, N. R., SORIANO, J. B. & AGUSTI, A. G. 2006. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J,* 28**,** 1245-57.

SPEIZER, F. E. & TAGER, I. B. 1979. Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease. *Epidemiol Rev,* 1**,** 124-42.

SPENCER, S., CALVERLEY, P. M., BURGE, P. S. & JONES, P. W. 2004. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J,* 23**,** 698-702.

STEHLIK, J., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., AURORA, P., CHRISTIE, J. D., KIRK, R., DOBBELS, F., RAHMEL, A. O. & HERTZ, M. I. 2010. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant,* 29**,** 1089-103.

STOLLER, J. K., PANOS, R. J., KRACHMAN, S., DOHERTY, D. E., MAKE, B. & LONG-TERM OXYGEN TREATMENT TRIAL RESEARCH, G. 2010. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest,* 138**,** 179-87.

SWINBURN, C. R., MOULD, H., STONE, T. N., CORRIS, P. A. & GIBSON, G. J. 1991. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis,* 143**,** 913-5.

TASHKIN, D. P., CELLI, B., SENN, S., BURKHART, D., KESTEN, S., MENJOGE, S., DECRAMER, M. & INVESTIGATORS, U. S. 2008. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med,* 359**,** 1543-54.

TASHKIN, D. P. & FABBRI, L. M. 2010. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res,* 11**,** 149.

THEODORE, J. & LEWISTON, N. 1990. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med,* 322**,** 772-4.

THOMAS, M., DECRAMER, M. & O'DONNELL, D. E. 2013. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J,* 22**,** 101-11.

TILLIE-LEBLOND, I., GOSSET, P. & TONNEL, A. B. 2005. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy,* 60**,** 23-9.

TORRES-DUQUE, C., MALDONADO, D., PEREZ-PADILLA, R., EZZATI, M., VIEGI, G. & FORUM OF INTERNATIONAL RESPIRATORY STUDIES TASK FORCE ON HEALTH EFFECTS OF BIOMASS, E. 2008. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc,* 5**,** 577-90.

TRULOCK, E. P. 1997. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med,* 155**,** 789-818.

TRUPIN, L., EARNEST, G., SAN PEDRO, M., BALMES, J. R., EISNER, M. D., YELIN, E., KATZ, P. P. & BLANC, P. D. 2003. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J,* 22**,** 462-9.

ULRIK, C. S. 2012. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,* 7**,** 673-8.

VAN MANEN, J. G., BINDELS, P. J., DEKKER, F. W., BOTTEMA, B. J., VAN DER ZEE, J. S., IJZERMANS, C. J. & SCHADE, E. 2003. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epidemiol,* 56**,** 1177-84.

VAN SCHAYCK, C. P., FOLGERING, H., HARBERS, H., MAAS, K. L. & VAN WEEL, C. 1991. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax,* 46**,** 355-9.

VATHENEN, A. S., BRITTON, J. R., EBDEN, P., COOKSON, J. B., WHARRAD, H. J. & TATTERSFIELD, A. E. 1988. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis,* 138**,** 850-5.

VORRINK, S. N., KORT, H. S., TROOSTERS, T. & LAMMERS, J. W. 2011. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res,* 12**,** 33.

WALTERS, J. A., SMITH, S., POOLE, P., GRANGER, R. H. & WOOD-BAKER, R. 2010. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD001390.

Ward, J., Ward, J., Wiener, C., *et al*. (2002). *Compêndio do Sistema Respiratório*. Lisboa, Instituto Piaget.

WASCHKI, B., KIRSTEN, A., HOLZ, O., MULLER, K. C., MEYER, T., WATZ, H. & MAGNUSSEN, H. 2011. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest,* 140**,** 331-42.

WEDZICHA, J. A. & DONALDSON, G. C. 2003. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care,* 48**,** 1204-13; discussion 1213-5.

WILKINSON, T. M., DONALDSON, G. C., HURST, J. R., SEEMUNGAL, T. A. & WEDZICHA, J. A. 2004. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med,* 169**,** 1298-303.

WONGSURAKIAT, P., MARANETRA, K. N., WASI, C., KOSITANONT, U., DEJSOMRITRUTAI, W. & CHAROENRATANAKUL, S. 2004. Acute respiratory

illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest,* 125**,** 2011-20.

World Health Organization (2011). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/copd> [Consultado em: 7/11/2015].

YOHANNES, A. M., WILLGOSS, T. G., BALDWIN, R. C. & CONNOLLY, M. J. 2010. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry,* 25**,** 1209-21.

ZWAR, N. A., MARKS, G. B., HERMIZ, O., MIDDLETON, S., COMINO, E. J., HASAN, I., VAGHOLKAR, S. & WILSON, S. F. 2011. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust,* 195**,** 168-71.