

Unidade I – Dos aspectos diagnósticos

1. DEFINIÇÕES

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma entidade clínica que se caracteriza pela presença de obstrução ou limitação crônica do fluxo aéreo, apresentando progressão lenta e irreversível.

A origem destas alterações é a combinação de bronquite crônica e enfisema pulmonar, sendo a definição de predominância de um ou outro componente extremamente variável e difícil de quantificar *in vivo*.

A **bronquite crônica** é definida em bases clínicas pela presença constante ou por aumentos recorrentes das secreções brônquicas, suficientes para causar expectoração. A expectoração deve estar presente pelo menos por três meses por ano, em dois anos sucessivos, estando afastadas outras causas capazes de produzir expectoração crônica. A hipersecreção crônica de muco é devida principalmente a alterações patológicas nas vias aéreas centrais, sendo freqüente que isto ocorra antes que seja possível detectar alterações no fluxo aéreo.

O **enfisema** é definido anatomicamente como um alargamento anormal, permanente, dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição de suas paredes, sem fibrose óbvia.

Em relação aos mecanismos determinantes da redução ao fluxo aéreo na DPOC, os componentes que, em graus variáveis, concorrem para a sua instalação na bronquite crônica são: espessamento da parede brônquica, aumento da quantidade de muco intraluminal e alterações nas pequenas vias aéreas. No enfisema pulmonar, a limitação ao fluxo aéreo ocorre por perda da retração elástica pulmonar associada à perda dos pontos de fixação das vias aéreas terminais aos alvéolos, com colapso expiratório dos mesmos.

A existência de obstrução ou redução ao fluxo aéreo é definida pela presença da relação VEF_1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade, enquanto a intensidade da mesma é definida pelo valor percentual do VEF_1 pós-broncodilatação em relação ao teórico previsto. A Sociedade

Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, no seu “Consenso de Espirometria”, define a relação VEF_1/CVF como diminuída quando esta estiver abaixo de 90% do teórico previsto (não confundir o valor do teórico previsto da relação com o valor da relação obtida diretamente, que é definido por alguns como indicativo de obstrução quando menor que 75%). O VEF_1 pós-broncodilatador, expresso em valor percentual, fornecerá uma estimativa da gravidade da limitação ao fluxo aéreo (Figura 1).

A asma, que no passado já foi admitida por alguns autores como participante da DPOC, hoje é considerada como uma doença inflamatória, não se enquadrando na definição da DPOC. Deve-se observar, porém, que alguns pacientes com asma desenvolvem uma obstrução irreversível das vias aéreas, tornando a asma nessa situação indistinguível da DPOC. É importante também frisar que alguns

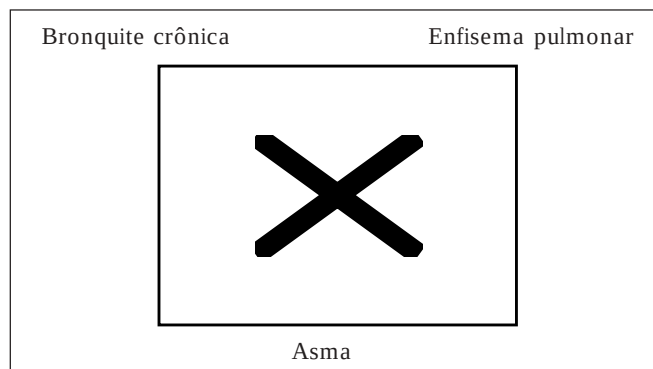


Figura 2 – Representação esquemática da DPOC. Este diagrama, não proporcional, mostra duas grandes aéreas, definidas pelo quadrado com número 10. A área interna ao quadrado representa a presença de obstrução das vias aéreas e, a área externa, a ausência de obstrução. A DPOC situa-se no interior do quadrado, sendo formada basicamente pelos grupos de pacientes com bronquite crônica e enfisema. Na área interna, os espaços demarcados definem subgrupos de pacientes com diagnóstico ou não de DPOC, assim distribuídos: Área 1 – pacientes com bronquite crônica, não classificados como portadores de DPOC; Área 2 – pacientes com enfisema, não classificados como portadores de DPOC; Área 3 – pacientes com bronquite crônica, com DPOC; Área 4 – pacientes com enfisema, com DPOC; Área 5 – pacientes com associação brônquica crônica/enfisema com DPOC; Áreas 6, 7 e 8 – pacientes com asma irreversível em associação com brônquica crônica, enfisema ou ambos, classificados como portadores de DPOC; Área 9 – pacientes com asma, não classificados como portadores de DPOC; Área 10 – pacientes com obstrução do fluxo aéreo não classificada como asma ou DPOC, tais como bronquiectasias, bronquiolite obliterante e fibrose cística; Área 11 – pacientes com associação brônquica crônica/enfisema, não classificados como portadores de DPOC.

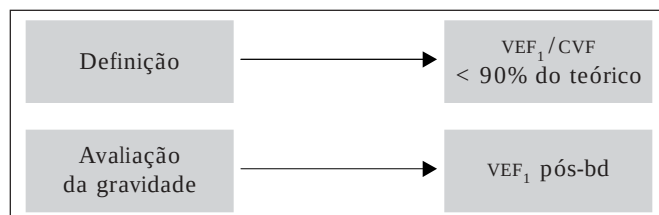


Figura 1 – Definição e avaliação de gravidade da DPOC

pacientes portadores de DPOC apresentam, por vezes, hiper-responsividade das vias aéreas semelhante à observada em pacientes asmáticos, com um componente reversível significativo, mas não completo.

Deve-se observar que bronquite crônica ou enfisema sem presença de obstrução ao fluxo aéreo não é considerada como DPOC. Por outro lado, pode existir obstrução não reversível ao fluxo aéreo determinada por outras doenças que não a bronquite crônica ou o enfisema, tais como a bronquiolite obliterante ou a fibrose cística, e que também não são consideradas como DPOC (Figura 2).

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalência

Não se conhece a real prevalência da DPOC em nosso meio, o mesmo ocorrendo nos EUA e na Europa. Estima-se que nos EUA aproximadamente 16 milhões de pessoas apresentem DPOC, 90% com predomínio de bronquite crônica e 10% de enfisema, numa proporção de dois homens para uma mulher. Todavia, o número de pacientes com DPOC é significativamente maior: algo em torno de 30 a 35 milhões de pessoas. Isto é devido a doença silenciosa, ou seja, assintomática ou com sintomas de pouca relevância para o paciente. Outro ponto importante é que o número de pacientes com diagnóstico de DPOC naquele país aumentou em torno de 40% desde 1982. No Brasil, dados do Ministério da Saúde estimam a prevalência do tabagismo em torno de 32% da população geral, número confirmado em estudo realizado pela Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. Assim sendo, se considerarmos a população do Brasil em 160.000.000 de habitantes e sabendo-se que 15% dos fumantes desenvolvem DPOC clinicamente significativa, teremos aproximadamente sete milhões e meio de pacientes com DPOC, correspondendo a aproximadamente cinco por cento da população geral (Figura 3). O diagnóstico da DPOC é geralmente feito tardiamente, visto que os pacientes podem não manifestar sintomas significativos, mesmo já apresentando baixos valores de fluxo expiratório ao estudo espirométrico, enquanto outros já têm sintomas e o fluxo expiratório ainda está na faixa normal.

Morbidade

A incidência da DPOC é maior em homens que em mulheres e aumenta acentuadamente com a idade. As diferenças em relação a sexo podem ser devidas à maior prevalência do tabagismo e à maior exposição ocupacional dos homens. Com o aumento do tabagismo entre as mulheres, estes dados podem vir a modificar-se em futuro próximo. Temos de considerar a maior exposição das mulheres à fumaça produzida pela combustão da lenha, utilizada ainda em muitas cozinhas de nosso país, e que

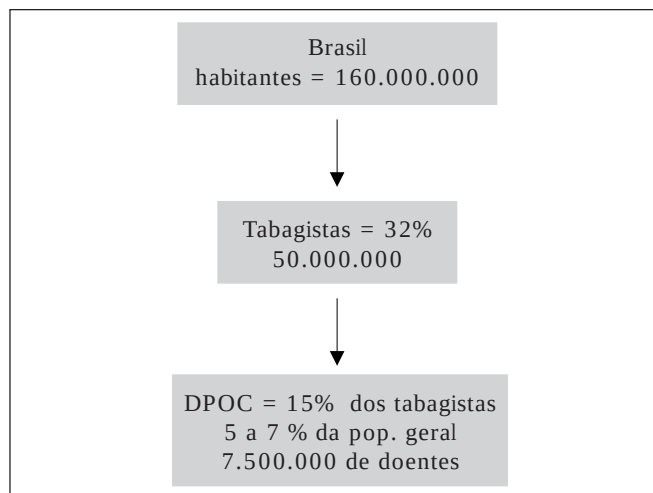


Figura 3 – Prevalência do tabagismo e estimativa da DPOC no Brasil

constituem possível fator na gênese da DPOC. De acordo com estatísticas britânicas, as doenças respiratórias figuram como a terceira causa de perda de dias de trabalho, sendo a DPOC responsável por 56% de tais faltas entre os homens e 24% entre as mulheres. Sem sombra de dúvida, a DPOC leva a significativa incapacidade, perda de produtividade e piora da qualidade de vida, que se agravam substancialmente com a progressão da doença. Em função do que foi exposto e dos custos advindos de tratamentos hospitalares prolongados, o impacto econômico da DPOC é relevante no caso de exacerbações graves da doença e da necessidade de uso prolongado de oxigênio em domicílio por alguns pacientes.

Mortalidade

As taxas de mortalidade por DPOC variam grandemente entre os países. Essas diferenças podem ser devidas a diferentes exposições aos fatores de risco, mas podem também ser conseqüentes a problemas metodológicos relacionados com a verificação dos atestados de óbito e o correto preenchimento dos mesmos. Como exemplo, podemos citar uma taxa anual de 18,2 óbitos por 100.000 habitantes nos EUA, em comparação com uma taxa de aproximadamente 40 por 100.000 habitantes na Hungria.

Nos EUA, a taxa de mortalidade por DPOC ajustada à idade aumentou aproximadamente 70% nos últimos 20 anos, enquanto a mortalidade por doenças cardíacas e cerebrovasculares diminuiu 45 e 58%, respectivamente. O aumento das taxas de mortalidade parece ser ainda reflexo de altas taxas de tabagismo no passado e poderá diminuir nas próximas décadas. Parte do aumento dessas taxas pode dever-se também ao aumento do número de pessoas que estão vivendo mais, sendo que a mortalidade

por DPOC é particularmente acentuada entre os indivíduos mais idosos que continuam a fumar. Não estão disponíveis, até o momento, estudos mostrando a mortalidade por DPOC no Brasil.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DPOC baseia-se em elementos obtidos da história clínica, do exame físico e dos exames complementares.

História

A identificação de pacientes assintomáticos, porém portadores de DPOC, é difícil. Na prática, quando o paciente percebe o aparecimento de sintomas, geralmente já existem evidências fisiológicas de limitação ao fluxo aéreo e sinais físicos anormais.

Os principais sintomas que os pacientes apresentam são dispnéia ao esforço, sibilos e tosse, geralmente produtiva.

Em 75% dos pacientes com DPOC, a tosse ou precede a dispnéia ou aparece simultaneamente com ela. A tosse produtiva ocorre em aproximadamente 50% dos fumantes e desaparece em 90% dos que param de fumar, sendo que, porém, persiste a limitação funcional porventura existente. Embora a tosse seja um marcador do processo que leva à incapacidade, ou seja, à limitação do fluxo aéreo, ela não produz incapacidade na fase inicial da doença.

O relato de sibilos é uma queixa de avaliação mais difícil e geralmente induz o examinador a pensar em asma. Os sibilos, porém, foram relatados em 83% dos pacientes com DPOC de moderada a grave e constatados no exame em 66% destes.

A dispnéia é o sintoma associado ao pior prognóstico, à maior incapacidade e à maior perda de função pulmonar ao longo do tempo. É geralmente progressiva com a evolução da doença. Muitos pacientes só referem a dispnéia numa fase mais avançada da doença, pois atribuem parte da incapacidade física ao envelhecimento e à falta de condicionamento físico. Muitas vezes a dispnéia é percebida pela primeira vez numa crise de exacerbação da doença.

A hemoptise pode ocorrer devido simplesmente a uma infecção brônquica, mas obriga que se afaste a presença de carcinoma pulmonar e que se pense na possibilidade associada de bronquiectasias.

A dor torácica não é manifestação habitual da DPOC e deve lembrar a presença de co-morbidade.

Outro elemento importante da história é o relato de tabagismo, a principal causa da DPOC. O diagnóstico deve ser questionado quando o tabagismo está ausente. Quanto maior a intensidade do tabagismo, maior a tendência ao comprometimento da função pulmonar, embora a relação não seja obrigatória (sabe-se que apenas aproximadamente 15% dos fumantes desenvolvem DPOC).

Tem-se enfatizado recentemente a relação entre exposição à fumaça de combustão de lenha e aparecimento de DPOC, devendo, pois, tal condição ser também sempre interrogada na anamnese.

Exame físico

Os sinais mais úteis são aqueles obtidos por inspeção e por ausculta.

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.

Tórax hiperinsuflado, dispnéia, taquipnéia, tempo expiratório prolongado, respiração com lábios semicerrados, utilização de musculatura acessória do pescoço e cianose podem ser observados na inspeção. Frequência e intensidade maiores geralmente indicam exacerbação ou doença mais grave.

Na ausculta, podem-se observar diminuição dos sons respiratórios, sibilos e raros estertores crepitantes, com a mesma ressalva feita em relação aos dados da inspeção.

Turgência jugular, edema de membros inferiores, hepatomegalia e hiperfonese de P2 levantam a possibilidade de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

O baqueteamento digital na DPOC deve alertar o médico para a possibilidade de câncer de pulmão ou bronquiectasias.

Os dados de história e exame físico podem distinguir entre doença compensada ou estável e doença exacerbada ou agudizada. Na forma agudizada, a dispnéia é geralmente acentuada, com início bem definido, associada a tosse produtiva, com aumento do volume da expectoração e mudança recente no seu aspecto, passando de mucóide a purulenta. Estes dados indicam uma provável infecção brônquica, que é a causa mais frequente de exacerbação da DPOC. Como já dito antes, os dados obtidos por inspeção e exame físico são observados mais frequentemente durante os períodos de exacerbação. Algumas vezes é difícil distinguir entre doença avançada e agudizada.

Exames complementares

O paciente com suspeita clínica de DPOC deverá ser inicialmente submetido a avaliação radiológica, com radiografia de tórax em posição pósterio-anterior (PA) e perfil, avaliação espirométrica com determinação mínima de CVF, VEF_1 e VEF_1/CVF e oximetria de pulso. A avaliação dos gases sanguíneos dependerá da gravidade do quadro.

AValiação radiológica

Havendo suspeita de DPOC, deve-se solicitar rotineiramente uma radiografia simples de tórax em PA e perfil, não para definição desta, mas para afastar outras doen-

ças pulmonares, principalmente a neoplasia pulmonar (Quadro 1). A radiografia de tórax pode ainda identificar bolhas, com provável indicação cirúrgica quando excederem um terço de um campo pulmonar. A tomografia computadorizada de alta resolução é suficientemente sensível para diagnosticar enfisema em pacientes com dispnéia, com radiografia de tórax normal e achado isolado de capacidade de difusão diminuída. É capaz ainda de identificar tipos de enfisema, como o centro-acinar e o panacinar. A despeito disso, a tomografia está indicada na DPOC somente em casos especiais, tais como suspeita da presença de bronquiectasias ou bolhas, indicação de correção cirúrgica destas ou programação de cirurgia redutora de volume. A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, a helicoidal e também aquela com inspiração máxima associada à expiração estão sendo realizadas com frequência cada vez maior. Porém, estes métodos tomográficos ainda não têm seus resultados padronizados. Deve-se frisar, todavia, que em alguns trabalhos a TCAR apresenta correlação com medidas da função pulmonar, como VEF_1 , VEF_1/CVF , VR/CPT e DCO/VA . Podem-se visibilizar também imagens de alçapamento das pequenas vias áreas (tipo mosaico), tanto na DPOC como na bronquiolite obliterante.

AValiação funcional respiratória

Os testes funcionais na DPOC habitualmente se alteram quando já há evidência clínica da doença, não se prestando ao diagnóstico precoce da mesma. A avaliação funcio-

nal pode confirmar a suspeita clínica da doença, quantifica o grau de comprometimento, avalia o prognóstico e auxilia no acompanhamento evolutivo da mesma. A avaliação funcional pode ser dividida em avaliação espirométrica e gasométrica.

AValiação espirométrica

O ponto cardeal do diagnóstico da DPOC é a obstrução ao fluxo expiratório forçado. O grau de obstrução ao fluxo aéreo não pode ser previsto com confiança a partir de sinais ou sintomas e somente pode ser quantificado com precisão pela mensuração por aparelhagem, dita avaliação espirométrica. A avaliação espirométrica pode ser realizada com uso de um simples aparelho medidor do pico de fluxo expiratório, ou com os chamados espirômetros, aparelhos que quantificam os volumes e capacidades pulmonares por meio da elaboração de curvas volume-tempo ou fluxo-volume.

O aparelho medidor do pico do fluxo expiratório, embora muito importante na asma, tem menor utilização na DPOC. Ele pode ser utilizado para auxiliar a monitorização domiciliar dos pacientes, mas não é confiável na DPOC avançada, visto que pode mostrar apenas discreta redução de fluxo, mesmo quando o VEF_1 está intensamente diminuído.

A espirometria com obtenção de curvas volume-tempo é obrigatória na suspeita clínica de DPOC, devendo ser realizada antes e após administração de broncodilatador, de preferência em fase estável. A espirometria permite a

QUADRO 1
Alterações radiográficas na DPOC

Enfisema		Bronquite	
No sistema vascular	No parênquima	No sistema vascular	No parênquima
Atenuação da periferia vascular	Tórax "em tonel"	Aumento da vasculatura pulmonar	Espessamento peribrônquico
Hiperlucência	Aumento dos espaços intercostais		
Dilatação da artéria pulmonar	Horizontalização das costelas		
Diminuição abrupta dos vasos	Hipertransparência retroesternal		
Coração "em gota", centralizado	Aumento do diâmetro ântero-posterior		
	Retificação do diafragma, com visibilização das inserções musculares		
	Ângulos costofrênicos obtusos		
	Diminuição das excursões diafragmáticas		

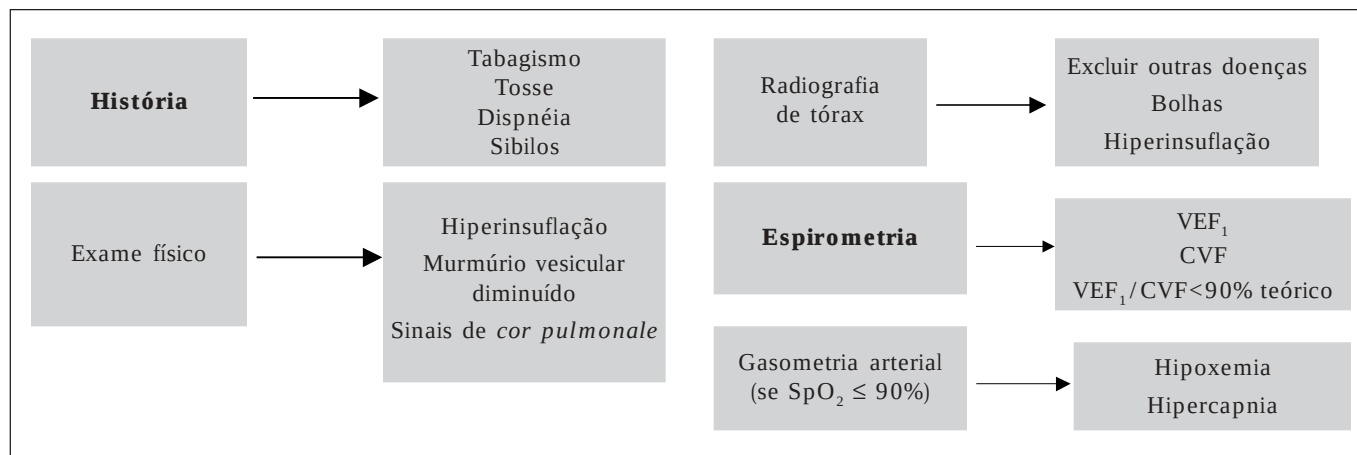


Figura 4 – Diagnóstico da DPOC

avaliação de uma multiplicidade de parâmetros, porém os mais importantes do ponto de vista de aplicação clínica são a CVF, o VEF_1 e a relação VEF_1/CVF . Estes parâmetros são os que mostram menor variabilidade inter e intra-individual. A relação VEF_1/CVF é usada para definir a presença de DPOC. O VEF_1 pós-broncodilatador, expresso em valor percentual do previsto, fornece uma estimativa da gravidade da limitação ao fluxo aéreo (vide estadiamento).

AValiação GASOMÉTRICA E DO pH

A gasometria arterial, colhida em repouso e em ar ambiente, é o exame recomendado para a determinação e a quantificação das repercussões da DPOC sobre as trocas gasosas. A PaO_2 (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial) avalia o grau de hipoxemia; a $PaCO_2$ (pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial), o nível de ventilação alveolar, e o equilíbrio ácido-base tem singular importância na diferenciação de doença estável e exacerbada.

Há indicação para realização de avaliação da oxigenação em todos os pacientes com DPOC. Esta avaliação pode ser feita inicialmente de maneira não-invasiva pela oximetria de pulso. Se for identificada uma saturação periférica de oxigênio (SpO_2) igual ou inferior a 90%, está indicada então a realização de gasometria arterial para avaliação da PaO_2 e da $PaCO_2$. Quando a oximetria for normal, esta deve ser repetida periodicamente nos pacientes a partir do estágio II e sempre que houver exacerbação, seguindo-se a mesma orientação anterior com relação à gasometria.

Em determinadas situações ocorre desproporção da gasometria arterial com a função pulmonar. Nos pacientes hipoxêmicos graves associados a obstruções leves faz-se necessária a investigação de comunicações arteriovenosas (como fístulas e *foramen ovale* patente) (Figura 4).

OUTROS TESTES DE AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA

A realização de outros exames no paciente com DPOC não é rotineira, podendo, porém, ser considerada em condições especiais.

A determinação dos volumes estáticos, da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade residual funcional (CRF) e do volume residual (VR), bem como a determinação da capacidade de difusão, permitem-nos uma melhor avaliação dos pacientes com enfisema pulmonar, mas têm, em nosso meio, suas indicações restritas preferencialmente à pesquisa.

Nos casos em que existe nítida desproporção entre o grau de dispnéia e o VEF_1 , está indicada a determinação das pressões inspiratória e expiratória máximas ($P_{I_{max}}$ e $P_{E_{max}}$) para avaliação da força dos músculos respiratórios, além do teste de tolerância ao exercício para diagnóstico diferencial com outras condições geradoras de dispnéia.

OUTROS EXAMES

A dosagem de α_1 -antitripsina está indicada nos casos de aparecimento de enfisema pulmonar em pacientes com idade inferior a 50 anos que nunca fumaram, história familiar de enfisema grave, doença hepática de causa desconhecida associada ao enfisema e nos casos em que há predomínio de alterações radiológicas de enfisema nas bases pulmonares.

A avaliação eletro e ecocardiográfica está indicada nos casos em que há suspeita de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, geralmente em fases avançadas da doença, e no diagnóstico diferencial com cardiopatias primárias.

A determinação do hematócrito pode avaliar indiretamente a presença de hipoxemia crônica.

Exame do escarro: a produção regular de secreção é a principal característica do bronquítico crônico. A secreção mostra predominância de neutrófilos, diferentemente

dos asmáticos. O aumento de eosinófilos nesta secreção pode caracterizar um subgrupo de pacientes com sintomas de DPOC e hiper-responsividade.

4. ESTADIAMENTO

Estadiar uma doença consiste em classificá-la em níveis de acordo com sua gravidade, com a finalidade de propor orientação terapêutica, definir prognóstico e comparar resultados de tratamentos.

Em condições ideais, o estadiamento da DPOC deveria levar em conta:

- 1) o impacto global da doença no paciente, avaliado pelos sintomas e a conseqüente alteração da qualidade de vida;
- 2) as repercussões da doença na fisiologia pulmonar, expressas pelos dados da espirometria e do estudo dos gases sanguíneos.

A correlação entre o estadiamento da DPOC, a gravidade dos sintomas e a avaliação da qualidade de vida são algo difícil de estabelecer de maneira abrangente. Com relação às alterações na função pulmonar, os elementos que melhor se correlacionam com a morbidade e a mortalidade na DPOC são o VEF_1 e as alterações dos gases arteriais. Assim sendo, desde que definida a existência da DPOC com bases nos elementos expostos na sua definição, podemos compor um estadiamento utilizando principalmente os valores de VEF_1 e dos gases arteriais, com participação parcial da dispnéia. Em função da sua maior reprodutibilidade, deve-se utilizar o valor do VEF_1 pós-broncodilatador, do paciente sem exacerbações acentuadas há pelo menos 60 dias.

Na literatura não há consenso quanto à correlação entre gravidade da doença e valores de VEF_1 , sendo que o “Consenso de DPOC da Sociedade Respiratória Européia (ERS)” define, por exemplo, que valores de VEF_1 inferiores a 50% do teórico previsto caracterizam doença grave, enquanto as “Diretrizes da Sociedade Torácica Americana (ATS)” definem como doença grave, chamada de estágio III, aquela que tenha o valor de VEF_1 inferior a 35%. No sentido de manter uniformidade com o “Consenso de Espirometria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”, ficou determinada a utilização de três níveis de VEF_1 no estadiamento: maior que 60%, de 59 a 41%, e menor ou igual a 40%.

Temos de considerar ainda que a existência de hipoxemia significativa, com PaO_2 igual ou inferior a 55mmHg, a qual geralmente ocorre em pacientes com VEF_1 bastante reduzido, define um nível importante de gravidade da doença e a exigência de terapêutica específica, isto é, oxigenoterapia prolongada. Por fim, deve-se considerar o aparecimento de hipercapnia como indicativo de redução da sobrevida, sendo que esta geralmente ocorre nos pacien-

tes com obstrução muito acentuada e sempre associada à presença de hipoxemia. Em função disto, ficou estabelecido o estadiamento da DPOC em quatro níveis, havendo uma acentuação da doença e piora progressiva do prognóstico em direção aos níveis mais elevados.

Estádio I – Doença leve – Pacientes com VEF_1 pós-bd $\geq 60\%$, com relação VEF_1/CVF inferior a 90% do teórico

Compreende a grande maioria dos pacientes com DPOC. Eles geralmente se apresentam com pouca limitação às suas atividades habituais, e esta costuma ocorrer durante as exacerbações da doença. O reconhecimento desses pacientes é importante no sentido de procurar bloquear a progressão da doença pela adoção de várias medidas, particularmente pelo abandono do tabagismo.

Estádio II – Doença moderada – Pacientes com VEF_1 pós-bd $< 60\%$ e $> 40\%$, sem hipoxemia ou hiper-capnia

Compreende um grupo menor de pacientes do que no estágio anterior, mas com doença mais sintomática e mais limitante. O uso de medicação broncodilatadora de manutenção, provavelmente em regime de associação de drogas, pode vir a reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. A reabilitação respiratória é outra medida importante a considerar nessa fase.

Estádio III – Doença grave – Pacientes com $VEF_1 \leq 40\%$, ou com necessidade de oxigenoterapia domiciliar, sem hiper-capnia, sem dispnéia que os incapacite de realizar atividades diárias necessárias à sustentação e higiene pessoais

Compreende um grupo de pacientes com exacerbações frequentes. Naqueles com hipoxemia é importante que esta seja persistente, devendo ser diferenciada da hipoxemia que pode surgir após exacerbações acentuadas da doença e que pode permanecer por aproximadamente 12 semanas. Este nível de hipoxemia é definido por $PaO_2 < 55$ mmHg. Para este grupo já está definido que a oxigenoterapia prolongada, superior a 15 horas/dia, aumenta a sobrevida. Como a hipoxemia geralmente ocorre nos pacientes com VEF_1 mais reduzido, a avaliação da oxigenação deverá ser feita periodicamente, a cada seis meses aproximadamente, nos pacientes com doença a partir do estágio II; para fins de rastreamento (*screening*), a avaliação da oxigenação pode ser obtida por modo não invasivo com uso de oxímetro de pulso, recomendando-se a determinação da gasometria arterial se a SaO_2 for inferior a 90%. Nas avaliações subseqüentes, se o paciente estiver clinicamente estável, é suficiente a avaliação pela oximetria, indicando-se a gasometria arterial se ocorrer uma diminuição acentuada em relação aos níveis anteriores.

Estádio IV – Doença muito grave – Independentemente do VEF₁, pacientes com hipercapnia, ou pacientes com dispnéia que os incapacite a realizar atividades diárias necessárias à sustentação e higiene pessoais

A hipercapnia geralmente ocorre em pacientes com graus muito avançados de obstrução e que já apresentam hipoxemia, sendo, pois, geralmente, identificada quando se realiza a gasometria, conforme as indicações do estágio anterior. A indicação de gasometrias posteriores será definida pela evolução da doença. Independentemente dos

valores do VEF₁ e dos gases arteriais, que às vezes não se alteram de maneira acentuada, pode haver presença de dispnéia trazendo extrema limitação em um pequeno grupo de pacientes, fazendo que os mesmos não mais sejam independentes com relação à sua manutenção e higiene. Os pacientes deste estágio são minoria entre os com DPOC, mas, em função da gravidade, são os grandes consumidores de recursos financeiros, por necessitarem de freqüentes internações hospitalares, geralmente prolongadas e, muitas vezes, em ambiente de terapia intensiva (Quadro 2).

QUADRO 2 DPOC – Estadiamento				
Estádio	Parâmetro			
	VEF ₁	SpO ₂	Hipercapnia	Dispnéia – Incapacidade de sustentação e higiene pessoais
Estádio I Doença leve	> 60% VEF ₁ /CVF < 90%	> 88%	Não	Não
Estádio II Doença moderada	< 60% > 40%	> 88%	Não	Não
Estádio III Doença grave	< 40%	≤ 88% ou > 88% com VEF ₁ < 40%	Não	Não
Estádio IV Doença muito grave	Qualquer valor Geralmente inferior a 40%	≤ 88% ou > 88% com dispnéia incapacitante	Sim/Não Pode ser não, se a dispnéia for incapacitante	Sim/Não Pode ser não, se hipercapnia sim

Unidade II – Da exacerbação aguda e dos procedimentos terapêuticos habituais

5. EXACERBAÇÃO AGUDA

Reconhecimento

As exacerbações agudas das doenças pulmonares obstrutivas crônicas expressam-se clinicamente de diferentes formas e em diversos graus de gravidade.

O quadro clínico mais comum é o de aumento da dispnéia. A presença de tosse com mudança na quantidade e no aspecto da secreção, que aumenta de quantidade e se torna de aspecto purulento, é freqüentemente observada em associação com o aumento da dispnéia.

Nos casos mais graves podem existir sintomas relacionados ao sistema nervoso central que se manifestam com

irritabilidade, tremores finos, confusão mental e sonolência.

Ao exame, o achado de febre é infreqüente e, quando ocorre, deve fazer-nos pensar na presença de pneumonia.

Os sinais clínicos de dificuldade respiratória ocorrem em grau variável, dependendo da intensidade do quadro e da gravidade da DPOC. Sinais de fadiga muscular como respiração paradoxal indicam gravidade extrema. Pode haver surgimento de cianose ou simplesmente uma piora do quadro de base.

Coma e convulsões podem sobrevir nos casos de hipoxemia grave e narcose.

Condições determinantes

As exacerbações agudas da DPOC podem ser determinadas por fatores pulmonares e/ou extrapulmonares.

FATORES PULMONARES

- infecção respiratória
- tromboembolismo pulmonar
- pneumotórax
- deterioração da própria doença de base

FATORES EXTRAPULMONARES

- alterações cardíacas
- uso de sedativos e outras drogas

A infecção respiratória constitui a principal causa de agudização em pacientes com DPOC. Na maioria dos casos as características típicas de infecção pulmonar, tais como febre, leucocitose e alterações evidentes na radiografia de tórax, não estão presentes e não são imprescindíveis para o início da antibioticoterapia. A principal característica das infecções agudas, em geral restrita à mucosa brônquica, é uma alteração no aspecto e/ou na quantidade de secreção eliminada, que passa de mucóide para purulenta e tem seu volume aumentado. Os agentes etiológicos mais comuns são: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e os vírus respiratórios, havendo correlação entre o estágio da doença e o agente etiológico envolvido na exacerbação aguda (ver antibióticos).

Outra condição clínica relevante na descompensação dos portadores de DPOC é o tromboembolismo pulmonar. Normalmente, esses pacientes levam vida sedentária, são poliglobúlicos em consequência da hipoxemia crônica e apresentam edema de membros inferiores, que pode estar associado a insuficiência ventricular direita. Tais condições propiciam o desenvolvimento da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar. O diagnóstico de embolia pulmonar é difícil, pois seu quadro clínico sobrepõe-se ao da DPOC descompensada. Sempre se deverá suspeitar de tromboembolismo pulmonar quando ocorrer uma descompensação aguda da DPOC sem causa evidente ou que não responda à terapêutica instituída. Na pesquisa da embolia, o mapeamento cintilográfico de ventilação/perfusão é normalmente o primeiro exame a ser realizado. A tomografia espiral contrastada é também útil neste diagnóstico. Podem ainda ser de importância os exames complementares usados para diagnosticar a trombose venosa profunda, como o *duplex scan* e a ressonância magnética dos vasos de membros inferiores e da pelve e aqueles usados para detecção de trombos na circulação pulmonar, como o ecocardiograma bidimensional e o transesofágico. Nos casos de dúvida persistente, pode-se realizar arteriografia pulmonar.

A suspeita da presença de pneumotórax deve ser levantada quando o quadro clínico tiver deterioração rápida

e grave. Várias condições, tais como hiperinsuflação pulmonar, aprisionamento de ar e destruição do septo interalveolar, podem explicar a frequência aumentada de pneumotórax nos portadores de DPOC. Este deverá ser confirmado pela radiografia de tórax, providenciando-se drenagem adequada.

A deterioração da doença de base deve ser considerada nos casos de piora lenta e progressiva associada a piora na espirometria e na gasometria arterial do paciente.

Dentre os fatores extrapulmonares de descompensação da DPOC temos de considerar que a maior parte dos pacientes é constituída de idosos, fumantes e hipoxêmicos com maior probabilidade de apresentarem insuficiência coronariana, arritmias e insuficiência cardíaca. Assim, nas descompensações agudas, além da avaliação clínica cardiológica, deverá sempre ser solicitado eletrocardiograma e, nos casos de dúvida, monitoração das enzimas cardíacas e/ou ecocardiograma.

Como estes pacientes freqüentemente apresentam doenças associadas, é comum eles estarem fazendo uso de outras drogas, sendo que algumas têm o potencial de exacerbar a DPOC. Os bloqueadores β -adrenérgicos usados em cardiopatias e no controle da hipertensão arterial estão associados a broncoconstrição e piora da função pulmonar nestes pacientes. Opióides, barbitúricos e benzodiazepínicos têm o potencial de deprimir o volume-minuto e a ventilação alveolar efetiva, favorecendo a hipoventilação alveolar e acidose respiratória. A oxigenoterapia, quando utilizada em altos fluxos, pode levar à piora nas trocas gasosas e hipercabia. Dieta hipercalórica leva ao aumento da produção de CO_2 , com agravamento da acidose respiratória.

Terapêutica

A terapêutica proposta atualmente nas exacerbações agudas da DPOC inclui, em termos gerais, o uso de antibióticos, broncodilatadores, corticosteróides e oxigênio (vide tópicos específicos).

QUADRO 3	
Objetivos no tratamento da DPOC agudizada	
1. Tratar	• Infecção, TEP, pneumotórax, isquemia cardíaca, arritmia e ICC
2. Melhorar a oxigenação do paciente	• Manter SpO_2 entre 90 e 92%
3. Diminuir a resistência das vias aéreas	• Broncodilatadores, corticóides e fisioterapia respiratória
4. Melhorar a função da musculatura respiratória	• Suporte ventilatório não invasivo, nutrição adequada, ventilação mecânica

APÊNDICE

ABC da condução da exacerbação aguda da DPOC

Exacerbação sem necessidade de internação

Antibiótico na presença de pelo menos duas das seguintes condições:

- aumento do volume da expectoração;
- mudança do aspecto da expectoração para purulento;
- aumento da intensidade da dispnéia.

Broncodilatador inalatório:

- Iniciar ou aumentar a frequência de uso de β_2 -agonista de curta duração e/ou brometo de ipratrópio.

Corticóide:

- Prednisona ou equivalente por via oral em caso de dispnéia e/ou sibilância.

Oxigênio:

- Titular a oferta de O_2 para manter SpO_2 entre 90 e 92%

ABC da condução da exacerbação aguda da DPOC

Exacerbação com necessidade de internação

Antibiótico na presença de pelo menos duas das seguintes condições:

- aumento do volume da expectoração;
- mudança do aspecto da expectoração para purulento;
- aumento da intensidade da dispnéia.

Broncodilatador:

- β_2 -agonista de curta duração a cada 20 minutos - até 3 doses e, em seguida, de 4/4 horas até estabilização;
- brometo de ipratrópio a cada 4 horas;
- xantinas a critério médico.

Corticóide:

- hidrocortisona ou metilprednisolona IV por até 72 horas, seguida de prednisona ou equivalente, se necessário.

Oxigênio:

- Titular a oferta de O_2 para manter SpO_2 entre 90 e 92%.

Ventilação não-invasiva

Ventilação invasiva

- na falência ou contra-indicação de ventilação não-invasiva.

Fisioterapia respiratória a ser avaliada individualmente.

As exacerbações agudas podem ser tratadas em ambulatório ou hospital, dependendo da gravidade do quadro (Quadro 3 e apêndice).

Critérios de internação

Não há estudos prospectivos que determinem quando um paciente com exacerbação aguda deva ser internado. Tradicionalmente utilizam-se critérios subjetivos, como grau de insuficiência respiratória, avaliação da resposta à medicação ambulatorial ou no pronto atendimento, presença de co-morbidades e fatores socioeconômicos.

As principais indicações de internação estão descritas no Quadro 4.

6. VENTILAÇÃO MECÂNICA

O suporte ventilatório mecânico não-invasivo e invasivo na DPOC é necessário nas exacerbações agudas da doen-

ça, com hipoxemia grave não-corrigida e nos casos de hipoventilação alveolar com acidemia.

A necessidade de ventilação mecânica é mais frequente nos casos de hipoventilação com acidemia do que na hipoxemia refratária à oxigenoterapia. A principal causa que leva à hipoventilação alveolar nas exacerbações agudas da DPOC é a fadiga da musculatura respiratória. Esta pode ocorrer em função da resistência aumentada das vias aéreas associada a causas metabólicas como hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, e à hipoxemia.

Ventilação mecânica não-invasiva

PRESSÃO DE SUPORTE

A pressão de suporte é um modo ventilatório que se caracteriza pelo oferecimento de níveis predeterminados de pressão positiva e constante nas vias aéreas do pacien-

QUADRO 4
Condições indicativas de internação

- Insuficiência respiratória aguda grave
 - * aumento acentuado da dispnéia
 - * distúrbios de conduta ou hipersonolência
 - * incapacidade para se alimentar, dormir ou deambular
 - Hipoxemia refratária, hipercapnia com acidose (comparar com gasometrias prévias do paciente)
 - Complicações como embolia pulmonar, pneumonia ou pneumotórax
 - Insuficiência cardíaca descompensada ou descompensação de outra condição associada, como diabetes
 - Impossibilidade de realizar corretamente o tratamento ambulatorial, por ausência de condição socioeconômica
- Obs.:** Devem-se considerar ainda condições que possam exacerbar o paciente estável:
- Necessidade de procedimentos invasivos como broncoscopia, biópsia transbrônquica ou biópsia transparietal com agulha
 - Necessidade de realizar procedimentos médicos ou cirúrgicos que requeiram o uso de hipnoanalgésicos, sedativos ou anestésicos

te, aplicada apenas durante a fase inspiratória. É um modo obrigatoriamente assistido, podendo ser aplicado através de máscara facial ou tubo traqueal associado ao ventilador mecânico. A pressão de suporte mantém níveis constantes e predeterminados de pressão positiva nas vias aéreas do doente durante a inspiração, sendo o término do ciclo inspiratório (ciclagem do aparelho) determinado por fluxo (geralmente 25% do fluxo máximo atingido). O tempo inspiratório, os níveis de fluxo inspiratório atingidos e o volume inspiratório são determinados pelo paciente, assim como sua frequência respiratória. Assim, por estas suas características, pode ser um modo ventilatório interessante para ventilação dos pacientes com DPOC agudizada. A manutenção de pressão positiva na fase inspiratória auxilia na ventilação do paciente, diminuindo os níveis de PaCO_2 e colaborando para um repouso relativo da musculatura respiratória. Desta forma, evitaria a fadiga muscular, enquanto se administra o tratamento medicamentoso. Trabalho prospectivo, randomizado, multicêntrico, comparando ventilação mecânica não-invasiva (pressão de suporte com máscara sem PEEP) em 43 pacientes com DPOC agudizada, contra 42 pacientes com DPOC agudizada em tratamento convencional, mostrou que a ventilação mecânica não invasiva está associada a uma necessidade menor de intubação orotraqueal destes pacientes, menor número de complicações, permanência hospitalar mais curta e mortalidade intra-hospitalar mais baixa.

Mais recentemente, uma revisão sistemática da literatura médica, abrangendo quatro estudos clínicos randomizados e controlados, comparou o uso de ventilação mecânica não-invasiva em exacerbações agudas de DPOC com

grupos-controle de pacientes que só utilizaram oxigênio. Observou-se que o uso da ventilação não-invasiva nas exacerbações agudas da DPOC diminuiu em cerca de 8 vezes a necessidade de intubação traqueal (taxa de risco de 0,12) e em cerca de 5 vezes a mortalidade intra-hospitalar (taxa de risco de 0,22) destes pacientes. Assim, atualmente, é tratamento de excelência médica o uso da ventilação mecânica não-invasiva em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica agudizada.

Assim, a pressão de suporte com máscara, que pode ser obtida com respirador específico ou o acoplamento de uma máscara com saída única a um respirador mecânico que possua pressão de suporte, é uma boa alternativa como primeira abordagem

ventilatória em pacientes com DPOC descompensada com hipoxemia e, principalmente, com retenção de CO_2 .

A pressão de suporte deverá ser iniciada com um adequado acoplamento da máscara à face do paciente (evitar vazamentos excessivos) e com adequada proteção (para não causar danos à face). O nível inicial será de 15 a 20 cmH_2O , devendo-se observar o volume corrente e a frequência respiratória. Deve-se manter o volume corrente acima de 350 e a frequência abaixo de 28.

SUORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO

À semelhança da pressão de suporte, o suporte ventilatório com dois níveis de pressão, frequentemente denominado de BiPAP, que na realidade é marca registrada de um fabricante deste tipo de aparelho, também é uma alternativa interessante para os pacientes com exacerbação da DPOC. Ele consiste na manutenção de uma pressão inspiratória positiva constante (IPAP) que auxiliará a ventilação do paciente e de uma pressão expiratória positiva constante (EPAP). Pode ser instalado com máscara nasal ou facial ou no respirador associado ao tubo traqueal.

Quando utilizado com máscara, esta deve ser acoplada à face do paciente. O aparelho deve ser ajustado para uma IPAP de 15 a 20 cmH_2O , para obtenção de volume corrente superior a 350ml e frequência respiratória inferior a 28 movimentos respiratórios por minuto. O paciente deve ser acompanhado com a gasometria arterial e a IPAP ajustada de tal modo que mantenha ventilação adequada e confortável ao paciente. O EPAP pode ser ajustado entre 2 e 6 cm de H_2O .

VENTILAÇÃO COM PRESSÃO NEGATIVA

Embora os ventiladores a pressão negativa tenham sido os primeiros a ser introduzidos na prática clínica, poucos avanços quanto aos modelos dos equipamentos disponíveis ou quanto às suas potencialidades têm sido oferecidos nos últimos anos.

A maioria dos ventiladores a pressão negativa disponíveis desenvolve uma pressão subatmosférica e predeterminada ao redor do tórax, iniciando ou assistindo a inspiração. Normalmente, a duração da fase inspiratória e expiratória é determinada por um simples mecanismo controlador de tempo, mas existe a opção de acoplar um sensor nasal de pressão, capaz de deflagrar ciclos assistidos em resposta a pequenos esforços inspiratórios do paciente. Nos modelos mais modernos e confortáveis, a bomba geradora de pressão negativa é ligada a uma veste toracoabdominal hermeticamente fechada, permitindo ao paciente ficar deitado ou sentado numa poltrona normal, evitando os desconfortos inerentes aos conhecidos “pulmões de aço”.

Os estudos sobre a ventilação com pressão negativa realizados até o momento sugerem que esta pode ser utilizada em alguns subgrupos de pacientes tais como os que se apresentam com fadiga muscular crônica e retenção de CO_2 . Períodos intermitentes tão curtos quanto quatro horas semanais já parecem apresentar algum resultado positivo, com diminuição da hipercarbica. Estes resultados, entretanto, não foram uniformes e uma caracterização melhor do perfil dos doentes nos quais esta técnica estaria indicada ainda está por ser feita. Um outro subgrupo que poderia beneficiar-se de tal técnica seria o de pacientes com DPOC com exacerbação, numa tentativa de evitar a prótese ventilatória. Estes resultados ainda são muito limitados e raramente se obtém sucesso nesta situação. Muitas vezes esses pacientes trabalham com frequências respiratórias elevadas, tornando difícil a sincronização com o aparelho. Outros problemas nesta condição seriam o rebaixamento do nível de consciência e o colapso de vias aéreas superiores. Quando o paciente não está bem desperto e orientado, pode ocorrer um relaxamento da musculatura de faringe e laringe, predispondo ao colapso destas regiões em virtude da geração de pressões negativas nestes locais. Vale a pena lembrar que o repouso muscular propiciado pela pressão negativa é geralmente muito inferior ao alcançado por meio da pressão suporte ou por outros modos ventilatórios com pressão positiva.

Ventilação mecânica invasiva

A decisão de colocar o paciente em ventilação mecânica é primariamente clínica e o maior determinante é o nível de consciência do paciente. Se o paciente se encontra sonolento e não consegue colaborar, a intubação oro-traqueal e a ventilação mecânica devem ser precocemen-

te consideradas. Não existe qualquer valor absoluto de pH ou de PCO_2 que indique ventilação mecânica. Mesmo diante de uma acidose respiratória grave podemos tentar as terapêuticas adjuvantes descritas acima, desde que o paciente esteja alerta e colaborador. Técnicas específicas de ventilação para os pulmonares crônicos vêm sendo desenvolvidas com sucesso. O objetivo a alcançar é o de retornar o pH ao nível normal e não à normalidade da PCO_2 .

Na ventilação mecânica do paciente portador de DPOC devemos alcançar os seguintes objetivos:

- Permitir repouso da musculatura por 24-48h, utilizando-se ventilação controlada e sedação ou modalidades que impliquem baixo esforço muscular (pressão de suporte ótima).
- Buscar sempre uma sensibilidade máxima do ventilador mecânico. Quando disponível, optar pela modalidade ventilatória pressão de suporte, em vista de seu grande potencial em diminuir o trabalho respiratório (iniciar com $20\text{cmH}_2\text{O}$, aproximadamente).
- Manter uma PaCO_2 inicial entre 45 e 65mmHg , normalmente suficientes para manter o pH dentro da faixa de normalidade.
- Considerar medidas gerais para diminuição da produção de CO_2 (diminuir aporte de carboidratos, controlar temperatura e infecção).
- Utilizar sempre fluxos em rampa decrescente (produzem picos de pressão menores) ou, caso se disponha de pressão de suporte ou de pressão controlada (desde que utilizando baixas relações I:E), estas devem ser utilizadas preferencialmente, em vista da possibilidade de reduzir o pico de pressão traqueal.
- Utilizar baixas frequências respiratórias (de preferência abaixo de $12/\text{min}$) e baixos volumes correntes (abaixo de $8\text{ml}/\text{kg}$); utilizar altos fluxos inspiratórios (para aumentar o tempo expiratório), de preferência acima de $50\text{L}/\text{min}$; utilizar baixos níveis de PEEP (entre 3 e $10\text{cmH}_2\text{O}$, não se devendo ultrapassar 85% do nível do PEEP intrínseco), de forma a facilitar o disparo do ventilador.
- Na vigência de grande instabilidade cardiovascular, considerar sempre a possibilidade de pneumotórax.
- Iniciar desmame apenas após o repouso muscular adequado, a estabilização hemodinâmica, o controle do broncoespasmo e a correção hidroeletrólítica (Quadro 5).

Desmame da ventilação mecânica

O desmame do paciente com DPOC do ventilador mecânico deverá ser iniciado apenas após atingir o repouso muscular adequado, a estabilização hemodinâmica, o controle do broncoespasmo e a correção hidroeletrólítica. O desmame pode ser realizado no modo ventilatório pressão de suporte ou, na sua ausência, em períodos curtos e progressivos de tubo T. No caso de utilização de pressão

de suporte, iniciar com pressão de suporte máxima, isto é, a pressão de suporte necessária para obtenção de volume corrente adequado (acima de 350ml) e frequência respiratória adequada (abaixo de 28 por/min). Baixar progressivamente os níveis da pressão de suporte, observando sempre o volume corrente e a frequência respiratória, até níveis ao redor de 5-8cmH₂O (níveis suficientes para ajudar o paciente a respirar contra a resistência do tubo orotraqueal e do circuito do ventilador). Se o paciente permanecer confortável com níveis de pressão de suporte ao redor de 5-8cmH₂O associados a 3-5cmH₂O de PEEP (fazendo o papel da glote), com FIO₂ ≤ 40%, mantendo níveis adequados de oxigenação e PaCO₂ arterial, o paciente poderá ser extubado. No caso de não se dispor do modo ventilatório pressão de suporte, o paciente deverá ser colocado em tubo T com nebulização de O₂ por períodos de no máximo 15 minutos a cada duas horas, os quais serão progressivamente prolongados até períodos de duas horas. O paciente poderá ser extubado quando permanecer confortável, com volume corrente e frequência respiratória adequados e com oxigenação arterial e PaCO₂ adequados por duas horas em tubo T.

Os pacientes não devem permanecer por mais de duas horas em tubo T. A respiração através do tubo orotra-

queal por mais de duas horas pode propiciar microateletasias pulmonares, assim como fadiga muscular respiratória devido à sua resistência, principalmente nos pacientes com função pulmonar limítrofe.

Nas UTIs que dispõem de equipamentos com dois níveis pressóricos ou pressão de suporte com máscara, estes poderão ser utilizados na progressão do desmame (Quadro 5).

7. ANTIBIÓTICOS

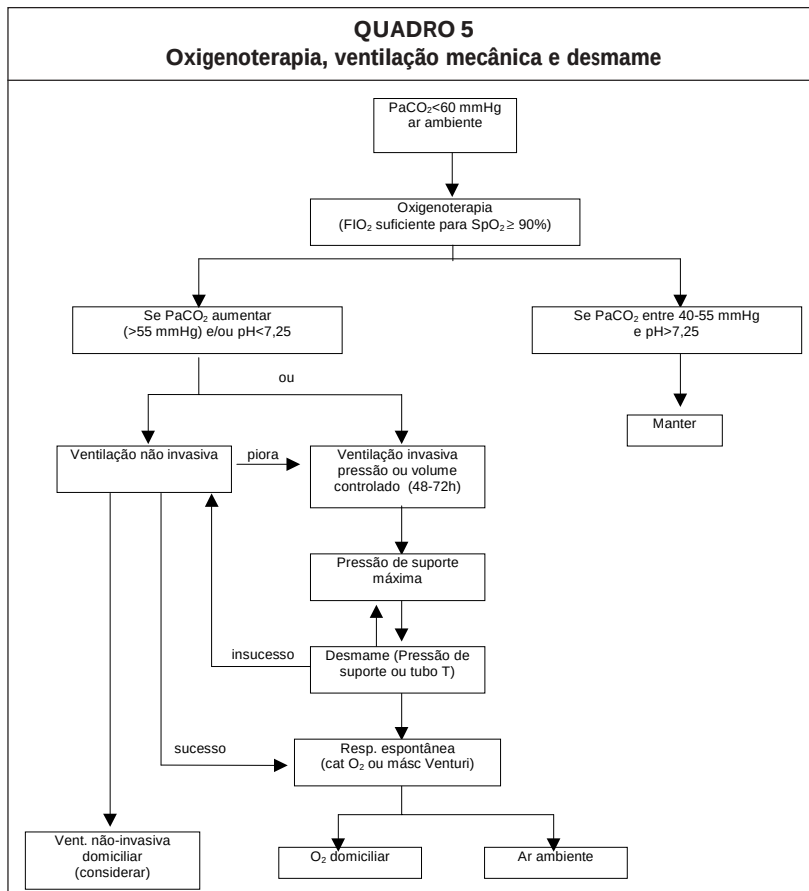
Considerações iniciais

A DPOC é caracterizada, em sua evolução, por exacerbações periódicas, sendo a principal causa dessas exacerbações a infecção. Dentre as causas infecciosas de exacerbações, as bactérias são responsáveis por aproximadamente 2/3 destas e os vírus por 1/3. As bactérias podem atuar como causa primária da exacerbação ou agir como invasores secundários após uma infecção virótica. As principais bactérias envolvidas são, de acordo com a maioria dos estudos, *Haemophilus influenzae*, responsável por 50% das infecções, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*.

Sabendo-se que as bactérias participam das exacerbações da DPOC e que estas infecções são basicamente limitadas à mucosa brônquica, cabe-nos discutir a validade ou não do uso de antibióticos em tais exacerbações.

Nesse sentido, uma das observações mais importantes foi a realizada por Anthonisen e col. em 1987. Nesse estudo avaliaram-se 362 exacerbações de DPOC em 173 pacientes tratados com placebo ou antibiótico (amoxicilina 40%, cotrimoxazol 40% e doxiciclina 20%), avaliando-se o percentual de resolução do quadro em 21 dias e o percentual de deterioração clínica nas primeiras 72 horas. Na definição de exacerbação, os autores caracterizaram tais exacerbações em três tipos:

- **tipo I** – quando havia presença de aumentos da dispnéia, do volume de escarro e da purulência do escarro;
- **tipo II** – quando somente duas das três manifestações acima estavam presentes;
- **tipo III** – quando somente uma das manifestações acima estava presente, acompanhada de pelo menos uma das seguintes manifestações: sintomas de infecção respiratória alta, febre sem causa aparente, aumento dos sibilos, aumento da tosse, aumento da frequência respiratória ou cardíaca acima de 20% do basal.



Estes critérios usados para definir os tipos de exacerbação são também conhecidos como critérios de Winnipeg, local onde foi realizado tal estudo.

Os resultados mostraram que nas exacerbações do tipo I o percentual de sucesso terapêutico em 21 dias foi maior que no grupo placebo (62% *versus* 43%) e a deterioração em 72 horas foi menor no grupo tratado (14%) do que no grupo placebo (30%). Nas exacerbações do tipo II não houve diferença significativa no sucesso terapêutico em 21 dias entre o grupo tratado e o placebo (70 e 60%). Houve, entretanto, benefício quanto à deterioração, que ocorreu em número menor no grupo tratado (5%) do que no grupo placebo (10%). Nas exacerbações do tipo III não houve diferença quanto ao sucesso terapêutico em 21 dias nem quanto à deterioração nas primeiras 72 horas. Segundo esse estudo, a antibioticoterapia estaria indicada nas exacerbações dos tipos I e II. Nas exacerbações do tipo III, o uso de antibióticos não traria benefícios evidentes (Tabelas 1 e 2). Um estudo posterior conduzido por Allegra e col. e uma metanálise considerando exacerbações de DPOC e uso de antibióticos também chegaram a conclusões semelhantes.

TABELA 1
Taxa de sucesso do tratamento segundo a classificação de Anthonisen e col.

Exacerbação	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Antibiótico	62,9%	70,1%	74,2%
Placebo	43%	60%	69,7%

TABELA 2
Taxa de deterioração clínica

Exacerbação	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Antibiótico	14,3%	5,2%	11,4%
Placebo	30,5%	10,7%	12,1%

TABELA 3
Bactérias isoladas do escarro de pacientes com DPOC agudizada, em relação com a função pulmonar – Valores expressos em termos percentuais

Função pulmonar	Bactérias		
	<i>S. pneumoniae</i> e outros cocos G+	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Enterobacteriáceas <i>Pseudomonas</i>
VEF ₁ > 50%	47	23	30
VEF ₁ 50% - 35%	27	33	40
VEF ₁ < 35%	23	13	63

Eller *et al.* Chest 1998; 113: 1542-1548.

Com relação aos agentes etiológicos, sabemos quais são os mais prevalentes quando consideramos a população de pacientes com DPOC como um todo. Estudos recentes mostram haver uma correlação entre o estado funcional pulmonar do paciente, uso prévio de corticóide e antibiótico e a população bacteriana isolada da árvore brônquica nas exacerbações. Tais estudos mostram que, à medida que vai ocorrendo uma deterioração funcional pulmonar do paciente, este começa a ser infectado por agentes com maior poder de resistência antimicrobiana (Tabela 3).

A escolha do antibiótico ideal deve levar em conta o agente etiológico mais provável, o seu padrão de resistência, o espectro do antimicrobiano e seu custo, e a gravidade da doença.

Critérios para escolha do antibiótico

Podemos dividir os pacientes em dois grupos em relação à definição do antibiótico de escolha:

GRUPO 1

Pacientes com menos de 60 anos de idade, sem comorbidades significativas, com menos de quatro exacerbações no ano anterior, sem uso freqüente de corticóide, e aqueles que se enquadrem nos estádios I e II (vide estadiamento). Como o risco de deterioração significativa destes pacientes é baixo, podemos escolher um dos antibióticos abaixo, sem ordem de preferência, com as devidas considerações com relação a custos, eficácia e adesão (Quadro 6). As considerações com relação à resistência não implicam a não-utilização do antibiótico em questão, mas dão maior possibilidade de falha terapêutica com uso do mesmo.

GRUPO 2

Pacientes com mais de 60 anos de idade, com comorbidades significativas, com quatro ou mais exacerbações no ano anterior, com uso freqüente de corticóide, e aqueles que se enquadrem nos estádios III e IV. Neste grupo de pacientes o risco de deterioração é maior; assim sendo, devemos dar preferência aos antibióticos com maior ação

QUADRO 6**Escolha de antibióticos no grupo 1, sem ordem de preferência**

- **β-lactâmicos** – amoxicilina, associação amoxicilina-ácido clavulânico, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração
* resistência a amoxicilina; *Haemophilus influenzae* – 20 a 40%; *Moraxella* – 80 a 100%
- **novos macrolídeos** – azitromicina, diidrotromicina claritromicina, roxitromicina
* considerar resistência do *Haemophilus*
- **quinolonas** – quinolonas com efeito antipneumocócico
Baixas taxas de resistência e custo unitário mais alto, que pode ser compensado por melhor adesão e menores índices de recaída e maior tempo livre de infecção.
- **doxiciclina**
- **outros** – cloranfenicol, sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina
Podem ser válidos, mas deve-se considerar baixa adesão e/ou altos níveis de resistência.

comprovada contra os germes mais frequentes. Podemos sugerir, em ordem de preferência, com maior ênfase para as quinolonas e igual intensidade para as demais drogas, e de acordo com outras recomendações já publicadas em nosso meio (Quadro 7).

8. BRONCODILADORES

Considerações iniciais

Os broncodilatadores são a base do tratamento sintomático das doenças pulmonares obstrutivas. Na DPOC, a resposta aguda aos broncodilatadores é modesta, inferior à obtida na asma, varia no tempo e com a classe de broncodilatador utilizada e não significa resposta a longo prazo.

O paciente com DPOC pode ter melhora isolada e independente dos sintomas, do teste de caminhada, do teste

QUADRO 7**Escolha de antibióticos no grupo 2**

- **quinolonas** – Devido à grande potência deste grupo de drogas em relação as bactérias gram-negativas, as altas concentrações atingidas pelas mesmas na mucosa brônquica e nas secreções respiratórias e pela observação de um período livre de reinfecções maior após o uso das mesmas, podem ser consideradas como drogas de primeira escolha.
* Ação antipseudomonas significativa exibida somente pela ciprofloxacina.
- **azitromicina, β-lactâmicos com inibidor de β-lactamase, cefalosporinas orais de segunda ou terceira geração**

de tolerância ao exercício, da avaliação da qualidade de vida e da espirometria. O VEF_1 é o melhor parâmetro espirométrico para avaliação do grau de obstrução do fluxo aéreo e da resposta aos broncodilatadores, apesar de não ter boa correlação com a hiperinsuflação pulmonar e o grau de dispnéia. Isto ocorre em consequência da melhora do desempenho dos músculos respiratórios após redução da capacidade pulmonar total, devido à desobstrução das pequenas vias aéreas.

Embora não exista broncodilatador ideal para tratamento da DPOC, o mais adequado para determinado paciente seria aquele que possibilitasse maior resposta clínico-funcional, com poucos efeitos adversos, baixo custo, alta eficácia e boa adesão.

Classes de broncodilatadores

β₂-AGONISTAS DE CURTA AÇÃO

São broncodilatadores potentes e seguros que atuam abrindo os canais de potássio e aumentando o AMP cíclico. São drogas de escolha para alívio dos sintomas por

TABELA 4
Escolha do antibiótico na exacerbação da DPOC

Grupo terapêutico	Características clínico-funcionais	Escolha antibiótica
Grupo 1	< 60 anos sem co-morbidades < 4 exacerbações ao ano Estádios I ou II	β-lactâmicos Novos macrolídeos Quinolonas antipneumo Doxiciclina Cloranfenicol SMT+TMP Tetraciclina
Grupo 2	> 60 anos com co-morbidades ≥ 4 exacerbações ao ano Estádios III ou IV	QUINOLONAS Azitromicina β-lactâmicos + inibidor de β-lactamase Cefalosporinas de 2ª ou 3ª geração

* A idade isoladamente não muda obrigatoriamente o paciente de grupo.

serem eficazes, terem rápido início de ação e poucos efeitos adversos. Nas doses usuais (Tabela 5) podem causar taquicardia, tremores e hipocalcemia, entretanto, sem repercussão clínica significativa. Em pacientes idosos, hipoxêmicos, coronariopatas e/ou em uso de outras drogas há maior risco de arritmias, angina, etc. Até o momento existem poucas evidências de que o uso regular de β -agonistas, a longo prazo, aumente a perda anual do VEF_1 ou dificulte o controle da DPOC. Faltam estudos sobre a existência de taquifilaxia com β -agonistas ou de sua menor eficácia em idosos em consequência da perda de receptores β decorrente da idade.

β_2 -AGONISTAS DE LONGA DURAÇÃO

Os β_2 -agonistas de longa duração têm demonstrado benefício quanto ao escore de sintomas, à qualidade de vida e à função pulmonar nos pacientes com DPOC. O efeito broncodilatador, que se prolonga por 12 horas, pode ser inclusive superior ao dos broncodilatadores de curta duração. São úteis em pacientes com sintomas noturnos, em uso excessivo de outros broncodilatadores ou com baixa adesão ao tratamento. Não existem grandes diferenças de eficácia entre formoterol e salmeterol, a não ser o início de efeito mais rápido com o primeiro.

ANTICOLINÉRGICOS DERIVADOS DO AMÔNIO QUATERNÁRIO

O brometo de ipratrópio é um antagonista inespecífico dos receptores muscarínicos, com efeito broncodilatador superior ao da atropina e no mínimo igual ao dos β_2 -agonistas para tratamento da DPOC. É uma droga segura, desprovida de efeitos atropínicos graves, por ser pouco absorvida pelas mucosas e não atravessar a barreira hematoencefálica. Em alguns pacientes causa tosse, ressecamento da orofaringe e gosto desagradável na boca. Pode ser administrada em idosos, hipoxêmicos graves, cardiopatas e prostáticos. Em pacientes com glaucoma deve-se tomar o cuidado de não permitir contato direto da névoa de aerossol com os olhos. O pico de ação do ipratrópio varia de 30 a 90 minutos e a duração de seu efeito varia entre 4 e 6 horas, justificando seu uso regular em DPOC. Um novo anticolinérgico de longa duração, para uso uma vez ao dia, que já está fase de estudos clínicos, o brometo de tiotrópio, poderá ter um papel importante no que diz respeito a efeito broncodilatador e adesão.

XANTINAS

As xantinas continuam sendo usadas em larga escala, apesar de seu efeito broncodilatador ser inferior ao das demais drogas e de causarem grande número de efeitos

TABELA 5
Como administrar β -agonistas e brometo de ipratrópio em DPOC

	Fenoterol	Salbutamol	Terbutalina	Ipratrópio	Formoterol	Salmeterol
Apresentação*						
Nebulímetro μ g	100 e 200	100	–	20	–	25
Turbuhaler μ g	–	–	500	–	6 e 12	–
Diskhaler μ g	–	–	–	–	–	50
Aerolizer μ g	–	–	–	–	12	–
Solução μ g	250	250	500	12,5	–	–
Comprimidos mg	2,5	2 e 4	2,5	–	–	–
C.L. Lenta mg	–	8	5	–	–	–
Manutenção**						
Nebulímetro μ g	200 a 400	200 a 400	–	40 a 120	–	25 a 50
Turbuhaler μ g	–	–	500	–	12	–
Aerolizer μ g	–	–	–	–	12	–
Diskhaler μ g	–	–	–	–	–	50
N. de jato mg	1,25-2,5	1,25-2,5	2,5-5	0,25-0,5	–	–
Via oral mg	2,5	2,0	2,5	–	–	–
Exacerbação**						
Nebulímetro μ g	500	500	–	80 a 160	–	–
Turbuhaler μ g	–	–	1.000	–	–	–
N. de jato mg	2,5 a 5	2,5 a 5	5 a 10	0,5	–	–
Subcutânea mg	–	0,25	0,25	–	–	–

* μ g ou mg/inalação, gota ou comprimido; ** μ g ou mg/dose

OBS:

- Inaladores de pó – O paciente deve gerar fluxo inspiratório de pelo menos 30L/min, ideal 60L/min.
- Relação entre a dose via nebulímetro acoplado a espaçador/dose via nebulizador de jato: 1/6
- Na exacerbação administrar uma dose a cada 20 minutos até melhora ou surgimento de efeitos adversos.
- Via subcutânea – reservada para casos extremos; evitar seu uso em cardiopatas. Uso IV contínuo: monitorar ritmo cardíaco e repor potássio

adversos. Faltam evidências do valor clínico do efeito estimulante do centro respiratório, inotrópico cardíaco e diurético da teofilina. O aumento da eficiência dos músculos respiratórios explicaria a melhora da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC que usam teofilina e não melhoram o VEF_1 ou que piores a dispnéia após sua retirada.

A teofilina e seus derivados têm estreita faixa terapêutica e depuração que varia com inúmeras situações (Tabela 6). Tanto a frequência quanto a gravidade dos efeitos adversos estão relacionados com a teofilinemia, embora intoxicações graves nem sempre sejam precedidas de sintomas leves. Idosos e pacientes com DPOC sofrem maior risco de intoxicações graves ou crônicas que passam despercebidas por causarem apenas hiporexia, redução da capacidade cognitiva e diarreia.

A relação entre risco e benefício ao usar teofilina em DPOC deve ser avaliada cuidadosamente, e um teste terapêutico deve ser reservado para pacientes graves, com sintomas noturnos e não responsivos a outras drogas (Tabela 7).

A bamifilina é uma xantina que tem a vantagem de ter menos efeitos adversos do que a teofilina, mas sem demonstração bem definida de eficácia semelhante. São necessários mais estudos para definir seu papel no tratamento da DPOC.

Hierarquia de uso e papel da associação de broncodilatadores no tratamento de manutenção

Existem muitas controvérsias quanto ao uso de broncodilatadores em DPOC devido a: a) diferenças de metodologia, b) critérios de seleção e tamanho da amostra, c) doses

e método de administração das drogas, d) critérios de avaliação da resposta.

Teoricamente, a associação de broncodilatadores seria útil por combinar drogas com diferentes mecanismos de ação, locais de atuação, início e duração de efeito. Entretanto, o eventual efeito aditivo é muitas vezes suplantado pelo aumento dos efeitos adversos, o aumento do custo e a redução da adesão ao tratamento.

A associação de β -agonista e ipratrópio em doses usuais tem efeito aditivo. Este efeito frequentemente não ocorre quando se usa uma das drogas em dose elevada. Outras vezes a associação de drogas melhora significativamente a função pulmonar a curto prazo, sem haver melhora dos sintomas e/ou da qualidade de vida a longo prazo. A associação de ipratrópio aos β -agonistas aumenta a duração do efeito broncodilatador em uma a duas horas, sem aumentar o número de efeitos adversos. Em nosso meio, o brometo de ipratrópio é comercializado associado ao fenoterol ou ao salbutamol.

A associação de teofilina em doses terapêuticas máximas aos β -agonistas e a ipratrópio melhora significativamente a função pulmonar, mas este efeito é pequeno e de valor clínico duvidoso.

Alguns estudos demonstram redução da dispnéia e melhora da qualidade de vida com a associação de β -agonistas, anticolinérgicos e teofilina, sem haver melhora funcional significativa. Apesar das discordâncias, existem subgrupos de DPOC que se beneficiam com a associação de drogas, mas infelizmente esses pacientes não podem ser identificados antes de um teste terapêutico.

TABELA 6
Fatores que alteram a depuração da teofilina*

	Diminuindo	Aumentando
Acentuadamente (> 50%)	Ácido pipemídico Enoxacin Hipoxemia grave Insuficiência cardíaca grave Insuficiência hepática grave Tiabendazol Troleandomicina	Fenitoína Maconha Rifampicina Tabaco
Moderadamente (30 a 50%)	Cimetidina Ciprofloxacina Perfloxacina Propranolol	Carbamazepina Carvão ativado Primidona Fenobarbital
Levemente (< 30%)	Alopurinol Contraceptivo oral Eritromicina Furosemida Roxitromicina Verapamil	Corticosteróides Sulfinpirazona Terbutalino Dieta**

* Valores percentuais sujeitos a grandes variações individuais e entre os vários estudos

** Rica em proteínas e pobre em carboidratos

TABELA 7
Como administrar metilxantinas em DPOC

Apresentações

Aminofilina – frasco-ampola de 10ml com 240mg e comprimidos de 100 e 200mg

Teofilina de liberação lenta – cápsulas de 100, 200 e 300mg

Solução – 10mg/gota

Bamifilina – drágeas com 300 ou 600mg

Dose de ataque por via intravenosa

- 6mg/kg se não usou teofilina nas últimas 24h
- 3mg/kg se usou e não tem sintomas de intoxicação
- diluir em 30 a 50ml de soro e administrar em 20 a 30 minutos

Dose de manutenção

	Aminofilina IV ** mg/kg/hora	Teofilina VO + mg/kg/dia
Insuficiência cardíaca ou hepática, hipoxemia	0,2 a 0,3	4 a 6
Uso de droga que reduz depuração*	0,3 a 0,4	6 a 8
Adulto não-fumante	0,5 a 0,7	10 a 13
Adulto fumante	0,8 a 1,0	15 a 20
Uso de droga que aumenta a depuração*	0,8 a 1,0	15 a 20

* – ver tabela 2; ** – aconselhável usar bomba de infusão; + – iniciar com 50% da dose total e aumentar gradativamente

Não existe consenso quanto ao tipo de broncodilatador para iniciar o tratamento da DPOC. Segundo Ferguson e Cherniack, a primeira escolha seria o ipratrópio; para o Consenso Americano seriam os β_2 -agonistas e para o Consenso Europeu não haveria diferença entre essas duas classes de drogas. O único acordo na literatura é que as xantinas deveriam ser consideradas como a última opção terapêutica.

A maioria dos pacientes com DPOC no estágio I é bem controlada com o uso de β -agonista, quando necessário. Nos estádios II, III e IV é necessário o uso regular de uma segunda ou terceira droga (Tabela 8).

Uso de broncodilatadores na exacerbação

Os β_2 -agonistas são os broncodilatadores de primeira escolha para tratamento da exacerbação da DPOC, devido ao seu rápido início de ação.

O papel da associação de ipratrópio com β -agonistas é controverso; alguns estudos demonstram benefício, enquanto outros não evidenciam efeito aditivo quando se usam doses elevadas de um desses broncodilatadores. Na prática diária, pelas limitações impostas ao uso de doses elevadas, recomendamos iniciar a terapêutica broncodilatadora da exacerbação aguda com o uso associado do brometo de ipratrópio a um β_2 de ação curta.

TABELA 8
Escolha de broncodilatadores de acordo com os estádios da DPOC

Estádios	Drogas
I	β_2 -agonista de curta duração ou brometo de ipratrópio, quando necessário β_2 -agonista de curta ou de longa duração ou brometo de ipratrópio, continuamente
II	Se necessário, associar β_2 de curta ou longa duração ao brometo de ipratrópio Brometo de ipratrópio associado a β_2 de curta ou de longa duração, continuamente
III e IV	⇒ Avaliar individualmente o valor de acrescentar xantinas

* Nos estádios II, III e IV utilizar, se necessário, adicionalmente, β_2 -agonista de curta duração ou brometo de ipratrópio, para alívio dos sintomas

O valor da associação de aminofilina aos β -agonistas e ipratrópio é ainda mais duvidoso. Usualmente, as xantinas não têm efeito aditivo e aumentam os efeitos adversos. Apesar da falta de estudos definitivos, a associação de dois ou três broncodilatadores continua sendo usada em larga escala no tratamento da exacerbação da DPOC. O uso de mais de um broncodilatador seria justificado em pacientes com exacerbação intensa, sem resposta a apenas uma droga, e pela possibilidade de respostas individuais, impossíveis de detectar previamente.

A via inalatória é a preferida para administração dos broncodilatadores na DPOC por possibilitar rápido início de ação das drogas com uso de pequenas doses e por causar menos efeitos adversos. O uso de β -agonistas por via subcutânea é reservado a pacientes com risco de vida ou sem condições de realizar nebulização de jato.

Como administrar broncodilatadores por via inalatória

A escolha do dispositivo mais adequado para administração das drogas inalatórias é fundamental para sucesso do tratamento e deve ser individualizada, com participação ativa do paciente, tendo-se em mente que a primeira opção do ponto de vista científico pode ser a última do ponto de vista do paciente. Independentemente do dispositivo utilizado, é essencial ensinar e checar periodicamente a técnica de uso e certificar-se da sua eficácia.

Muitos pacientes, especialmente os idosos, não conseguem usar corretamente os nebulímetros, a não ser que se acoplem espaçadores valvulados de grande volume a estes. A técnica de uso do inalador de pó seco é mais simples e, portanto, mais fácil de assimilar que a dos nebulímetros. Quase todos os pacientes, inclusive aqueles com obstrução grave do fluxo aéreo, conseguem gerar

pico de fluxo inspiratório de no mínimo 30L/min, conseguindo, portanto, usar inaladores de pó. Os inaladores de pó seco do tipo “Turbohaler” têm a vantagem de fornecer maior deposição pulmonar de droga. O custo dos inaladores de pó seco é mais elevado que o dos nebulímetros e eles não estão disponíveis para todos os broncodilatadores. Nebulizadores de jato são indicados para pacientes com exacerbação da DPOC ou com dificuldade de uso dos nebulímetros e inaladores de pó. A adesão ao uso de nebulizadores elétricos no domicílio não é boa, talvez por fazerem muito ruído, terem grande variação no volume nebulizado e na acurácia, demorem de 10 a 15 minutos para nebulizar a solução e necessitem de manutenção e limpeza. Nebulizadores ultra-sônicos são silenciosos, têm maior custo, desencadeiam mais tosse e não aumentam a deposição de drogas nos pulmões em relação aos nebulizadores de jato.

9. CORTICÓIDES

Considerações iniciais

Os recentes avanços na terapêutica da asma vieram reforçar uma tendência mundial de introduzir a corticoterapia inalatória cada vez mais precocemente nesta condição, visto que a mesma passou a ser considerada como doença inflamatória. Enquanto isto, o papel dos corticóides na DPOC ainda permanece em disputa. Tem-se demonstrado inflamação brônquica nos pacientes com DPOC, mas nunca na mesma magnitude daquela observada nos pacientes com asma.

Na DPOC, a hiper-responsividade brônquica (HRB) é mais uma consequência da geometria brônquica alterada (remodelação) do que da inflamação, estando mais relacionada aos valores basais do VEF_1 . Estudos que analisaram o valor dos corticóides sobre a HRB na DPOC foram todos negativos.

Corticóides e ação antiinflamatória

Um estudo controlado que comparou o efeito de 1,0mg de dipropionato de beclometasona durante seis semanas em 20 pacientes com DPOC leve (VEF_1 médio = 72%) não mostrou diferença no número de células inflamatórias na amostra alveolar do lavado broncoalveolar (LBA) quando comparado com placebo. Em outro estudo controlado, em DPOC grave, a presença de células inflamatórias e de citocinas no escarro induzido não se modificou após duas semanas de tratamento com budesonida na dose de 1,6mg/d, e prednisolona 30mg/dia. Apesar de existirem inflamação e citocinas inflamatórias na DPOC, os corticóides, tanto inalatórios como orais, não foram capazes de suprimir a quimiotaxia e os sinais de ativação do componente inflamatório, como acontece na asma.

Corticóides e variáveis espirométricas

ESTUDOS A CURTO PRAZO

CORTICÓIDE ORAL

Uma metanálise demonstrou que o corticóide oral em pacientes com DPOC estável e sem história de asma associada beneficiou com aumento igual ou superior a 20% no VEF_1 apenas 10% dos pacientes. Eosinofilia sanguínea ou no escarro, atopia, sibilância torácica e prova broncodilatadora positiva foram fatores pouco consistentes para prever uma resposta.

O teste do corticóide, para prever quais pacientes se beneficiarão do seu uso, é geralmente realizado com a prednisona oral na dose de 30-40mg/dia por um período de duas semanas. Um aumento previsto de $\geq 10\%$ no VEF_1 pós-broncodilatador define o teste como positivo. Entretanto, uma resposta ao teste não garante um benefício a longo prazo. Nem sempre o benefício se mantém quando a dose é reduzida ou o doente é transferido a regime de corticóide inalatório. Portanto, os resultados a curto prazo não podem ser extrapolados para os efeitos na redução anual do VEF_1 do paciente com DPOC.

CORTICÓIDE INALATÓRIO

A resposta ao corticóide inalatório costuma ser semelhante àquela ao corticóide oral e capaz de identificar a maioria dos pacientes responsivos, embora alguns estudos tenham demonstrado uma superioridade do teste oral em relação ao inalatório. Uma resposta broncodilatadora positiva pode ser preditiva de resposta ao corticóide inalado. O teste com corticóide inalatório pode ser feito com 1,5mg/dia de budesonida ou beclometasona ou dose equivalente de fluticasona, flunisolida ou triancinolona, por três ou mais semanas.

ESTUDOS A LONGO PRAZO

Dois estudos retrospectivos, com seguimento de 2,8 a 20 anos, indicaram uma queda anual do VEF_1 menor após o uso de prednisolona oral por mais de nove meses, em doses iguais ou superiores a 7,5-10mg/dia. Por outro lado, os pacientes que não utilizaram a prednisolona na dose e no período acima estabelecidos tenderam à redução linear e progressiva da função pulmonar.

Dois outros estudos prospectivos realizados na Holanda no início dos anos 90 demonstraram benefício inicial na queda anual de VEF_1 , que não se manteve ao longo do estudo. Entretanto, é preciso cautela na interpretação desses resultados porque a seleção de pacientes incluiu asmáticos.

No Euroscop, que é um estudo multicêntrico controlado envolvendo 47 centros em 12 países da Europa e com três anos de duração, estudaram-se 1.277 pacientes com

DPOC leve a moderada, que persistiam fumando. O estudo avaliou o valor da budesonida via Turbohaler, na dose de 0,8mg/d, na redução anual do VEF_1 . Nos seis primeiros meses, houve um ganho médio de 17ml no grupo budesonida e uma redução de 81ml no grupo placebo. Entretanto, à partir daí, as taxas de declínio anual de VEF_1 mantiveram-se semelhantes e ao final de 36 meses não houve diferença nas taxas de declínio entre os grupos, mantendo-se o ganho inicial dos seis primeiros meses. Embora não se tenha conseguido demonstrar benefício com a budesonida na totalidade dos pacientes, o grupo com história de tabagismo menor que 36 anos/maço mostrou ser o único responsivo.

Um outro estudo duplo-cego, randomizado, controlado contra placebo por três anos, também realizado com a budesonida em pacientes com DPOC leve, na cidade de Copenhague, não mostrou em nenhum momento diferença na taxa de declínio anual do VEF_1 e no número de exacerbações.

O estudo Isolde, o terceiro também duplo-cego, randomizado, controlado contra placebo por três anos, utilizando fluticasona, mostrou achados funcionais superponíveis aos do Euroscop. Nesta amostra analisaram-se também outros critérios de resposta, como o número de exacerbações e a qualidade de vida. No grupo fluticasona houve diminuição do número de exacerbações/ano em 25%, especialmente no grupo com doença de maior gravidade (pacientes com VEF_1 menor que 1,25L). Interessante foi o impacto na qualidade de vida, que se manifestou desde o início do estudo, mas, ao contrário do VEF_1 , mostrou diferenças que se pronunciaram ao longo do tempo.

Estudos a longo prazo que obedecem a critérios de seleção mais rígidos sugerem que o valor do corticóide inalatório contra a redução anual do VEF_1 é modesto e referente a grupos específicos que ainda não foram bem definidos. Ao que parece, os pacientes com redução anual excessiva do VEF_1 , história de tabagismo menor e maior gravidade são os que mais se beneficiam.

Atualmente, outros critérios, tais como avaliação da qualidade de vida e número de exacerbações por ano, vêm sendo mais valorizados como forma de determinar o desfecho final de estudos de longo prazo em pacientes com DPOC (Quadro 8).

QUADRO 8

Prováveis indicações de corticóide inalatório na DPOC estável

1. Associação com asma
2. Reversibilidade nos testes funcionais – aumento do $VEF_1 \geq 10\%$
3. Teste oral positivo com corticóide – $\geq 10\%$ previsto pós-bd
4. Maior grau de obstrução – $VEF_1 \leq 40\%$

* Reavaliar após seis meses a melhora clínica e/ou funcional

Corticóide na crise de exacerbação aguda

Em pacientes hospitalizados com insuficiência respiratória aguda, demonstrou-se o valor da metilprednisolona intravenosa na dose de 0,5mg/kg a cada seis horas. Após 72 horas de tratamento, quase a metade dos pacientes (12/22) que receberam metilprednisolona teve aumento $\geq 40\%$ no VEF_1 , contra apenas 3/21 pacientes que receberam placebo.

Mais recentemente, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado contra placebo comparou o valor de duas e oito semanas de corticóide em 271 pacientes hospitalizados em exacerbação aguda. A falência terapêutica foi significativamente menor nos dois grupos de corticóide que no grupo placebo. Os benefícios da corticoterapia ocorreram principalmente nas duas primeiras semanas de tratamento, enquanto o número de eventos adversos (hiperglicemia) foi significativamente maior no regime de oito semanas.

Por outro lado, em pacientes em crise de exacerbação tratados em regime ambulatorial, a prednisona oral por nove dias teve uma resposta objetiva detectada na função pulmonar, na gasometria e escore de dispnéia, e ainda evitou a deterioração clínica quando comparada com o placebo. Observou-se falência terapêutica em 8/14 pacientes no grupo placebo, enquanto nenhum dos 13 pacientes do grupo prednisona apresentou os critérios estabelecidos de deterioração.

Um estudo retrospectivo realizado em sala de emergência mostrou um índice menor de recaídas após 24 a 48 horas quando o tratamento incluía corticóide e este era mantido após alguns dias. Por outro lado, não houve benefício num estudo que utilizou dose única, embora elevada, de 100mg de metilprednisolona em 96 pacientes também tratados em sala de emergência e avaliados três a cinco horas após.

Os diversos estudos referidos mostram que o uso de corticóide sistêmico tem benefício nos pacientes com exacerbação com necessidade de internação, havendo evidência de menor intensidade das exacerbações que não requeiram hospitalização (Quadro 9).

QUADRO 9

Indicações e doses do corticóide na exacerbação aguda

1. **Exacerbação aguda em pacientes com sibilância e dispnéia, mas sem necessidade de internação**
Prednisona 40mg/3 a 5 dias; a seguir, 20mg/3 a 5 dias ou dose equivalente de outro corticóide, depois reavaliação para continuação ou suspensão.
2. **Exacerbação aguda com necessidade de internação**
Hidrocortisona – 3 a 5mg/kg/dose a cada 6 horas
Metilprednisolona – 0,5 a 1mg/kg/dose a cada 6/8 horas por 72 horas e, se possível e necessário, passar ao tratamento oral.

Efeitos adversos dos corticóides

Especialmente na DPOC é preciso avaliar a relação risco/benefício do tratamento com corticóide, que inclui geralmente pacientes idosos, pouco ativos e com história importante de tabagismo, fatores esses que os colocam em maior risco de efeitos adversos da corticoterapia sistêmica e inalatória. Os corticóides inalatórios têm menos efeitos sistêmicos e mais efeitos locais: candidíase, disfonia e tosse. Os fenômenos locais são mais facilmente contornados por meio de redução da dose e da frequência do tratamento, por uso da câmara de expansão (espaçadores), e de bochechos após cada aplicação.

Dentre os efeitos sistêmicos mais frequentes com os corticóides inalatórios encontram-se o adelgaçamento da pele e a fragilidade capilar, causando equimoses.

Embora se tenham demonstrado alterações no metabolismo ósseo, até hoje não existem evidências de que a corticoterapia inalatória provoque osteoporose e maior risco de fratura. Conforme demonstrou o Euroscop, tanto a densidade óssea quanto o número de novas fraturas não foram afetados no grupo de budesonida, em relação a placebo. Também não há definição de catarata subcapsular posterior, alterações no metabolismo da glicose e de lipídios, e de hipertensão arterial com os corticóides inalatórios.

Os efeitos agudos adversos da corticoterapia sistêmica em doses mais elevadas para o paciente em exacerbação incluem principalmente alterações psíquicas, diabetes e hemorragia digestiva. O risco de hemorragia digestiva nesses casos praticamente se restringe aos pacientes com úlcera péptica ou ao uso concomitante de antiinflamatórios não hormonais ou anticoagulantes. Como fator isolado, o corticóide não parece ser importante em provocar úlcera péptica. Em uma metanálise, a incidência de úlcera péptica no grupo placebo foi de 9/3.267 (0,3%) e no grupo corticóide de 13/3.335 (0,4%). Complicações infecciosas e miopatia aguda são relacionadas ao emprego de doses não-usuais para o paciente em crise de exacerbação. O risco de sepse bacteriana aumenta com dose cumulativa de prednisona acima de 700mg.

O uso crônico de corticóide sistêmico deve ser evitado sempre que possível, devido aos efeitos colaterais.

10. OXIGENOTERAPIA

Introdução

Para um adequado funcionamento das células do organismo é importante a manutenção de um nível estável de oxigênio no sangue. Quadros de insuficiência respiratória, com instalação de hipoxemia aguda necessitam, portanto, de oxigenoterapia enquanto persistirem as condições determinantes da hipoxemia. Nos casos de insuficiência respiratória crônica, resultante de lesões pulmo-

nares irreversíveis, como acontece com os pacientes com DPOC, bronquiectasia, fibrose cística e fibrose pulmonar, há indicação do uso prolongado ou até crônico de oxigênio a baixos fluxos.

Em relação ao dano celular causado pela hipóxia, outras variáveis devem ser consideradas, tais como hemoglobina adequada, débito cardíaco suficiente e perfusão periférica mantida. No entanto, deve-se ressaltar que o fornecimento de O₂ a partir de uma fonte externa nas situações de insuficiência respiratória crônica é fundamental.

O tratamento da hipoxemia

Os estudos clínicos prospectivos do MRC (*Medical Research Council*, Inglaterra) e do NOTT (*Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*, EUA) provaram que o uso prolongado de oxigênio aumenta a sobrevida de pacientes com DPOC e insuficiência respiratória crônica. No entanto, até agora os motivos para esta melhoria na expectativa de vida não estão muito claros. Além disso, a oxigenoterapia prolongada é capaz de reverter a policitemia secundária à hipóxia, aumentar o peso corporal, prevenir e melhorar a insuficiência cardíaca congestiva direita, o desempenho em testes neuropsicológicos e a capacidade de se exercitar e de cumprir as atividades da vida diária.

O NOTT incluiu no seu protocolo medidas da pressão na artéria pulmonar antes e depois de seis meses de uso de O₂ nos dois grupos de pacientes avaliados (uso noturno de oxigênio e uso quase contínuo). Houve redução na pressão na artéria pulmonar em repouso no grupo de uso contínuo e nos dois grupos, durante o exercício. Outros autores também mostraram que uma sobrevida de até oito anos estava relacionada à queda na pressão da artéria pulmonar durante os seis primeiros meses de tratamento com O₂ e que uma diminuição superior a 5mmHg na pressão prognosticava uma sobrevida significativamente maior.

Existe correlação entre a mortalidade por insuficiência respiratória crônica e hipertensão pulmonar. No entanto, não se pode afirmar que a morte ocorra apenas em razão desta alteração. A hipóxia representa uma agressão para todas as células do organismo e a utilização prolongada de oxigênio consegue melhorar uma situação metabólica bastante alterada, restituindo ao organismo uma condição de equilíbrio mais próxima do normal.

Outra possível ação benéfica do oxigênio é a sua atividade sobre o estímulo respiratório. O oxigênio é a única droga capaz de reduzir o estímulo respiratório sem provocar mais hipóxia. Sempre se temeu muito a utilização de oxigênio em retentores crônicos de CO₂, pois eles poderiam aumentar a hipercapnia, com conseqüente acidose respiratória descompensada. Sabe-se hoje, no entanto, que na maioria dos pacientes com DPOC e hipercapnia o estímulo respiratório não está diminuído; na verdade, ele

está elevado e a hipoventilação resulta não de falta de estímulo nervoso para respirar, mas de condições inadequadas da mecânica ventilatória. A oxigenoterapia poderia até reduzir o estímulo respiratório nesses pacientes, mas esta seria uma ação benéfica, diminuindo o excessivo trabalho respiratório. Em alguns pacientes pode ocorrer hipercapnia com o uso de oxigênio com alto fluxo; nestes casos, a explicação é a piora das relações ventilação/perfusão por liberação do reflexo de vasoconstrição hipóxica e conseqüente aumento da razão espaço morto/volume corrente.

Deve-se ter em mente que o principal objetivo do tratamento da insuficiência respiratória crônica é o de prevenir a hipóxia tecidual. Deste modo, a melhora da função pulmonar pela correção do broncoespasmo e o tratamento das infecções brônquicas, além do controle da insuficiência cardíaca congestiva, são também fundamentais e devem estar sempre associados à oxigenoterapia.

Na oxigenoterapia por cânula nasal, o volume final inspirado é a mistura do oxigênio da cânula com baixo fluxo e alta concentração (90 a 100%) com o volume de ar ambiente com fluxo mais alto e menor concentração de oxigênio (20,9%). O resultado final é uma discreta elevação da FiO_2 : ela aumenta para aproximadamente 24% quando o fluxo na cânula nasal for de 1L/min, para 28% com fluxo de 2L/min e para 32% com fluxo de 3L/minuto.

A resposta da PaO_2 dependerá de variáveis pulmonares (alterações das relações ventilação/perfusão) e extrapulmonares (padrão respiratório, débito cardíaco e consumo de oxigênio). Oxigênio a baixos fluxos é bastante eficiente na correção da hipoxemia, até um valor de “shunt” próximo de 50%.

Indicações gerais de oxigenoterapia

A oxigenoterapia tem demonstrado ser, além da cessação do tabagismo, a forma principal de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida em pacientes hipoxêmicos portadores de DPOC. Os resultados dos estudos do *British Medical Research Council Study* e do *National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial* indicam que a melhor sobrevida se relaciona com períodos mais prolongados de utilização da suplementação e que o oxigênio pode prevenir subseqüentes aumentos da pressão na artéria pulmonar. No primeiro estudo foram comparados pacientes hipoxêmicos sem uso de oxigênio com pacientes hipoxêmicos recebendo oxigênio por 12 horas por dia, e no segundo foram comparados pacientes hipoxêmicos recebendo oxigênio por 12 ou 24 horas (na realidade 19 horas/dia, em média). O objetivo da oxigenoterapia é manter a saturação da hemoglobina acima de 90%.

A indicação de oxigenoterapia baseia-se em dados gasométricos e clínicos, que devem ser obtidos quando o paciente está em período estável. Nos pacientes que pre-

encham os requisitos necessários para oxigenoterapia contínua após uma internação por exacerbação, uma nova avaliação da indicação deverá ser realizada após 60 a 90 dias, visto que eles podem apresentar hipoxemia significativa prolongada, mas transitória.

Constituem indicação para a prescrição de oxigenoterapia prolongada domiciliar a baixos fluxos os seguintes achados laboratoriais e de exame físico:

- $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ ou saturação $\leq 88\%$ em repouso;
- PaO_2 entre 56 e 59mmHg com evidências de *cor pulmonale* ou policitemia;
- $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ ou saturação $\leq 88\%$ em exercício;
- $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ ou saturação $\leq 88\%$ durante o sono.

A oxigenoterapia prolongada está indicada nas duas primeiras situações; nas duas últimas, de acordo com a necessidade específica. Embora a avaliação oximétrica seja um guia eficaz para a necessidade da oxigenoterapia, é conveniente a determinação da gasometria arterial, pois ela permite a avaliação da condição ventilatória do paciente pela análise da PaCO_2 .

Os fluxos de oxigênio devem ser ajustados para repouso, exercício e sono e estes ajustes podem ser feitos com a oximetria de pulso. São necessários pelo menos 20 minutos para que ocorra o equilíbrio após uma variação no fluxo de oxigênio.

Indicação de oxigênio durante o sono

O período de oxigenoterapia que o paciente usa por dia deve, necessariamente, incluir as 12 horas noturnas, pois, se existe hipoxemia durante a vigília, com certeza ela se acentua durante o sono, em razão da irregularidade respiratória que aparece neste estado. Os pacientes com DPOC não apresentarão necessariamente apnéia do sono; esta pode ser uma condição que agravará a hipóxia durante o sono de pacientes já portadores de uma insuficiência respiratória grave por DPOC.

Não existe, ainda, demonstração de que pacientes que apresentem apenas hipoxemia noturna tenham ganhos significativos de qualidade ou tempo de vida com uso de oxigênio noturno em relação a pacientes com igual condição que não recebam oxigênio, apesar de parecer bastante razoável a suposição de que a correção da hipoxemia durante o sono possa trazer benefícios. Existem evidências de aumento de pressão na artéria pulmonar durante o dia em pacientes que se dessaturam durante o sono.

Recomenda-se que à prescrição de oxigênio utilizada durante o dia se adicione mais 1L/min durante a noite. O ideal seria determinar a dose do oxigênio com a oximetria contínua durante a noite.

Oxigenoterapia durante a atividade física

Deve-se estimular o paciente com DPOC a realizar no mínimo as atividades da vida diária de maneira indepen-

dente e, se possível, alguma forma de atividade física regular, tal como a caminhada, por exemplo. Pacientes com hipoxemia em repouso diminuem ainda mais a PaO_2 durante a atividade física; naqueles com gasometria normal em repouso pode haver dessaturação durante o esforço. Seria recomendável, portanto, aumentar o fluxo em pacientes que já usam oxigênio e introduzir o oxigênio naqueles que só se dessaturam durante a atividade física.

Os benefícios imediatos da utilização de oxigênio durante a atividade física são a redução da dispnéia e o aumento da tolerância às atividades submáximas.

A suplementação de oxigênio durante o esforço físico aumenta consideravelmente o desempenho; por este motivo, reforça-se aqui a importância da disponibilidade de fontes portáteis de O_2 que garantam a deambulação dos pacientes. A manutenção de uma vida ativa tem implicações fisiológicas e psicossociais muito relevantes, que talvez expliquem a excelente resposta ao uso praticamente contínuo de O_2 .

Duração da oxigenoterapia

Trabalhos publicados demonstram que o oxigênio pode ter efeito reparativo “estrutural” no pulmão. A redução da vasoconstrição hipóxica na rede arterial pulmonar pode traduzir-se em reversão de algumas alterações anatômicas vasculares. Este fato pode ser observado após vários meses ou anos de utilização de O_2 . Além disso, o restante do tratamento pode melhorar a relação ventilação-perfusão de modo a fazer subir os níveis basais da PaO_2 medidos sem suplementação de oxigênio. Um paciente nestas condições poderia não mais se enquadrar nos critérios de indicação de oxigenoterapia. No entanto, esta melhora não deve servir de base para a descontinuação da terapia, pois acredita-se que este efeito dependa da manutenção do O_2 .

De modo geral, pacientes clinicamente estáveis e recebendo oxigênio continuam atendendo aos critérios de indicação quando sem ele, situação que demonstra ser o procedimento uma necessidade para o resto da vida.

Com relação ao número de horas diárias necessárias, o ideal é que o oxigênio seja utilizado o maior tempo possível. Nos dois estudos clássicos de oxigenoterapia, já citados, demonstraram-se ganhos de qualidade de vida e na sobrevida no grupo de 15 horas em relação ao grupo sem oxigênio, e no grupo com O_2 por todo o dia, na realidade 19 horas/dia (em média), em relação ao grupo com indicação de O_2 por 12 horas/dia.

Sistemas de oxigenoterapia

CILINDROS DE OXIGÊNIO

Para a administração de oxigênio domiciliar, tradicionalmente têm sido utilizados os cilindros, que armazenam o gás sob pressão. Este é um método muito caro e com-

plicado, pois os cilindros esvaziam-se rapidamente e devem ser trocados por recipientes cheios. Ao preço do gás soma-se aqui toda a estratégia de transporte do mesmo até a residência do paciente.

CONCENTRADORES DE OXIGÊNIO

Nos últimos 20 anos, um novo método de fornecer oxigênio se transformou no modo mais prático e mais barato para oxigenoterapia domiciliar individual. Consiste na utilização dos concentradores de oxigênio, que são máquinas capazes de separar o oxigênio do nitrogênio do ar ambiente pela ação de uma substância (silicato de alumínio sintético) que funciona como peneira molecular. Apesar do consumo de energia elétrica, ainda assim os concentradores constituem-se em método menos dispendioso que oxigênio fornecido em cilindros, sem contar sua maior praticidade. Os procedimentos relacionados com sua utilização são muito simples e fáceis de assimilar pelo próprio paciente ou seu cuidador. Uma análise de custos realizada no Hospital de Clínicas da Unicamp, considerando o preço médio mensal para o aluguel de concentradores obtido em concorrência pública, revelou um gasto mensal por doente no concentrador 3,29 vezes menor do que aquele pago com a utilização de cilindros. No entanto, para o consumidor individual, o custo mensal do concentrador de oxigênio é 50% do custo do cilindro. Em países desenvolvidos, o custo do oxigênio administrado por concentradores varia de 25 a 75% do custo com oxigênio em cilindros.

Já existem no mercado estrangeiro, mas ainda em fase inicial, concentradores de oxigênio capazes de encher pequenos cilindros, tornando possível que o paciente continue a usar oxigênio fora do seu ambiente domiciliar. Esses concentradores têm um custo mais elevado.

OXIGÊNIO LÍQUIDO

O oxigênio pode também ser disponibilizado na forma líquida, sendo necessária uma temperatura de -196°C para que ele se mantenha nesse estado. O oxigênio líquido é acondicionado em dispositivos apropriados (tanques criogênicos) de capacidade variável (25 a 40 litros); cada litro de oxigênio líquido produz em torno de 863 litros de oxigênio na forma gasosa.

O oxigênio líquido tem a grande vantagem de poder ser transferido para recipientes menores, portáteis, com autonomia aproximada de oito horas. Sua desvantagem é estar disponível, no momento, somente nas grandes cidades.

O seu custo é semelhante ao do sistema de cilindro, para o consumidor individual. Quando houver disponibilidade de recursos, ele representa a melhor opção para pacientes que tenham ainda atividades laborais ou de lazer fora de casa.

SISTEMAS COMBINADOS

Um sistema combinado para fornecer oxigenoterapia domiciliar inclui uma fonte estacionária de O₂ e uma fonte de O₂ portátil. A fonte estacionária deve ser, de preferência, um concentrador, utilizado com uma extensão de até 6 metros de comprimento e 5mm de diâmetro interno, para permitir que o paciente se desloque dentro de casa. A fonte portátil pode ser um cilindro de alumínio para armazenamento de oxigênio gasoso sob pressão, acoplado a um dispositivo eletrônico conservador de O₂, para permitir que o paciente se desloque fora do domicílio. Estas escolhas representam as alternativas mais baratas disponíveis no mercado brasileiro.

Métodos para a administração de oxigênio

A cânula nasal que termina em duas pequenas hastes que são introduzidas no vestíbulo das narinas é muito mais confortável para o paciente do que os cateteres longos (nasofaríngeos).

Dispositivos eletrônicos conservadores de oxigênio têm como princípio de funcionamento a liberação de todo o fluxo de oxigênio no início da inspiração, em resposta à variação de fluxo e/ou pressão induzida na cânula pelo movimento inspiratório do paciente. Não há fluxo de oxigênio no restante da inspiração ou durante a expiração, situação esta que acarreta uma grande economia de oxigênio. Tais aparelhos têm indicação quando se utilizam sistemas portáteis de armazenamento de O₂, pois aumentam significativamente a duração do estoque de oxigênio, apesar de ainda haver dúvidas sobre seu funcionamento adequado. Há dispositivos conservadores de oxigênio mais simples e mais baratos, não eletrônicos, porém menos eficientes.

Outro método de conservação de oxigênio é o cateter transtraqueal, o qual é instalado na traquéia através de punção percutânea, para uso crônico. Ele é facilmente escondido sob a roupa e pode ser preferido por alguns pacientes por esta vantagem cosmética. No entanto, é um método invasivo, não isento de complicações e que exige colaboração intensa do paciente para sua manutenção. Constituem contra-indicações relativas para o uso do cateter transtraqueal: uso de doses altas de esteróides (acima de 30mg de prednisona), *diabetes mellitus*, doença do tecido conjuntivo e obesidade importante. São contra-indicações absolutas: estenose subglótica, paralisia de corda vocal, coagulopatia grave, acidose respiratória descompensada e impossibilidade do paciente de cuidar de si mesmo. O cateter transtraqueal diminui o espaço morto e as quantidades de O₂ necessárias para atingir uma mesma saturação da hemoglobina. A principal complicação desse cateter é a obstrução por rolha de secreção, em razão do efeito secante do fluxo de O₂ e da eliminação do nariz no trajeto do gás, órgão que tem papel fundamental

na umidificação dos gases inalados. Este fluxo de gás diretamente na traquéia torna obrigatória a utilização de sistemas artificiais de umidificação. Além disso, pacientes bronquíticos já apresentam secreção em quantidade consideravelmente aumentada e a aderência a uma rotina meticulosa de limpeza do cateter é baixa, fatos que favorecem a obstrução.

Umidificação

Não existem evidências científicas que indiquem a necessidade de umidificação em sistemas que empregam cateteres nasais e fluxos inferiores a 5L/min. Isto não se aplica, como já foi dito anteriormente, a cateteres transtraqueais.

11. VACINAÇÃO

Considerando que a principal causa de exacerbações de DPOC é de natureza infecciosa, a prevenção por meio de imunização é um princípio recomendável em todo portador dessa doença.

Vacina antiinfluenza

Existem dois tipos de vírus influenza: A e B. O vírus influenza A é responsável por 80 a 90% dos casos da doença.

As vacinas têm variado conteúdo antigênico e são feitas com abrangência mundial com as cepas circulantes contendo duas cepas de influenza A e uma de influenza B. Sua proteção é de aproximadamente 70% se aplicada em pessoas com sistema imunológico preservado. Uma infecção prévia não previne infecção por uma nova cepa mutante.

Está recomendado seu uso em portadores de DPOC, especialmente nas formas com maior limitação respiratória, e deve ser repetida anualmente no outono.

Vacina antipneumocócica

A vacina comercializada contém os 23 sorotipos mais freqüentes, os quais são responsáveis por 90% das infecções pneumocócicas. Seu nível de proteção é inferior ao da vacina antigripal. A confirmação de sua eficácia em portador de DPOC não está tão bem estabelecida quanto a da vacina antigripal. Porém, em função da inexistência de efeitos colaterais significativos e de uma série de trabalhos mostrando a sua eficácia em pacientes idosos, achamos válida a sua utilização. Não deve ser repetida antes de cinco anos.

Vacina anti-*Haemophilus influenzae*

A vacina disponível é eficaz contra o *H. influenzae* tipo B, capsulado. Não é eficaz contra o *H. influenzae* não tipável, que não tem cápsula polissacarídea, e que é o

principal responsável pelas agudizações nos pacientes com DPOC. Não tem, portanto, indicação nestes pacientes.

12. DROGAS MUCOATIVAS

Os estudos existentes sobre drogas mucoativas, tanto europeus quanto norte-americanos, não permitem conclusões definitivas. A grande maioria dos trabalhos que demonstram evidências dos efeitos das drogas sobre as propriedades físicas do muco restringe-se a estudos *in vitro* realizados há mais de 10 anos. Apesar de existirem estudos clínicos posteriores, o efeito mucoativo da maioria das drogas permanece com comprovação insuficiente.

Um estudo multicêntrico europeu demonstrou uma diminuição na frequência de exacerbações com uso crônico de acetilcisteína oral (Multicenter Study Group, 1980). Outro trabalho mostrou melhora sintomática com uso de ambroxol em pacientes com DPOC (Guyatt, 1987). Um estudo multicêntrico norte-americano mostrou melhora dos sintomas em pacientes com DPOC recebendo um composto iodado (iodeto de glicerol) (Petty, 1990). Todos estes estudos não são definitivos e necessitam de confirmação. Curiosamente, tanto a N-acetilcisteína quanto o ambroxol podem também ter ação antioxidante e desta forma agir sobre o epitélio por um mecanismo alternativo. Os efeitos antioxidantes conhecidos da N-acetilcisteína são obtidos somente com doses endovenosas muitas vezes maiores que as administradas por via oral no tratamento de DPOC.

Concluimos que não existem evidências clínicas suficientes que justifiquem a utilização de drogas mucoativas, quer para uso crônico ou na fase de exacerbação.

13. TRATAMENTO DO *COR PULMONALE* CRÔNICO E DA HIPERTENSÃO PULMONAR

As medidas mais eficazes de tratamento do *cor pulmonale* e da hipertensão pulmonar na DPOC são aquelas que visam um controle adequado dessa condição, aí incluídas

todas as medidas terapêuticas anteriormente citadas, com especial destaque para a oxigenoterapia, visto ser a vasoconstrição hipóxica a determinante da hipertensão arterial e do *cor pulmonale* na DPOC.

Apesar da frequência com que é utilizada na prática, não há base científica para a utilização de digitálicos no *cor pulmonale*, já que não exercem efeito na contratilidade cardíaca direita. Por outro lado, há uma incidência maior de efeitos colaterais, sobretudo de arritmias cardíacas, favorecidos pela hipoxemia presente nestes pacientes. Assim, a indicação de digitálicos deve ser restrita aos casos em que haja coexistência de insuficiência cardíaca esquerda ou taquiarritmias supraventriculares.

Diuréticos estão indicados nos pacientes com edema, mas devem ser usados cuidadosamente para evitar a redução do débito cardíaco e da perfusão renal. Recomenda-se também a monitorização eletrolítica, para evitar particularmente a hipopotassemia, com o conseqüente risco de toxicidade cardíaca.

A teofilina e os agentes β -adrenérgicos produzem discreta vasodilatação pulmonar e efeitos inotrópicos cardíacos positivos.

De maneira geral, os vasodilatadores não são eficazes nestes pacientes. Na realidade, em vários casos, ao provocarem vasodilatação periférica, determinam redução do débito cardíaco, o que tende a piorar a condição hemodinâmica.

A indicação de flebotomias é controversa. Nos pacientes convenientemente tratados farmacologicamente e sob oxigenoterapia prolongada, dificilmente o hematócrito permanece elevado. As flebotomias estão indicadas inquestionavelmente em pacientes com hematócrito superior a 55%, em que os sinais de descompensação do *cor pulmonale* não estejam controlados. Não está claro, entretanto, o papel de sangrias repetidas. Há relatos de que não se obtêm benefícios adicionais após a primeira sangria, sendo necessário repeti-la até a normalização do hematócrito. Outros grupos, entretanto, acreditam na indicação de flebotomias sempre que o hematócrito ultrapassar 55%, independentemente do quadro clínico.

Unidade III – Das avaliações diversas

14. AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E DO RISCO CIRÚRGICO

Considerações iniciais

Define-se risco cirúrgico como a probabilidade de ocorrerem complicações e/ou mortalidade resultantes da preparação pré-operatória, da anestesia, da cirurgia e da convalescença pós-operatória.

Nos pacientes candidatos a cirurgia e sem doença clínica subjacente, as complicações mais frequentes no pós-operatório são de origem cardíaca e respiratória, enquanto nos pneumopatas predominam as últimas.

Trabalhos realizados em portadores de DPOC mostram que a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias (CPP) varia de 10 a 43%. Esta grande diferença ocorre porque os autores mencionados utilizaram definições diferentes para complicações pulmonares. A ATS refere um índice de mortalidade de 3 a 5% para tais pacientes, a depender do tipo cirúrgico, se torácico ou abdominal. Em pacientes portadores de DPOC grave este índice pode chegar a 19%.

Em trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, com 59 portadores de DPOC leve e moderada submetidos a cirurgia geral, verificaram-se 35 complicações em 20 pacientes (34%) e seis óbitos (10,2%), sendo dois por insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, dois por choque séptico e dois por sepse com síndrome de desconforto respiratório secundária a pneumonia. Estes valores estão concordes com outros resultados da literatura, porém muito acima do esperado entre pacientes normais.

A presença de sintomas respiratórios, especialmente tosse e expectoração, e a persistência do hábito tabágico levam a maior incidência de CPP. Como a associação destes fatores é frequente nos pacientes portadores de DPOC, eles constituem um grupo de alto risco para CPP. Deve-se considerar, também, que a incidência de CPP está diretamente relacionada ao tipo de anestesia e cirurgia a realizar, bem como ao tempo cirúrgico. Por isso, a avaliação pré-operatória tem por objetivo, além de quantificar este risco, orientar os cuidados fisioterápicos e a instituição de terapêutica farmacológica plena para tentar-se maximizar a função pulmonar e, conseqüentemente, atenuar o risco cirúrgico.

As cirurgias realizadas com anestesia local geralmente apresentam baixo risco para CPP. Nesta categoria são muito

frequentes as cirurgias oftálmicas, nas quais deve manter o paciente com DPOC compensado de modo que consiga suportar dentro do possível o decúbito horizontal sem tosse, expectoração e dispnéia no intra-operatório. No pós-operatório é fundamental mantê-los sem tosse, para impedir o aumento da pressão intra-ocular.

Nas cirurgias com anestesia geral, o local da incisão cirúrgica é fator determinante do aparecimento de complicações.

A diminuição dos volumes e das capacidades pulmonares ocorre em todas as cirurgias com incisão e manipulação de cavidades, enquanto nas cirurgias periféricas as alterações são mínimas. Tanto nas cirurgias torácicas como nas abdominais altas (incisão operatória acima da cicatriz umbilical), evidencia-se queda de 50 a 60% da capacidade vital nas primeiras 24 a 48 horas, e estes valores retornam progressivamente aos níveis pré-operatórios em uma a duas semanas. Em pacientes submetidos a estas cirurgias verifica-se mudança no padrão ventilatório, que acarreta diminuição no volume corrente em até 25% do seu valor pré-operatório e aumento da frequência respiratória em torno de 20%, o que mantém o volume-minuto inalterado. A causa direta destas alterações é a disfunção diafragmática que resulta de um reflexo inibitório do nervo frênico, desencadeado pela estimulação de receptores durante a manipulação visceral.

Durante o ato cirúrgico e no pós-operatório imediato é comum a ocorrência de hipoxemia arterial secundária à desproporção entre a ventilação e a perfusão das unidades alvéolo-capilares. A pressão parcial de oxigênio no sangue arterial pode decrescer em até 30% nas cirurgias torácicas e abdominais altas. Nas cirurgias abdominais baixas, esta queda é menor, entre 10 e 18%, enquanto nas cirurgias periféricas ela é de somente 5%, estando associada tão-somente à administração de anestesia geral. Nesta modalidade anestésica, o volume torácico diminui devido ao relaxamento do diafragma e ao seu deslocamento cefálico, com decréscimo da capacidade residual funcional (CRF), que, aliada à compressão do tecido pulmonar, favorece o aparecimento de atelectasia. Outra alteração decorrente da anestesia geral consiste no acúmulo de secreções durante a cirurgia, por diminuição da depuração mucociliar.

A retenção aguda de gás carbônico pode tornar-se um problema nos portadores de DPOC, que em geral apresentam uma sensibilidade aumentada aos efeitos anestésicos depressores da função ventilatória, requerendo monitorização cuidadosa durante o ato anestésico.

Abordaremos inicialmente a avaliação do portador de DPOC que será submetido a cirurgia geral e reservaremos um tópico à parte para a ressecção pulmonar, que requer uma avaliação mais complexa.

Cirurgias sem ressecção pulmonar

Na avaliação pré-operatória do paciente com DPOC, além da história clínica e do exame físico, serão solicitados os seguintes exames complementares: hematócrito ou hemoglobina, independentemente da idade; glicemia de jejum e creatinina sérica nos pacientes com mais de 40 anos; eletrocardiograma; ecocardiograma se houver sinais de *cor pulmonale* ou suspeita de hipertensão pulmonar; radiografia de tórax nas posições ântero-posterior e perfil; espirometria antes e após o uso de broncodilatador, e gasometria arterial. A análise da espirometria e dos gases arteriais é fundamental para estabelecer o estadiamento da DPOC.

Entretanto, a utilização da espirometria como fator prognóstico de CPP no pós-operatório é polêmica e muitas vezes não traz nenhum valor adicional à história e ao exame físico destes pacientes. Em outro trabalho realizado em portadores de DPOC, observou-se que na cirurgia abdominal alta eletiva encontram-se quatro categorias de risco para CPP, baseadas na presença ou ausência dos seguintes fatores: tempo cirúrgico superior a 210 minutos, presença de outra doença clínica além da DPOC, mais precisamente a hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e cardiopatia de qualquer natureza.

Neste trabalho, bem como em outros citados na literatura, o diagnóstico clínico de DPOC é um marcador da ocorrência de complicação pulmonar pós-operatória melhor do que o valor do VEF_1 ou de VEF_1/CVF .

Cirurgias com ressecção pulmonar

Atualmente, a principal indicação para ressecção pulmonar na DPOC ocorre no diagnóstico ou no tratamento de neoplasia de pulmão. Os pacientes com câncer de pulmão apresentam uma associação maior com a DPOC, provavelmente devido ao hábito de fumar. Alguns estudos mostraram que aproximadamente 90% dos pacientes com câncer de pulmão apresentam sinais e sintomas de doença pulmonar obstrutiva crônica e que pelo menos 20% destes têm disfunção pulmonar grave.

A avaliação pré-operatória dos pacientes com DPOC deve identificar os fatores de risco da cirurgia e determinar se a relação risco-benefício torna a cirurgia aconselhável, enfatizando a estimativa da viabilidade funcional no pós-operatório.

Deve-se ter em mente que, ao avaliar um paciente que vai sofrer ressecção pulmonar, não há um único teste que possa prever sua evolução no período pós-operatório. Além disso, a avaliação deve prever que a extensão da

ressecção pode ser maior que a estimada no período pré-operatório devido à constatação de doença mais extensa que a inicialmente suspeitada no estadiamento pré-operatório.

Quando se realiza pneumectomia, ocorre deslocamento do mediastino, permitindo que o pulmão remanescente se expanda para preencher a cavidade torácica. Esta distensão pulmonar é maior em pacientes idosos, causando prejuízo na mecânica pulmonar que levará à diminuição da eficiência da troca gasosa.

A pneumectomia pode reduzir permanentemente a função pulmonar em 40% a 50%, com sérias consequências para o paciente com DPOC. Por isso, recomenda-se que as ressecções sejam mais econômicas e com a menor perda de tecido funcional possível. Nesta avaliação deve-se enfatizar o conceito de tecido em funcionamento, ou seja, se a região a ser ressecada não tem função, ocorrerá apenas diminuição temporária de função atribuível à toracotomia.

O pulmão normal apresenta grande reserva funcional, sendo capaz de aumentar sua ventilação e de acomodar grande aumento de volume sanguíneo. A ressecção de parênquima pulmonar, apesar de sacrificar parte desta reserva, pode ser suportada se o tecido remanescente for normal. Os efeitos funcionais da ressecção pulmonar dependem da função pulmonar preexistente e da capacidade de adaptação do tecido remanescente. Desta maneira, o conceito de reserva funcional é importante e torna-se crítico para o paciente com doença pulmonar ou cardíaca que será submetido à ressecção pulmonar.

Apesar de a avaliação pré-operatória e a tentativa de prever complicações ser tradição entre os cirurgiões desde o tempo da cirurgia para tratamento da tuberculose, existe ainda grande divergência sobre o método mais eficiente em prever risco para CPP. Na avaliação destes pacientes deve-se estimar a função pulmonar que permanecerá após a cirurgia, de modo a diminuir o risco de desenvolvimento de insuficiência respiratória crônica, *cor pulmonale* e morte. Os critérios usados tradicionalmente fundamentam-se no exame clínico e na avaliação das funções cardiovascular e respiratória em repouso.

Inicialmente, os testes de função pulmonar em repouso constituem boa avaliação da função respiratória global, mas não são suficientes para estimar o risco do aparecimento de complicações pós-ressecção pulmonar. Embora o risco de insuficiência respiratória ou óbito seja maior em paciente masculino adulto com $VEF_1 < 2L$ ou 50% do previsto, $VVM < 50\%$ ou $DCO < 60\%$ do previsto, estes testes não podem ser determinantes na decisão sobre a viabilidade cirúrgica do paciente. Portanto, resultados anormais destes testes servem somente para indicar a necessidade de exames mais complexos que definam com maior especificidade a capacidade funcional regional do pulmão

e, com isto, quais são os pacientes capazes de suportar a ressecção proposta.

Alguns métodos de avaliação da função pulmonar unilateral caíram em desuso por dificuldades técnicas, desconforto para o paciente e dificuldade de reprodutibilidade. Atualmente utiliza-se o mapeamento quantitativo de perfusão com tecnécio e ventilação com xenônio para fazer a estimativa quantitativa da função pulmonar pós-operatória. Por meio deste método, conta-se o número de segmentos broncopulmonares a serem ressecados e aplica-se uma fórmula simples para prever o VEF₁ pós-ressecção ou o VEF₁ previsto para o pós-operatório (VEF₁ ppo):

$$\text{VEF}_{1\text{ ppo}} = \frac{\text{VEF}_1 \text{ pré-operatório} \times (\text{total de segmentos} - \text{segmentos ressecados})}{\text{n}^\circ \text{ total de segmentos}}$$

A cirurgia pode ser realizada de modo seguro se o VEF₁ previsto para o pós-operatório for maior que 800ml ou 40% do previsto para a idade, o sexo e a altura do paciente. Quando este critério não é preenchido, associa-se a estas avaliações em repouso o estudo do consumo máximo de O₂ (VO_{2max}) durante o exercício como método capaz de estimar a morbidade e a mortalidade pós-toracotomia. O princípio deste estudo visa estabelecer a capacidade de resposta dos sistemas cardiovascular e respiratório ao exercício. O VO_{2max} não depende apenas da função pulmonar, mas é processo que resulta da interação entre a função pulmonar, a *performance* cardiovascular e a utilização de oxigênio pela periferia.

Os pacientes com VO_{2max} superior a 20ml/kg/min apresentam menor risco de complicações, entre 10 e 15ml/kg/min haveria risco intermediário e abaixo de 10ml/kg/min o óbito é mais provável. Comparando-se estes valores obtidos pela maioria dos autores com a classificação de prejuízo funcional da ATS (1986), o VO_{2max} superior a 25ml/kg/min corresponde a indivíduo que pode desempenhar qualquer função, entre 20 e 25ml/kg/min ao que apresenta restrição leve e entre 15 e 20ml/kg/min a restrição moderada. Entre 10 e 15ml/kg/min, o prejuízo seria intenso e o paciente não seria capaz de trabalhar. O VO_{2max} inferior a 10ml/kg/min corresponderia, portanto, a disfunção muito intensa. Resumindo, para valores inferiores a 10ml/kg/min ou superiores a 20ml/kg/min, provavelmente a avaliação clínica é suficiente.

As informações fornecidas pelo teste de exercício permitem melhor entendimento da fisiopatologia cardiopulmonar, possibilitando prever o comportamento do paciente frente à situação de estresse representada pelo evento cirúrgico. O teste de exercício deve ser visto como um método útil que fornece informações funcionais complementares a respeito dos pacientes que não teriam acesso à cirurgia, baseando-se em outros critérios de seleção.

Quando o VEF pós-operatório previsto for menor que 40%, o paciente deverá ser encaminhado a serviço terciário.

Reconhecendo a limitação de todo e qualquer método, não se deve excluir a possibilidade de submeter o paciente a cirurgia, com base apenas no resultado de um teste. A cintilografia pulmonar avalia a função regional do pulmão, enquanto o teste de exercício analisa o sistema cardiopulmonar de transporte de oxigênio. Assim, as informações obtidas com estes métodos devem ser complementares na avaliação global do paciente.

Nos casos de pneumonectomia, a ocorrência ou agravamento de hipertensão pulmonar pode ser prevista pela oclusão temporária com balão da artéria pulmonar homolateral, com ou sem exercício. A elevação da pressão média da artéria pulmonar acima de 35mmHg ou a queda da PaO₂ abaixo de 45mmHg após oclusão do ramo direito ou esquerdo com exercício indica a incapacidade de tolerar a retirada desta quantidade de parênquima pulmonar.

A avaliação pré-operatória, com o intuito de estimar o risco de ocorrência de CPP, teria pouco valor se não fosse possível ao médico manipular ao menos em parte alguns dos fatores. As manobras capazes de diminuir o risco de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgias eletivas devem ser instituídas no pré, intra e pós-operatório.

RECOMENDAÇÕES GERAIS DE CUIDADO AOS PACIENTES COM DPOC QUE SERÃO SUBMETIDOS A CIRURGIA:

1. No pré-operatório

- Informar e integrar a equipe médica que assiste o paciente, especificando os riscos e elaborando um plano de tratamento para estes pacientes;
- melhorar o estado nutricional;
- interromper o consumo tabágico pelo menos oito semanas antes do ato operatório, se a cirurgia for eletiva;
- manter o paciente assintomático ou no seu melhor estado, mesmo que haja necessidade de utilizar dose máxima de broncodilatadores, corticosteróides e antibióticoterapia;
- internar 72 horas antes da cirurgia os casos que permanecerem sintomáticos a despeito de máxima medicação oral, para instituir medicação endovenosa e broncodilatadores inalatórios em horários fixos;
- instruir e se possível iniciar fisioterapia respiratória;
- preparar psicologicamente o paciente;
- iniciar profilaxia para trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar em pacientes selecionados.

2. No intra-operatório

- Diminuir o tempo anestésico e cirúrgico;

- manter a medicação utilizada no pré-operatório e, nos pacientes em uso crônico de corticosteróides, aumentar a dose usual para evitar insuficiência adrenal durante o estresse cirúrgico.

3. No pós-operatório

- Retirar o paciente da ventilação mecânica e da intubação orotraqueal em condições ideais;
- manter a medicação estabelecida no pré-operatório;
- diminuir a utilização de narcóticos para analgesia;
- manter fisioterapia respiratória no mínimo por sete dias nas cirurgias torácicas e abdominais com incisão acima e três dias nas cirurgias com incisão abaixo da cicatriz umbilical;
- deambulação precoce;
- manter profilaxia para TVP e TEP até iniciar deambulação.

15. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Considerações iniciais

Nos últimos anos tem-se percebido em todo o mundo científico um aumento do interesse na qualidade de vida. Ao contrário do termo “deficiência física”, o termo “qualidade de vida” (QV) é difícil de definir precisamente. Uma conduta útil é ver a QV como uma separação entre aquilo que é desejável e aquilo que é alcançável. Na realidade, ela expressa o impacto da doença no estilo de vida pessoal individual do paciente.

Sabemos que os dois objetivos principais da Medicina com relação às doenças incuráveis, como é o caso da DPOC, são um aumento da duração da vida do indivíduo e uma melhoria da qualidade de vida. É importante que coloquemos sempre a melhoria da qualidade de vida como um objetivo tão importante quanto o aumento do tempo de vida.

A avaliação do paciente com DPOC por meio da espirometria é suficiente para nos dar uma idéia global da qualidade de vida deste paciente? Não, pois já está demonstrado que a correlação dos índices espirométricos com vários fatores que alteram a qualidade de vida desses pacientes, tais como sensação de dispnéia, tolerância ao exercício, quantidade de expectoração, frequência de tosse, fadiga, ansiedade e depressão, é pequena ou quase nula. Como devemos, então, avaliar a qualidade de vida em pacientes com DPOC? A avaliação da QV é feita por meio da aplicação de questionários que produzem uma expressão numérica que será utilizada para calcular o impacto da doença no paciente e para avaliar comparativamente os resultados obtidos após uma determinada terapêutica. Há atualmente considerável evidência mostrando que os questionários de qualidade de vida fornecem estimativas válidas dos distúrbios das atividades diárias e do bem-estar.

Medidas feitas com questionários adequadamente desenvolvidos e validados não são diferentes de qualquer outra medida em Medicina, como, por exemplo, valores normalizados de espirometria. A avaliação da QV possibilita, assim, a comparação de diferentes tipos de tratamento da mesma doença, permitindo, ainda, recomendar um tratamento específico quando diferentes tratamentos mostram os mesmo efeitos na morbidade e mortalidade.

Classificação dos questionários de qualidade de vida

Os questionários de qualidade de vida podem ser classificados quanto à abordagem utilizada e quanto à doença avaliada.

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À ABORDAGEM UTILIZADA

Quanto à abordagem utilizada, temos dois tipos básicos de questionários. O primeiro usa uma pergunta global única, por exemplo: “Quanto a sua doença pulmonar o afeta em suas atividades diárias?” Esta abordagem é chamada de holística. As respostas a este tipo de pergunta podem ser quantificadas usando-se, por exemplo, uma escala de zero a cinco, com rótulos que variam de “nada” a “muito”. O outro tipo de abordagem é chamada de “decomposta”, visto que a área de interesse é fracionada em várias alterações específicas. Por exemplo, a seção relacionada com a atividade diária, em um questionário de abordagem decomposta, também chamado de questionário decomposto, conterá vários itens que perguntam sobre diferentes tipos de atividade e sobre diferentes maneiras por meio das quais estas podem estar alteradas. Em questionários deste tipo, a alteração global da atividade física é medida pela reunião das respostas às perguntas individuais. A abordagem “holística” é rápida, fácil de aplicar e quantificada em escala. Os questionários decompostos são mais longos e de uso mais complexo. É claro que seria mais vantajoso se um questionário simples demonstrasse ser tão sensível e confiável quanto um questionário complexo. O que ocorre, porém, é que aparentemente todas as perguntas holísticas podem subestimar o impacto das doenças das vias aéreas na saúde percebida pelo paciente, a despeito da maneira como são realizadas. Os questionários complexos são, pois, necessários para estimativas sensíveis e confiáveis.

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DOENÇA AVALIADA

Os questionários de qualidade de vida podem ser divididos ainda em questionários gerais e questionários específicos para a doença. Os questionários gerais permitem comparações entre populações com doenças diferentes, sendo que os questionários específicos foram desenvolvidos para uma alta sensibilidade dentro de uma condição clínica limitada e especificada. Questionários específicos para DPOC foram desenvolvidos a partir de dados recolhi-

dos de populações de pacientes com esta doença. Os principais questionários “específicos para a doença” relacionados com as doenças de vias aéreas são o Questionário Respiratório Crônico (QRC) e o Questionário de Doenças Respiratórias do Hospital St. George (SGRQ).

O Questionário Respiratório Crônico foi o primeiro questionário “específico para a doença desenvolvido para a DPOC, por Guyatt e colaboradores. Ele tem três componentes padronizados cobrindo emoção, fadiga e domínio sobre a doença. Este questionário é de alta especificidade, mas fornece resultados numéricos difíceis de comparar estatisticamente entre indivíduos. O QRC não é, pois, pelos motivos já expostos, adequado para definir uma população ou fazer comparações dentro dela.

O Questionário do St. George foi desenvolvido pelo grupo do Prof. Paul Jones para permitir comparações diretas de ganho de saúde a obter com diferentes tipos de terapêutica, tanto na asma quanto na DPOC. Foi desenvolvido de maneira a ser utilizado em estudos de longa duração e é completamente padronizado. O questionário tem três componentes: sintomas, cobrindo o desconforto devido a sintomas respiratórios; atividade, avaliando alterações da atividade física; e impactos, avaliando o impacto global na vida diária e no bem-estar do paciente. Um escore total também é calculado e varia de zero, representando saúde total, a cem, que corresponde ao pior estado possível. Demonstrou-se que este questionário pode identificar mudanças na saúde num período de aproximadamente um ano e agrupar mudanças em vários aspectos diferentes da doença. O questionário tem pesos específicos e estes pesos parecem ser válidos para ambos os sexos, uma larga faixa de idade e uma extensa variação de gravidade de doença. O SGRQ apresenta ainda boa reprodutibilidade, tornando-o adequado para estudos comparativos, de longa duração, relacionados com o efeito das doenças das vias aéreas nas atividades diárias e no bem-estar dos pacientes. Já existe uma versão oficial do SGRQ em português autorizada pelo Prof. Paul Jones e validada no Brasil.

Temos de ponderar que nenhum dos questionários utilizados atualmente é recomendado na prática diária, mas que a avaliação da QV deve, obrigatoriamente, ser considerada em todos os trabalhos clínicos envolvendo pacientes com DPOC, sendo um ponto crucial a levar em conta na elaboração de estratégias terapêuticas e na avaliação dos resultados das mesmas. No momento, pelos motivos já expostos, recomendamos o uso do SGRQ.

16. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Considerações iniciais

Têm-se descrito perda de peso, valores de peso do corpo abaixo do ideal e alterações dos indicadores bioquími-

cos utilizados como índices do estado nutricional em pacientes com DPOC durante os períodos de estabilidade e de exacerbação da doença. A desnutrição afeta a sobrevivência, a capacidade muscular aeróbia e a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC clinicamente estáveis.

A prevalência de desnutrição em pacientes com DPOC é variável, dependendo da população estudada e do indicador utilizado para avaliar o estado nutricional. Na literatura há relatos de valores de aproximadamente 20% em pacientes clinicamente estáveis e de 50% em pacientes hospitalizados. Estudos retrospectivos mostram que a redução nos valores do peso ideal e no índice de massa corpórea são indicadores de prognóstico pior, independentemente da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo. Uma publicação recente trouxe evidências adicionais neste sentido e também mostrou que o efeito negativo do baixo peso na sobrevivência dos pacientes com DPOC pode ser revertido pela utilização de terapia nutricional adequada, pelo menos em alguns pacientes.

Fisiopatologia

Várias etiologias têm sido propostas para a deficiência nutricional observada em pacientes com DPOC, embora os mecanismos envolvidos não estejam completamente esclarecidos. Desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético, devido à diminuição da ingestão ou aumento do gasto energético, parece ocorrer na maioria dos casos. Alguns estudos mostraram que durante períodos de estabilidade da doença a ingestão energética está normal ou até aumentada em relação aos valores recomendados. Dados da literatura mostram que pacientes com DPOC desnutridos apresentam valores de gasto energético basal (GEB) maiores que os valores previstos quando comparados com pacientes com DPOC sem evidências de desnutrição e indivíduos normais. Portanto, pacientes com DPOC revelam adaptação inadequada à perda de peso, uma vez que não apresentam diminuição da demanda energética normalmente associada à desnutrição. Atribui-se o GEB elevado observado nestes pacientes ao aumento do trabalho ventilatório, à produção aumentada de mediadores inflamatórios e à influência das medicações. Relatam-se efeitos estimulantes das medicações broncodilatadores, tais como β_2 -estimulantes e teofilina, no GEB e gasto energético diário (GED). Além disso, estudos recentes evidenciaram que os pacientes com DPOC apresentam valores de GED mais elevados que controles normais, sugerindo aumento do gasto energético para atividades. Entretanto, não há evidências suficientes de que o hipermetabolismo seja a única explicação para a perda de peso nestes pacientes. Em primeiro lugar, nem todos os pacientes que perdem peso são hipermetabólicos e, além disso, o hipermetabolismo verificado poderia ser facilmente contrabalançado se os pacientes aumentassem a ingestão calórica.

Ainda não se sabe se a perda de peso ocorre de forma gradual nos períodos de estabilidade da doença, ou de forma abrupta durante os períodos de exacerbação da doença. De qualquer maneira, os períodos de exacerbação representam uma ameaça adicional ao estado nutricional desses pacientes. De fato, um estudo recente mostrou que durante esses períodos os pacientes apresentaram balanço negativo de nitrogênio apesar da ingestão energética e protéica elevada. Além disso, outro estudo revelou que durante os períodos de exacerbação os pacientes apresentaram diminuição da ingestão e aumento do GEB com conseqüente balanço energético negativo.

Em resumo, os mecanismos da perda de peso não estão completamente esclarecidos, porém os dados disponíveis até o momento sugerem que a etiologia seja multifatorial, incluindo hipermetabolismo, presença de mediadores inflamatórios e alterações produzidas pelo tratamento e a exacerbação da doença.

Suplementação alimentar

Há dois grupos de pacientes com DPOC que podem ser beneficiados com o suporte nutricional: 1) pacientes desnutridos ou que estão perdendo peso e 2) pacientes apresentando exacerbação da doença. A avaliação nutricional ajuda a identificar esses dois grupos de pacientes. Podem-se utilizar medidas antropométricas e de impedância bioelétrica para avaliar a composição do corpo. A perda de peso de até 10% em seis meses é classificada como significativa e é considerada grave. O peso do corpo pode também ser expresso como percentagem do ideal, de acordo com tabelas padrão, e valores menores que 90% estão associados com maior mortalidade. Valores de índice de massa corpórea (IMC) expresso pela relação peso/estatura² menores que 18,5 são também considerados indicadores de risco nutricional.

A duração do suporte nutricional é variável na literatura. Os estudos mostram que, embora suplementação alimentar por curtos períodos de tempo (2-4 semanas) resulte em pequeno ganho de peso, apenas programas de longo prazo (três meses) se associam com ganho de peso significativo e com melhora dos escores de dispnéia e qualidade de vida. Durante a suplementação alimentar em pacientes com DPOC é muito importante adequar a ingestão à demanda. A oferta de calorias superior às necessidades do paciente, na forma de carboidrato, gordura ou ambas, resulta em lipogênese e, conseqüentemente, está associada com aumento do quociente respiratório, devido ao aumento da produção de CO₂. Indivíduos normais aumentam a ventilação e evitam a hipercapnia, mas pacientes com DPOC não são capazes de aumentar a ventilação adequadamente, o que pode resultar, pelo menos em teoria, em insuficiência respiratória hipercápnica e dificuldade de desmame da ventilação mecânica. Portanto, para

evitar que a necessidade calórica seja subestimada nos pacientes hipermetabólicos, ou seja, que se ofereça excesso de calorias, o GEB deve ser estimado ou medido diretamente. Alguns estudos sugerem que uma ingestão calórica ajustada para 1,7 vez o GEB estaria associada com ganho de peso e melhoraria a força muscular respiratória e periférica. Quando o GEB não é medido, podem-se utilizar valores de 35 a 40kcal/kg/dia para estimar as necessidades energéticas diárias. Um modo simples de completar as necessidades energéticas diárias seria acrescentar à ingestão normal um suplemento diário de bebida com alto valor energético (200ml = 430kcal). A necessidade de proteína é igual à utilizada para outros pacientes, aproximadamente 20% do total da energia fornecida, ou 1-2g/kg/dia.

A mistura ideal de substrato para pacientes com DPOC não está definida. Dietas com alto teor de lipídios têm sido recomendadas porque, sob condições ideais, sua utilização produz menos CO₂ por O₂ consumido que carboidrato. Entretanto, quando a oferta energética é adequada, o benefício da oferta de calorias não protéicas, com relação de carboidrato/lipídio diferente da tradicional, permanece incerto. Em pacientes com DPOC clinicamente estáveis, a administração por longo prazo de dietas com alto valor energético (~2 x GEB), com aproximadamente 55% de carboidratos, não resultou em alterações no GEB, no escore de dispnéia ou nos valores de CO₂ no sangue.

O uso de agentes anabolizantes tem sido sugerido para os pacientes com DPOC desnutridos, com a finalidade de promover o aumento da massa magra corpórea. Estudos randomizados em pacientes utilizando esteróides anabolizantes durante períodos de três a 27 semanas mostraram aumento da massa magra. Entretanto, não se observaram alterações na tolerância ao exercício nos escores de dispnéia e a melhora da força muscular respiratória não foi consistente. Apesar de não se terem constatado efeitos colaterais nestes trabalhos, a literatura descreve como efeitos adversos destas medicações sinais de retenção hídrica, artralgia difusa, intolerância à glicose, hipertensão, doenças cardiovasculares, malignidades e aumento do GEB. Portanto, no momento, o uso dos agentes anabolizantes deve ser restrito a trabalhos de pesquisa.

A orientação nutricional deve sempre incluir o aconselhamento dietético e a sua adequação ao poder aquisitivo do paciente. Somente quando a ingestão oral for insuficiente é que os suplementos podem ser necessários. Para complementar a ingestão dietética normal, o suplemento pode ser administrado no início da noite, após o paciente ter ingerido todas as calorias da dieta habitual. O uso de alimentação enteral ou parenteral deve ser reservado para os pacientes que não conseguem ingerir a quantidade adequada de energia por via oral. De fato, intervenções mais agressivas, tais como a nutrição enteral noturna, podem

levar preferencialmente à expansão da massa de gordura sem melhora das funções fisiológicas.

Em conclusão, para os pacientes com DPOC, o suporte nutricional deve ser instituído nos grupos de risco específicos. Sempre que possível, a suplementação deve ser por via oral, com a quantidade ideal de macro e micronutrientes. Os objetivos são conseguir ganho de peso, preferencialmente como massa muscular, melhorar a função pulmonar e dos músculos respiratórios, a capacidade de exercício e a qualidade de vida.

17. AVALIAÇÃO DO SONO

Há referência na literatura sobre aumento na prevalência de insônia, dificuldade para iniciar ou manter o sono e de sonolência diurna excessiva em pacientes com bronquite crônica e enfisema pulmonar. Estas manifestações provavelmente ocorrem por fragmentação do sono, como demonstram vários autores, devido principalmente aos sintomas respiratórios noturnos, como tosse e dispnéia. Drogas como metilxantinas e β_2 -adrenérgicos e mesmo corticosteróides têm sido relacionadas à insônia em pacientes com DPOC. O clínico deve analisar a relação custo-eficácia da utilização destes fármacos, que aliviam as queixas noturnas acima citadas, mas podem levar à alteração da qualidade do sono.

Em relação ao álcool ingerido no período vespertino ou drogas como hipnóticos e tranqüilizantes, os mesmos devem ser evitados, pelos riscos de relaxamento da musculatura da faringe e agravamento do quadro de hipoventilação e hipoxemia. Podem mesmo levar à apnéia obstrutiva do sono, principalmente em pacientes “roncadores” ou com síndrome da resistência das vias aéreas superiores.

Quando a hipersonolência diurna for sintoma marcante, especificamente num paciente com história de ronco interrompido por pausas (observado por familiares), há suspeita de síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO) associada à DPOC. Outros sinais sugestivos da associação DPOC e SASO (síndrome mista) são: obesidade, policitemia, às vezes desproporcional à hipoxemia diurna, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita. Nestas condições é indicado um exame polissonográfico para avaliação de eventos respiratórios noturnos (apnéia e hipopnéia), episódios de dessaturação da oxiemoglobina, características da arquitetura do sono e, eventualmente, de outras anormalidades identificadas no EEG e na eletromiografia dos membros.

Em pacientes com DPOC hipoxêmicos durante o dia ($\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$), não há dúvidas para a indicação de oxigenoterapia contínua ou pelo menos noturna, uma vez que

estes pacientes certamente vão agravar sua hipoxemia durante a noite.

Entretanto, mesmo em pacientes com $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$, existe referência a um subgrupo que apresentou dessaturação significativa ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$), principalmente no sono REM, associada a hipoventilação e a alterações da ventilação/perfusão. Nestas condições deve-se indicar oxigenoterapia noturna. Para estes indivíduos há referências a aumento da pressão da artéria pulmonar associado aos episódios de redução da PaO_2 e a maior incidência de batimentos ectópicos ventriculares, que foram revertidos com a utilização de oxigênio.

Embora não se cogite da indicação de polissonografia clássica nesses pacientes com DPOC e $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$, podem-se empregar medidas mais simples como avaliação da oximetria de pulso durante o sono em casos com suspeita de dessaturação noturna baseada na análise clínico-funcional cardiorrespiratória, embora o valor previsivo desta última não seja grande.

Para pacientes com apnéia do sono, a medida terapêutica indicada no presente é pressão positiva contínua via nasal (CPAP nasal) ou ventilação com pressão positiva intermitente, associada ou não a oxigênio.

18. AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO

Deve ser indicada no diagnóstico diferencial das dispnéias num paciente com DPOC quando existe suspeita de doença pulmonar e cardíaca concomitante, visto que essas não são avaliadas satisfatoriamente nos testes específicos no repouso.

Além das alterações cardiorrespiratórias, outras condições devem ser consideradas como possivelmente responsáveis pela limitação do desempenho físico, sendo as mais comumente descritas o sedentarismo, a obesidade acentuada, doença músculo-esquelética, anemia e psicogênica ou simulação.

Atualmente, o teste de exercício não invasivo mais indicado para avaliação aeróbia é o teste com incrementos de carga, realizado na bicicleta ergométrica ou na esteira, sendo avaliadas, durante os incrementos de carga e no exercício máximo, variáveis metabólicas tais como consumo máximo de oxigênio e limiar anaeróbio, ventilatórias tais como ventilação no exercício máximo e sua relação com a ventilação voluntária máxima no repouso, equivalentes ventilatórios para O_2 e CO_2 ; trocas gasosas, como saturação de oxiemoglobina, gasometria arterial e relação VEM/VC; e cardiovasculares, como alterações de eletrocardiograma, da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca.

Unidade IV – Das novas abordagens terapêuticas

19. CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Em relação à terapêutica do paciente com DPOC, o item relativo à cessação do tabagismo deve ser um dos primeiros a ser abordado. Talvez um dos aspectos que mais tenha mudado nos últimos anos em relação ao tabagismo é a compreensão de que o fumo está associado à dependência farmacológica e comportamental. Não há mais dúvida de que a dependência da nicotina tem uma participação fundamental no consumo tabágico e que é o maior obstáculo para aqueles que estão tentando deixar de fumar.

Reconhece-se hoje que o cigarro tem por volta de 4.700 substâncias, mas só a nicotina é que vicia o fumante. É evidente que outros fatores contribuem para que o indivíduo fume, como o prazer e o hábito, mas eles têm um peso pequeno e são mais facilmente abordados.

O fumante pode ser orientado de modo individual ou participar de um grupo. De qualquer modo, em qualquer programa para deixar de fumar, a determinação do fumante e a sua força de vontade ainda continuam sendo os fatores mais importantes.

Os métodos empregados em qualquer dos dois modos de abordagem incluem tratamento medicamentoso, educação e aconselhamento sobre saúde, e adoção de métodos comportamentais.

Já está provado que o aconselhamento sistemático por parte do médico, em cada consulta, mesmo que por curto tempo, faz com que 2 a 3% dos fumantes deixem de fumar.

A educação em saúde consiste em esclarecer o indivíduo sobre os malefícios do tabagismo, especificamente sobre como ele age para desenvolver os sintomas e sinais da DPOC, e quais as vantagens que ele virá a ter deixando de fumar. É importante esclarecer aos fumantes não sintomáticos que a DPOC não é a única doença relacionada ao tabagismo, existindo outras 40, aproximadamente, compreendendo vários tumores malignos, doenças cardiovasculares, infecções e envelhecimento cutâneo precoce.

O tratamento farmacológico inclui a reposição de nicotina, uso de bloqueadores α -adrenérgicos e antidepressivos.

Recomenda-se a todos fumantes altamente dependentes de nicotina a reposição de nicotina, o que ocorre na maioria dos indivíduos que fumam pelo menos 20 cigarros ao dia, para evitar a síndrome de abstinência da nicotina. Os sintomas mais comuns da síndrome de abstinên-

cia são instabilidade, frustração ou raiva, ansiedade, dificuldade de concentração, impaciência e insônia. A nicotina pode ser repostada por vários modos, sendo que no nosso mercado pode-se prescrevê-la como goma de mascar ou adesivo transcutâneo. Cada goma de mascar contém 2mg de nicotina e tem a vantagem de gerar rápidas elevações de concentração de nicotina no sangue, de certo modo mimetizando o comportamento da nicotinemia do fumante. Por outro lado, ela tem as desvantagens de requerer uma técnica adequada de mascá-la, de aumentar a possibilidade de câncer na mucosa oral e de poder causar náuseas. A goma de nicotina costuma liberar 50% de sua concentração de nicotina na boca. Assim, 10 a 12 doses por dia fornecem em torno de 10mg de nicotina por dia, o equivalente a um terço da quantidade de 30 cigarros por dia. O adesivo transdérmico de nicotina também se tem mostrado como um bom modo de reposição de nicotina. Tem a vantagem de manter a nicotinemia constante durante o dia, mas tem a desvantagem de não mimetizar os “picos e vales” da nicotinemia que ocorre nos fumantes. As concentrações de nicotina no adesivo variam de 10 a 30mg e deve-se começar pela concentração mais alta, diminuindo progressivamente. O mais comum é usar cada concentração por um mês. Nos primeiros dias pode ocorrer erupção cutânea pruriginosa no local aplicado. Demonstrou-se que a reposição de nicotina aumenta substancialmente o sucesso em deixar o tabagismo, apesar de esses valores não passarem de 20%.

A despeito da constatação de que os fumantes correm maiores riscos de apresentar quadros depressivos que os não fumantes, os estudos iniciais com antidepressivos nos programas de cessação de tabagismo são conflitantes. Recentemente foi lançada no mercado uma droga antidepressiva, a bupropiona, que mostrou ser mais eficaz como adjuvante no tratamento dos fumantes do que os antidepressivos anteriormente testados. A bupropiona é um inibidor relativamente fraco da captação neuronal de noradrenalina, serotonina e dopamina e não inibe a monoaminoxidase. O seu mecanismo real não é totalmente conhecido; presume-se que sua ação seja mediadora dopaminérgica e noradrenérgica. A dose diária máxima recomendada é de 150mg, duas vezes ao dia. Deve-se começar com 150mg/dia enquanto o paciente ainda está fumando e talvez uma semana seja suficiente para alcançar um nível plasmático estável. O tratamento total deve durar de sete a 12 semanas, mas a duração deve basear-se nos riscos e benefícios individuais. A bupropiona deve ser evitada em pacientes com história de convulsão, de

alteração do comportamento do apetite ou que estejam tornando ou tenham tomado recentemente medicamentos inibidores da monoaminooxidase. Há trabalhos mostrando que a bupropiona isolada ou em associação com terapêutica de reposição de nicotina aumenta substancialmente o sucesso em deixar de fumar.

20. REABILITAÇÃO PULMONAR

Definição

Reabilitação pulmonar é um programa multiprofissional de cuidados a pacientes com alteração respiratória crônica que é individualmente delineado e modelado para otimizar o desempenho físico e social e a autonomia (ATS 1999).

Esta definição enfatiza a importância da integração do paciente ao seu ambiente por meio da máxima utilização do seu potencial atual nos aspectos clínico, mental, emocional, social e vocacional.

Recentemente, a reabilitação vem ganhando papel de destaque como atividade obrigatória nos pré e pós-operatórios das cirurgias de redução de volume pulmonar e transplante de pulmão.

Análise crítica

Recentemente Lacasse e col. publicaram uma metanálise com o objetivo de avaliar o efeito da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício e na qualidade de vida dos pacientes com DPOC. A reabilitação foi definida como treinamento por no mínimo quatro semanas, com ou sem programa educacional ou suporte psicológico, ou com ambos. Segundo os autores, os achados desta metanálise apóiam amplamente a reabilitação pulmonar como parte de programas de tratamento de pacientes com DPOC. Os autores concluíram também que a reabilitação pulmonar melhora a dispnéia e o auto-controle dos pacientes com DPOC, o que clinicamente é muito importante. Entretanto, o valor da reabilitação para a manutenção dos benefícios obtidos a curto prazo não ficou bem estabelecido. Há necessidade de estudos neste sentido. Quando se compara a reabilitação com o tratamento medicamentoso da DPOC, constata-se que a reabilitação é responsável por uma grande melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional dos pacientes.

Objetivos

São objetivos a alcançar com a reabilitação pulmonar:

- Redução dos dias de hospitalização.
- Melhora da qualidade de vida.
- Redução dos sintomas respiratórios.
- Melhora dos sintomas psicossociais.
- Aumento da tolerância e do desempenho no exercício.

- Retorno ao trabalho, para alguns pacientes.
- Aumento do conhecimento sobre sua doença e conduta.
- Aumento da sobrevida em alguns pacientes (os que utilizam oxigênio).

O programa de reabilitação

AValiação PREPARATÓRIA

Após uma avaliação inicial da função cardíaca por um teste ergométrico, o paciente inicia uma série de outras avaliações, tais como:

a) Oximetria durante as atividades da vida diária (AVD)

Solicita-se ao paciente que realize suas atividades cotidianas como pentear-se, escovar os dentes ou calçar e descalçar sapatos tendo um oxímetro conectado ao seu dedo; a finalidade é observar o grau de dessaturação nestas atividades, a fim de indicar ou não oxigenoterapia, assim como tem finalidade educacional, para que o próprio paciente observe a maneira como estas atividades são executadas e a dessaturação que elas provocam. Este estudo das AVD serve também como orientação de técnicas de conservação de energia.

b) Avaliação nutricional

A avaliação nutricional deve ser simples, medida pelo índice de massa corpórea (IMC), que é a relação do peso (P) dividido pela altura ao quadrado (A²). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a faixa de normalidade encontra-se entre 18 e 24,9kg/m². É importante o levantamento dos hábitos e gostos alimentares dos pacientes, assim como o inquérito alimentar de três dias. Convém, se possível, medir pregas cutâneas e a circunferência do braço, para avaliar a massa muscular.

c) Avaliação psicológica

A avaliação psicológica é capaz de indicar qual o grau de motivação que o paciente dedicará ao programa e o quanto a sua doença o incomoda psiquicamente, tornando-se um bloqueio às suas atividades e interferindo na sua qualidade de vida. Deve-se lembrar que uma alta percentagem destes pacientes é depressiva. No início e ao término do programa de reabilitação aplicam-se questionários de qualidade de vida, de depressão e de ansiedade. O único questionário de qualidade de vida para pacientes com doença pulmonar crônica validado no Brasil é o de Doenças Respiratórias Crônicas do Hospital Saint George (Paul Jones).

O PROGRAMA

Existem variações quanto aos programas utilizados. Podemos citar, como exemplo básico de programa de treinamento, um que tenha duração de três meses, três vezes por semana, baseado em treinamento de membros superiores e inferiores e programa educacional.

O treinamento de membros inferiores é realizado em cicloergômetro ou em esteira rolante. São aspectos importantes a observar:

- **Intensidade** do exercício, que habitualmente é definida ao nível do limiar anaeróbio, ou em 80% da carga máxima obtida em um teste incremental ou 80% da frequência cardíaca máxima obtida nesse mesmo teste.
- **Duração** do treinamento, que deve ser de 30 a 60 minutos de atividade aeróbia contínua ou descontínua. A duração depende da intensidade do esforço.
- **Frequência** do treinamento, de três a cinco dias por semana.

Não existe um consenso sobre o melhor modo de treinar os membros superiores. Alguns centros utilizam faixas elásticas, outros, bastões ou pesos. Uma técnica que recruta o maior número de músculos da cintura escapular é o exercício em diagonais. O exercício com membros superiores também deve ter uma duração de 30 minutos. Estuda-se no momento se exercícios específicos para as atividades da vida diária não trariam maior benefício ao paciente.

O programa educacional é de extrema importância. O paciente deve saber que doença tem e o porquê da sua dispnéia. Deve também compreender como utilizar os seus medicamentos, qual o valor dos exercícios e da reabilitação pulmonar e precisa aprender as técnicas de conservação de energia. Com este objetivo devem ser ministradas aulas uma vez por semana para os pacientes e suas famílias.

Estratégias durante as atividades da vida diária:

a) Respiração com lábios semicerrados (*pursed lip breathing*) – a respiração com lábios semicerrados consiste em uma inspiração nasal seguida de expiração pela boca, de modo lento, com os lábios não totalmente abertos. A respiração com lábios semicerrados é aprendida instintivamente pelos pacientes com DPOC quando estão dispnéicos. O paciente deve ser orientado a praticá-la sempre que realizar algum tipo de atividade mais extenuante, como andar depressa, subir escadas, etc.

b) Controle da respiração – controlar a respiração durante as atividades, para reduzir a dispnéia e a fadiga. Expirar durante a parte mais extenuante da atividade e usar a respiração labial e diafragmática. Ao subir escadas, por exemplo, o paciente deve expirar ao elevar a perna para vencer o degrau; a inspiração é realizada quando os pés estão em repouso.

c) Organização do espaço físico – organizar os itens mais frequentemente utilizados na vida diária em gavetas, armários e prateleiras situados entre o nível da cintura e dos ombros, facilitando a sua utilização e evitando esforços desnecessários.

d) Postura – evitar curvar-se e levantar objetos. O paciente deve ser orientado a empurrar, puxar e afastar. Ele deve permanecer sentado o máximo possível durante a realização das suas atividades, principalmente naquelas com maior gasto energético, como o banho. A posição sentada reduz o gasto de energia em torno de 25% em relação a estar de pé. Apoiar os cotovelos durante a realização de tarefas que tenham de sustentar o braço, como comer e barbear-se, também é outra medida importante para reduzir o gasto energético, assim como libera os músculos da cintura escapular da sua ação de sustentação dos membros superiores para a de ventilação.

21. CIRURGIA DE REDUÇÃO DO VOLUME PULMONAR

Considerações iniciais

Nos últimos 20 anos, os doentes com enfisema pulmonar foram classificados em dois grupos: os portadores de enfisema localizado e os de enfisema difuso.

A principal diferença entre os dois grupos é que os portadores de enfisema bolhoso apresentam o parênquima adjacente normal, enquanto que os outros, ainda que possam ter áreas menos afetadas, são portadores de uma enfermidade difusa.

É um erro freqüente a inclusão de casos de enfisema bolhoso na apresentação da experiência com cirurgia redutora de volume pulmonar, porque se analisam populações absolutamente diferentes do ponto de vista terapêutico e prognóstico.

A esse propósito, os portadores de enfisema bolhoso são candidatos a bulectomia, uma operação consagrada há décadas, com indicação precisa em pacientes sintomáticos, portadores de bolhas que ocupem mais de 30% de um hemitórax e que tenham mostrado tendência ao crescimento contínuo, em controles radiológicos seriados. Nestes casos a operação pode ser feita por toracotomia lateral com preservação muscular, usando-se sutura mecânica, protegida ou não por pericárdio bovino, ou por meio de videotoracoscopia, mediante instrumentos adequados para a sutura mecânica ou utilizando-se laser YAG de neodímio. O uso de laser tem sido desestimulado nos últimos tempos pela elevada incidência de complicações tardias, especialmente pneumotórax (18%).

Por outro lado, até recentemente os doentes com enfisema pulmonar difuso grave encontravam no tratamento clínico a única maneira de melhorar a dispnéia, aumentar a atividade física e melhorar a qualidade de vida dos portadores dessa doença.

A afirmação do transplante pulmonar como modalidade terapêutica efetiva, no final da década de 80, ampliou muito pouco o leque de alternativas para esta população, considerando-se o caráter elitista do transplante e a escassez de doadores.

Pressionado pela grande demanda de candidatos ao transplante e a limitada disponibilidade de doadores, Cooper retomou uma antiga idéia de Brantigan, da década de 50. Esse autor foi o primeiro a valorizar o papel da caixa torácica no ciclo respiratório fisiológico e a perceber que, se a parede torácica e o diafragma estivessem imobilizados, como ocorre na hiperinsuflação pulmonar, a troca de ar seria insuficiente, mesmo que os pulmões fossem normais. Partindo deste princípio, Brantigan propôs a redução de volume dos pulmões a partir da ressecção de áreas menos operantes, visando com isso recuperar a mobilidade da parede torácica e do diafragma, aumentar a retração elástica favorecendo a permeação das vias aéreas e, adicionalmente, aliviando a compressão de parênquima adjacente a áreas mais enfisematosas.

A proposta de Brantigan sofreu sérias críticas, especialmente daqueles que, sem entender bem a concepção, consideraram uma agressão à lógica a sugestão de retirar partes de um órgão cuja função estava tão seriamente afetada. Além disso, na prática, o procedimento associou-se a uma morbimortalidade considerada proibitiva.

Quase 40 anos depois, servindo-se de uma infra-estrutura hospitalar sofisticada e treinada no manejo de pacientes submetidos ao transplante por enfisema, Cooper retomou exitosamente as idéias de Brantigan.

A principal contribuição de Cooper consistiu em definir os critérios de seleção dos pacientes, a valorização da preparação pré-operatória por meio de uma reabilitação rigorosamente programada e do uso de sutura mecânica protegida com pericárdio bovino, visando minimizar a fuga de ar pelos drenos, que desde cedo se afigurou como a principal dificuldade cirúrgica no pós-operatório.

A operação consiste em ressecar de 20 a 30% do volume pulmonar de cada lado, à custa de áreas determinadas por métodos de imagem como as menos operantes.

Os resultados promissores apresentados por Cooper em 1994, em uma série inicial de 20 pacientes, e a rápida publicação de trabalhos com centenas de casos, desencadearam um interesse mundial por esta modalidade de tratamento cirúrgico para doentes selecionados.

Os resultados observados nos melhores centros mudaram rapidamente a perspectiva da cirurgia redutora: ela, que em 1995 ainda era referida como uma alternativa para os pacientes que não podiam receber transplante, passou a ser colocada como primeira opção. Para esta mudança de orientação contribuíram vários fatores: a observação de que a cirurgia redutora beneficia pelo menos 80% dos pacientes operados e que não invalida a indicação ulterior de transplante, e que, por não depender de doadores, está disponível para um número ilimitado de pacientes, desde que os critérios de indicação sejam rigorosamente preenchidos.

Preocupados com os custos de tratamento da verdadeira legião de pacientes potencialmente beneficiáveis por esta cirurgia, criaram-se estudos randomizados, dos quais o mais importante é o *National Emphysema Treatment Trial* (NETT), que estuda 4.700 pacientes divididos em dois grupos: um que se submete ao melhor tratamento clínico (incluindo reabilitação) e outro que faz o melhor tratamento + cirurgia redutora do volume pulmonar.

Este protocolo pretende comparar ganho funcional pulmonar, duração do benefício, custo/benefício, tempo de sobrevida, etc.

Enquanto as respostas definitivas não chegam, os consensos elaborados em função de experiência acumulada pretendem aumentar as chances de sucesso e reduzir os riscos da cirurgia redutora.

Bases fisiológicas

Acredita-se que as seguintes alterações fisiológicas funcionem como base para explicação da melhora funcional respiratória observada na cirurgia redutora de volume pulmonar:

a) Restauração da mecânica respiratória: Os pulmões enfisematosos estão hiperdistendidos e a mecânica da respiração não é eficiente. O diafragma completamente rebaixado no início da inspiração não pode produzir o movimento de pistão, prejudicando a entrada de ar nos pulmões. As áreas mais comprometidas e mais distendidas, quase sempre periféricas, comprimem as regiões menos doentes e operantes, as quais são usualmente as áreas mais centrais do parênquima pulmonar. A redução do volume pulmonar melhora a entrada de ar pelas pequenas vias aéreas e melhora a relação ventilação/perfusão nas áreas centrais menos doentes.

b) Redução do espaço morto e do volume residual: As áreas de pulmão ventiladas e não perfundidas causam retenção de CO₂ por aumento do espaço morto, e hipoxemia por aumento do ar residual. A redução do volume pulmonar parece interferir positivamente nestes parâmetros.

c) Melhora da função cardiovascular: A distensão dos pulmões prejudica o enchimento cardíaco e interfere no sistema circulatório. A redução do volume ajuda a melhorar o rendimento cardiovascular como um todo.

Indicações

As indicações da cirurgia de redução de volume pulmonar são as seguintes:

a) Paliativa – em doentes sem resposta ao tratamento clínico, com hiperinsuflação refratária ao tratamento clínico, com sintomas importantes, sem outras co-morbidades e motivados para o tratamento cirúrgico.

b) Ponte para o transplante – considerando que os resultados do transplante oscilam em torno de 50% em cin-

co anos, que os paraefeitos das drogas imunossupressoras são relevantes e que a relação entre receptores potenciais e doadores efetivos é muito desproporcional, a cirurgia redutora tem sido usada como ponte para o transplante, visando melhorar a qualidade de vida do candidato e protelar a indicação. Isso tem sido feito especialmente em pacientes com enfisema por deficiência de α_1 -antitripsina.

Candidatos ao programa de redução de volume pulmonar

Com o objetivo de verificar a ocorrência dos fatores de inclusão e de exclusão do programa, os pacientes devem ser submetidos a uma extensa avaliação clínica e laboratorial, com a finalidade de demonstrar aqueles que têm maiores riscos e maiores benefícios potenciais relacionados com o procedimento. Assim sendo, devemos destacar:

a) História clínica e exame físico completo:

- 1) radiografias do tórax em pósterio-anterior e perfil, e sob expiração forçada;
- 2) tomografia torácica computadorizada de alta resolução;
- 3) provas de função pulmonar completa, inclusive com gasometria arterial;
- 4) teste dos seis minutos;
- 5) difusão DCO;
- 6) ecocardiograma (com estimativa de pressão na artéria pulmonar);
- 7) ergometria quando houver suspeita de coronariopatia;
- 8) cintilografia miocárdica ou coronariografia, se ergometria sugestiva de isquemia;
- 9) avaliação nutricional;
- 10) avaliação psicológica.

Os pacientes candidatos ao programa são aqueles portadores de enfisema pulmonar difuso grave, com os seguintes critérios iniciais:

- idade menor do que 75 anos;
- não fumar há pelo menos seis meses;
- apresentar sintomas incapacitantes sem melhora com tratamento clínico, incluindo-se um período de reabilitação respiratória;
- VEF_1 entre 20 e 35% do previsto (0,5 a 1,2 litros);
- apresentar oxigênio-dependência total ou eventual;
- apresentar enfisema radiologicamente heterogêneo;
- boa motivação e disposição para participar do programa de reabilitação respiratória.

As séries clínicas e comunicações dos diversos centros que trabalham com programas de cirurgia de redução de volume pulmonar relacionam os seguintes critérios atuais

de exclusão de pacientes para o procedimento operatório:

- tabagismo persistente;
- bronquite crônica importante;
- doenças graves associadas;
- obesidade ou desnutrição;
- dependência de altas doses de corticosteróides: mais de 20mg/dia;
- cirurgia torácica prévia;
- cifoescoliose ou outra deformidade importante da caixa torácica;
- $VEF_1 < 20\%$ ou $> 35\%$;
- $PaCO_2 > 60\text{mmHg}^*$;
- menos de 200m no teste de seis minutos*;
- doença pulmonar homogênea na avaliação tomográfica;
- hipertensão pulmonar ($PMAP > 30\text{mmHg}$ ou sistólica $> 45\text{mmHg}$);
- disfunção grave de ventrículo esquerdo;
- impossibilidade para seguir o programa de reabilitação;

() $PaCO_2 > 45\text{mmHg}$ e teste dos seis minutos $< 200\text{m}$ associam-se a alta mortalidade cirúrgica (Szekely et al.; Chest 1997; 111:550-558).*

Para participar do programa, o hospital também deve estar qualificado e treinado para este atendimento especializado, contando com equipe multiprofissional, envolvendo cirurgia torácica, pneumologia, anestesia e clínica de tratamento de dor, fisioterapia e reabilitação, nutrição, psicologia médica, terapia intensiva e enfermagem.

Segundo protocolo aceito pelos centros com programa de redução volumétrica pulmonar, a seleção dos candidatos deve ser rigorosa, pois é fundamental para o sucesso da operação. O doente deve ser informado de que o enfisema não será curado, que a doença é progressiva, que a operação será paliativa e que os sintomas poderão reaparecer após alguns anos.

A importância da seleção dos candidatos à cirurgia é observada nos resultados demonstrados em diversas séries da literatura médica. De acordo com Lefrak, estudaram-se radiografias de tórax e provas de função pulmonar de 1.047 doentes num período de 12 meses. Destes, 442 foram aceitos para avaliação clínica, sendo que 290 deles foram considerados inicialmente aptos para a cirurgia proposta. Finalmente, só 189 doentes (18% dos 1.047 iniciais) foram aceitos definitivamente para a cirurgia.

O candidato ideal para a cirurgia redutora do volume pulmonar

Paciente enfisematoso puro, sem componente bronquítico importante, com hiperinsuflação grave e refratária ao tratamento clínico, com limitação funcional significativa (VEF_1 entre 20-35%), sem outras co-morbidades, que apre-

senta um enfisema radiologicamente heterogêneo, predominando em lobos superiores.

Técnica operatória

A técnica operatória é outro fator importante para o sucesso do programa. Os seguintes pontos devem ser cuidadosamente observados:

1) COM RELAÇÃO À ANESTESIA:

Os seguintes aspectos técnicos devem ser observados:

a) cateter epidural torácico alto colocado no pré-operatório imediato para uso inicial de bupivacaína e morfina, permitindo desta forma o uso de doses mínimas de drogas anestésicas;

b) anestesia geral e intubação traqueal com tubo de dupla luz, com manipulação absolutamente asséptica da via aérea (tubo estéril, sondas de aspiração descartáveis e uso de luvas estéreis e trocadas com frequência durante todo o procedimento);

c) regime ventilatório com volume corrente (VC) de 7-8ml/kg – e relação inspiração/expiração (I/E) de 1/3;

d) interrupção do uso de gases halogenados cerca de uma hora antes do final do procedimento para permitir a extubação precoce, ainda na sala de operação ou na recuperação anestésica;

e) durante a anestesia, se necessário, dar preferência sempre que possível à hipercapnia ao invés da hiperventilação com risco de hiperinsuflação.

2) COM RELAÇÃO À VIA DE ACESSO:

A escolha da via de acesso é decisão do cirurgião. Atualmente são utilizadas a esternotomia mediana, a toracotomia bilateral ou a videopleuroscopia, como procedimento menos invasivo.

a) *Esternotomia mediana*: Permite acesso bilateral simultâneo. Suas limitações principais são o tratamento inadequado de aderências pleurais não previstas no pré-operatório e as ressecções de segmentos em lobo inferior esquerdo. Possivelmente apresenta menor morbidade pós-operatória do que a toracotomia bilateral.

b) *Toracotomia bilateral anterior*: Permite acesso bilateral simultâneo. Há boa apresentação das estruturas intratorácicas. A morbidade pós-operatória nas toracotomias é, geralmente, maior que a observada nas esternotomias medianas. Pode ser feita com ou sem secção transversa do esterno (*clam shell*).

c) *Videopleuroscopia com operações pouco invasivas*: Permite acesso bilateral sequencial no mesmo ato operatório, através de incisões limitadas e com pequena agressão ao arcabouço osteomuscular. A morbidade operatória deveria teoricamente ser menos intensa que a verificada nas esternotomias e toracotomias, mas como a permanência de drenos pleurais é um importante fator de mor-

bidade e a persistência do escape de ar nas cirurgias de enfisema por videotoracosopia tem sido maior que nas técnicas abertas, essa diferença de morbidade tem sido inexpressiva.

Por outro lado, a cirurgia redutora com videotoracosopia usa um número maior de cargas de sutura mecânica, o que encarece muito o procedimento. De qualquer maneira, a cirurgia toracoscópica videoassistida é a mais recente e promissora alternativa de abordagem às estruturas intratorácicas.

3) COM RELAÇÃO À REDUÇÃO DO VOLUME PULMONAR

O pulmão mais comprometido deve ser tratado em primeiro lugar. Os tempos e princípios operatórios devem ser respeitados nos dois hemitórax:

a) Ressecção não anatômica de 20 a 30% de parênquima pulmonar periférico não operante. Estas áreas não operantes são definidas previamente por tomografia computadorizada de alta resolução, cintilografia perfusional e arteriografia pulmonar. Mais modernamente, a tomografia helicoidal tem permitido um desenho preciso das áreas mais enfisematosas, dispensando inclusive a cintilografia perfusional.

b) No intra-operatório:

b.1 – As áreas mais comprometidas não desinsuflam após cinco a 10 minutos de *não ventilação*. Isto pode ser verificado pela desconexão da cânula de intubação de dupla luz do pulmão que está sendo operado. Realizam-se então as ressecções pulmonares, utilizando-se grampeadores mecânicos protegidos com pericárdio bovino para as suturas. A linha de ressecção deve seguir a configuração anatômica do pulmão, para evitar trações da linha de sutura mecânica com desgarramento do parênquima e persistente escape de ar.

b.2 – Liberação dos ligamentos pulmonares inferiores: devem ser feitos para facilitar a acomodação do pulmão operado na cavidade pleural.

b.3 – Teste de aerostasia das suturas. Caso haja perda aérea, pode-se utilizar novamente a sutura mecânica, associada com cola biológica. Um hematoma provocado pela injeção de 10-20ml de sangue do próprio paciente por baixo da linha de sutura pode determinar uma redução substancial da fuga aérea.

b.4 – Descolamento da pleura parietal apical – tenda pleural – com o objetivo de reduzir o espaço pleural pós-operatório e diminuir a perda aérea no pós-operatório.

b.5 – Colocação de dois drenos torácicos (34 e 36 FR, anterior e posterior, respectivamente) em cada hemitórax. Ambos os drenos devem ter suas extremidades superiores colocadas no ápice da cavidade. Considerando-se que mais da metade dos pacientes permanecerá com drenos por sete dias ou mais, recomenda-se que estes sejam inseridos por incisões justas na pele e ancorados por fios

de linho ou seda profundamente colocados, para evitar entradas falsas de ar, deslocamentos indevidos ou quedas acidentais dos drenos pleurais.

b.6 – Fechamento das pleuras mediastinais o mais completamente possível (apenas nas esternotomias medianas).

b.7 – Fechamento da parede torácica.

b.8 – Extubação traqueal na sala de operação ou na recuperação anestésica.

CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

A atenção aos doentes no período pós-operatório é muito importante para sucesso do programa. Os seguintes pontos devem ser observados:

- Pós-operatório em Centro de Terapia Intensiva (CTI), com analgesia contínua com bupivocaína ou morfina peridural. O uso de morfina implica atonia vesical com son-dagens de alívio e constipação intestinal. O risco de complicações graves decorrentes de perfuração de cólon (vários casos relatados na literatura) pode ser evitado com a inclusão de lavagem intestinal na rotina do pré-operatório. A regra básica é que os pacientes não podem sentir dor no pós-operatório; recomenda-se que a analgesia seja monitorizada pelo paciente.

- Oxigenoterapia liberal no pós-operatório imediato, sob máscara ou cateter, para manutenção de saturação arterial acima de 90%. O uso de O₂ deve ser descontinuado progressivamente.

- Manutenção dos medicamentos nas doses utilizadas no pré-operatório, como broncodilatadores inalados e por via oral/parenteral, corticosteróides (apenas doses de manutenção) e antibióticos.

- Cuidados com a reposição hídrica, considerando-se que esses pacientes são susceptíveis a congestão por qualquer sobrecarga hídrica.

- Monitorização bacteriológica diária da secreção traqueal (escarro) para eventuais mudanças de antibioticoterapia.

- Não realizar a aspiração pleural contínua, exceto quando houver espaço pleural residual na radiografia de tórax. A simples presença de fuga de ar não é critério para instalação de aspiração contínua, porque, se o pulmão se mantiver expandido, a aspiração terá efeito nocivo na medida em que mantém o fluxo de ar através da fístula alveolar ou bronquiolar, dificultando a sua cicatrização. Quando necessária, a aspiração pleural não deve exceder 10cm de H₂O.

- Iniciar fisioterapia respiratória imediatamente após o paciente acordar da anestesia. Esta inclui: mobilização precoce, drenagem postural, mudanças de decúbito, tosse induzida, nebulizações com broncodilatadores e mucolíticos e expansão pulmonar. Se possível, o paciente deve andar em esteira rolante, ainda no CTI, já no 1º dia de pós-operatório.

- Manutenção do programa de reabilitação, inclusive no pós-operatório tardio.

Resultados

A experiência já acumulada com a cirurgia redutora do volume pulmonar e as observações iniciais do *National Emphysema Treatment Trial* (NETT) (Russi, 1999) permitem as seguintes observações:

- O ganho funcional observado com a cirurgia redutora e a melhora na sensação de dispnéia dos pacientes operados são indiscutíveis e superiores aos obtidos por um programa efetivo de reabilitação pulmonar e/ou ao efeito placebo do tratamento.

- As alterações observadas na PaO₂ são irrelevantes.

- Depois de dois-três anos de pós-operatório recomeçam as perdas funcionais decorrentes da evolução do enfisema.

- Os resultados são superiores nos pacientes portadores de enfisema difuso mas heterogêneo e predominante em lobos superiores.

- As provas de função pulmonar, valor preditivo de morbidade e mortalidade e as morfometria (especialmente a ilustrada por TC de alta resolução) têm valor preditivo para resultados funcionais.

- A presença de broncopatia associada é a principal contra-indicação.

- Os portadores de enfisema difuso com áreas bolhosas têm maior morbidade e ganhos funcionais menos previsíveis.

- A melhora sintomática dos pacientes portadores de enfisema por deficiência de α_1 -antitripsina não se relaciona linearmente com a espirometria pós-operatória.

- Os resultados apontam na direção de que a cirurgia deve ser bilateral e simultânea. Em cirurgias unilaterais, o benefício funcional obtido pode ser insuficiente para compensar as perdas imediatas resultantes do trauma cirúrgico. Além disso, pode ocorrer hiperinsuflação tardia do pulmão contralateral com compressão do pulmão operado. Pacientes com toracotomias prévias, pleurodese ou doença unilateral predominante podem beneficiar-se do procedimento unilateral.

Considerações finais

CUSTO

Levando-se em consideração apenas o uso do instrumental descartável, o emprego de um grampeador mecânico de 90mm, 10 cargas extras, quatro membranas de pericárdio bovino e três tubos de cola biológica, o custo estimado é de US\$ 7.000. Estes cálculos referem-se à abordagem por esternotomia mediana.

CONCLUSÕES ATÉ O MOMENTO

1) Há melhora da qualidade de vida dos doentes submetidos à cirurgia de redução de volume pulmonar.

2) A melhora clínica e funcional é alcançada por 70 a 80% dos doentes, em cerca de três a seis meses de pós-operatório.

3) A recuperação funcional inicial é de aproximadamente 70% dos valores medidos no pré-operatório.

4) A melhora clínica se mantém por um a dois anos de pós-operatório e quase 50% dos doentes permanecem estáveis ao longo dos dois primeiros anos após a cirurgia. Até o momento, a duração do efeito é incerta para períodos mais longos.

5) Ocorre diminuição da necessidade do uso de O₂ em repouso e em exercício. Em torno do sexto mês, 75% dos doentes operados que faziam uso contínuo não mais necessitam usar oxigênio. Os restantes 25% reduzem sua necessidade de O₂.

6) Doentes nos quais os campos superiores são os mais comprometidos são aqueles que melhores resultados apresentam após a cirurgia.

7) As séries apresentadas mostram que a melhora funcional obtida com acesso operatório por videopleuroscopia e operação pouco invasiva bilateral simultânea é equivalente à obtida por esternotomia, com a vantagem da abordagem menos invasiva.

22. TRANSPLANTE PULMONAR

O transplante de pulmão retomado na era pós-ciclosporina foi considerado inicialmente como obrigatoriamente bilateral em enfisema porque se imaginava que no transplante unilateral haveria desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão, além da tendência à hiperexpansão do pulmão nativo. Iniciada a experiência com transplante unilateral na França, verificou-se que em algum grau essas coisas ocorriam, mas que eram irrelevantes para o desempenho do órgão transplantado.

Atualmente, a enfermidade obstrutiva crônica, incluídos aqui os deficientes de α_1 -antitripsina, representam cerca de 50% dos transplantes de pulmão, a maioria dos quais unilateral.

Indicações

Do já exposto sobre a cirurgia redutora conclui-se que na DPOC o transplante pulmonar deve ser reservado aos pacientes que apresentem alguma contra-indicação à cirurgia redutora do volume pulmonar, ou que, tendo sido a ela submetidos, retornem progressivamente à condição de invalidismo funcional por progressão da doença e que, decididamente, preencham os critérios inflexíveis de indicação de transplante pulmonar em geral.

O transplante pulmonar pode ser unilateral ou bilateral, dependendo da condição da doença. Assim sendo, teríamos as seguintes indicações:

A) TRANSPLANTE UNILATERAL

- Enfisema puro
- Enfisema pulmonar em pacientes com mais de 50 anos de idade

B) TRANSPLANTE BILATERAL

- DPOC infectada
- Enfisema em pacientes jovens (< 50 anos)

Indicação

Paciente portador de enfisema com severa limitação funcional ($VEF_1 < 20\%$), sem alternativas terapêuticas clínicas ou cirúrgicas, sem co-morbidades, com menos de 65 anos de idade, com boa condição psicossocial e familiar e boa motivação para viver.

Contra-indicações

- Infecção extrapulmonar ativa.
- Neoplasia tratada há menos de cinco anos.
- Doença coronariana significativa ou disfunção ventricular esquerda.
- Disfunção irreversível em órgão vital (especialmente rim, fígado e SNC).
- Tabagismo ativo.
- Uso de altas doses de corticóide (> 20mg/dia).
- Problemas psicossociais.
- Alcoolismo.
- História de não-aderência a tratamentos médicos.
- Analfabetismo.
- Ausência de adequada estrutura social e familiar de apoio.

Perguntas iniciais

O encaminhamento precoce e extemporâneo de um paciente pode implicar perda de tempo e irreparáveis frustrações. Por isso, as seguintes perguntas iniciais são importantes na avaliação de um potencial candidato:

- a. Tem menos de 65 anos?
- b. Já parou de fumar?
- c. Tem coração normal?
- d. Tem condições econômicas mínimas para se transferir para as proximidades do centro de transplante ou eventualmente custear um transporte rápido quando surgir um doador?
- e. Vive em condições ambientais que não coloquem em risco sua sobrevivência como imunodeprimido (habitação, saneamento, etc.)?
- f. Tem uma estrutura familiar de apoio que o ampare para o resto da vida?
- g. Tem condições econômicas mínimas para, por exemplo, voltar rapidamente ao centro de transplante, se surgir alguma complicação inesperada?

A resposta prévia é favorável a estas perguntas deve preceder a cogitação do transplante, evitando-se o dano irreparável de uma expectativa frustrada.

Estratégia terapêutica:

1. QUAIS SÃO OS ELEMENTOS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS E FUNCIONAIS NA ESCOLHA ENTRE CIRURGIA REDUTORA E TRANSPLANTE EM ENFISEMA GRAVE?

Transplante

Idade até 65 anos
Doença homogênea
Broncopatia associada
Espessamento pleural, cirurgia prévia
Hipertensão pulmonar
Retenção de CO_2
 $\text{VEF}_1 < 20\%$
DCO abaixo de 20%

Cirurgia redutora

Idade até 75 anos
Doença heterogênea
Enfisema puro
Pleura livre
 $\text{PMAP} < 35\text{mmHg}$
 $\text{PaCO}_2 < 50\text{-}55\text{mmHg}$
 $\text{VEF}_1: 20\text{-}35\%$
 $\text{DCO} > 25\%$

2. EM QUE MOMENTO INCLUIR UM PACIENTE EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE PULMONAR?

Esta é uma questão difícil e ainda sujeita a algumas controvérsias. A sobrevida no primeiro ano após o transplante pulmonar, segundo o “Registro Internacional de Saint Louis”, é de 74% para receptores com DPOC. Por esta razão, para que possamos indicar transplante pulmonar, a probabilidade de o paciente estar vivo no próximo ano deverá ser menor que a probabilidade de estar vivo no primeiro ano após o transplante. Tem-se proposto uma expectativa de vida menor que 18 meses para incluir o paciente em lista de espera. No entanto, não é fácil estabelecer critérios que determinem este período em cada doença e às vezes o paciente é submetido precocemente às angústias do processo de seleção. Por outro lado, os portadores de doença muito avançada, desnutrição grave sem possibilidade de reversão ou doenças sistêmicas com comprometimento de órgãos-alvo não devem ser submetidos à enorme carga de ansiedade, com poucas chances de bons resultados no pós-operatório. Os melhores indicadores de prognóstico na DPOC são a idade e o VEF_1 após broncodilatador. Pacientes enfisematosos que numa avaliação inicial apresentem VEF_1 inferior a 30% pós-broncodilatador terão uma sobrevida média de dois anos, enquanto que um VEF_1 entre 30 e 42% eleva esta sobrevida para cerca de cinco anos. Ao manejarmos um paciente com menos de 20% de VEF_1 , devemos ter presente uma expectativa de vida menor que 18 meses.

3. QUAIS OS CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DO TRANSPLANTE PULMONAR?

São os seguintes os critérios modificados de Trulock para incluir pacientes em lista de espera:

- Previsão de $\text{VEF}_1 < 20\%$ pós-broncodilatador.

- Hipoxemia de repouso ($\text{PaO}_2 < 55\text{-}60\text{mmHg}$).
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$).
- Hipertensão pulmonar secundária importante ($\text{PMAP} > 35\text{mmHg}$ ou pressão sistólica da artéria pulmonar $> 45\text{mmHg}$).
- Declínio importante do VEF_1 .
- Internações freqüentes sugerindo perda de controle da doença.

4) QUAIS SÃO AS CONTRA-INDICAÇÕES ABSOLUTAS E RELATIVAS MAIS IMPORTANTES AO TRANSPLANTE?

Absolutas

- Disfunção de órgãos-alvo, especialmente rim e fígado, que serão agredidos pelas drogas imunossupressoras.
- Infecção por HIV.
- Positividade para antígeno da hepatite B.
- Hepatite C com dano hepático comprovado anatomopatologicamente.
- Coronariopatia intratável com angioplastia.

Relativas

- Dependência de corticóide. A necessidade de doses maiores que 20mg/dia não é freqüente, pelo menos a partir do momento em que se admite a falência do tratamento clínico e se cogita o transplante.
- Osteoporose sintomática ou assintomática podem agravar-se com a manutenção da corticoterapia. A densitometria deve fazer parte da avaliação dos pacientes em uso crônico de corticóide.
- Ventilação mecânica. Ainda que muitos casos tenham sido exitosamente transplantados sob ventilação mecânica, o risco de infecção a partir de colonização com germes hospitalares é maior.

5) COMO SE SELECIONA O LADO PARA O TRANSPLANTE UNILATERAL?

A tendência óbvia é transplantar o pulmão mais comprometido. Esta seleção é feita pela cintilografia perfusional. Quando a enfermidade é simétrica, prefere-se transplantar o pulmão direito, por duas razões principais:

- a. É o maior dos dois pulmões.
- b. Se ocorrer hiperinsuflação do pulmão nativo, é preferível que este pulmão esteja à esquerda, onde haverá maior facilidade de acomodação espacial, pela descida mais fácil do hemidiafragma esquerdo.

Quando o lado escolhido por assimetria for o esquerdo, é importante excluir por meio de fibrobroncoscopia a existência de colapso expiratório traqueobrônquico, que, quando presente, costuma ser muito importante no brônquio principal esquerdo e que comprometeria a função do pulmão transplantado.

6) QUANDO SE INDICA TRANSPLANTE DUPLO EM ENFISEMA?

O paciente com broncopatia e infecções freqüentes (bronquiectasias, bronquite crônica grave) é encaminhado

para o transplante duplo, considerando-se a impraticabilidade de um transplante unilateral com um foco de infecção no pulmão nativo em paciente a partir de então permanentemente imunodeprimido.

Ainda que os resultados funcionais com o transplante unilateral sejam satisfatórios, têm-se observado, como era de esperar, ganhos mais expressivos e duradouros no transplante bilateral. Por esta razão prefere-se atualmente o transplante duplo em pacientes enfisematosos mais jovens (abaixo de 50 anos). Um dos problemas mais graves, a escassez de doadores e a frequência com que os doadores disponíveis têm algum problema em um dos pulmões (consolidação, trauma, etc.), limita muitíssimo a disponibilidade de pulmões para o transplante duplo.

Por outro lado, tem-se recomendado, por prudência, o transplante duplo nos portadores de enfisema bolhoso gigante, para evitar o risco de hiperinsuflação do pulmão nativo.

7) QUAIS OS PRINCIPAIS CUIDADOS A TOMAR NO TRANSPLANTE POR ENFISEMA?

O transplante por enfisema é, do ponto de vista técnico, o mais fácil de todos.

A cavidade pleural enorme, usualmente livre de aderências, a rara necessidade do uso de circulação extracorpórea e a boa tolerância hemodinâmica à pneumonectomia nestes pacientes facilitam sobremaneira o procedimento.

Durante a anestesia, manter volume inspiratório pequeno e o tempo de expiração longo para prevenir o risco de tamponamento cardíaco por hiperinsuflação pulmonar.

No pós-operatório, o desmame do ventilador deve ser o mais precoce possível.

É comum no pós-operatório alguma instabilidade hemodinâmica atribuível a hipotonia do ventrículo direito, habituado a trabalhar num regime de pressão elevada e que subitamente passa a conviver com pressão normal. Nesta situação, a prioridade é a manutenção do débito cardíaco para preservar a função renal, mesmo que isto signifique uma oferta de volume maior do que a desejável na prevenção do edema pulmonar. O uso de diuréticos e de digitálicos tem mostrado efeito terapêutico satisfatório.

8) QUAIS AS COMPLICAÇÕES MAIS FREQUENTES NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DO TRANSPLANTE PULMONAR?

Cerca de metade dos pacientes transplantados morre em cinco anos. Este índice, inferior ao observado pós-

transplante cardíaco, hepático e especialmente renal, deve-se a algumas peculiaridades relacionadas com a complexidade pós-operatória inicial, à condição de sentinela imunológica que faz do pulmão um órgão mais susceptível de rejeição, e a situação anatômica de único órgão transplantado que permanece em contato com o ambiente, favorecendo as infecções oportunistas.

A infecção por citomegalovírus (CVM) ocorre em mais de 50% dos transplantados de pulmão, chegando a 100% quando um receptor com sorologia negativa recebe um órgão de um doador com sorologia positiva. O aumento de morbidade com esta infecção viral é indiscutível, mas ainda é controverso se ela aumenta o risco de desenvolvimento ulterior de bronquiolite obliterante. A tendência atual é indicar profilaxia com ganciclovir em todos os pacientes, exceto naqueles poucos casos de sorologia duplamente negativa.

As infecções fúngicas também representam um risco adicional especialmente associadas a citomegalovírus. *Aspergillus fumigatus* e *Candida sp.* são os agentes mais frequentes.

O grande fantasma da evolução tardia do transplante de pulmão é a bronquiolite obliterante, que resulta de rejeição crônica e que acomete em algum grau mais de 70% dos transplantados de pulmão que ultrapassam três anos de evolução. Quando a síndrome se apresenta antes de 18 meses, a resposta terapêutica ao aumento da imunossupressão em geral é decepcionante, e a indicação de retransplante é muito discutível, considerando-se a escassez de doadores e a perspectiva sombria de nova bronquiolite no pulmão retransplantado.

9) QUAL A CHANCE DE SUCESSO DO TRANSPLANTE DE PULMÃO?

Os números do “Registro Internacional para o Transplante de Pulmão” mostram uma sobrevida de 68% em 12 meses. Cerca de 55% dos pacientes estão vivos depois de cinco anos. O primeiro ano e, neste, especialmente o primeiro mês, envolve uma mortalidade maior, relacionada com complicações cirúrgicas, infecção e rejeição aguda.

10) QUAIS AS METAS FUTURAS DO TRANSPLANTE DE PULMÃO?

A busca de drogas imunossupressoras mais eficazes e mais inócuas, o reconhecimento mais precoce das complicações como a bronquiolite e muito especialmente a possibilidade, cada vez mais próxima, do uso de órgãos de animais manipulados geneticamente, representam os grandes alentos para os programas atuais e futuros do transplante de pulmão.

REFERÊNCIAS

- Adock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions of glucocorticoids and β_2 -agonists. *Eur Respir J* 1996;9:160-168.
- Akrabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, Ferguson PW. Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Nutrition* 1996;12:260-265.
- Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-758.
- American Thoracic Society. Evaluation of impairment and disability, secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1205-1209.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-1218.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77-120s.
- American Thoracic Society. Pulmonary Rehabilitation – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666-1682.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- Argenziano M, Moazami N, Thomashow B. Extended indications for lung volume reduction surgery in advanced emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1588-1597.
- Auffarth B, Postma DS, deMonchy JGR, Van der Mark THW, Boersma M, Koeter GH. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991;46:372-377.
- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108:(Suppl).
- Barker DJP, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Br Med J* 1986;293:1271-1275.
- Baarends E, Schols AMWJ, Westerterp KR, Wouters EFM. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997;52:780-785.
- Barros JA. Avaliação pulmonar pré-operatória em candidatos à cirurgia geral eletiva. Tese de mestrado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1994.
- Bauer R, Banholzer R. Pharmacology of quaternary anticholinergic treatment. In: Gross NJ, ed. Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London: Franklin Scientific Publications, 1993; 116-127.
- Belman MJ, Warren CB, John WS. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-975.
- Black JL, Barnes PJ. Potassium channels and airway functions: new therapeutic approaches. *Thorax* 1990;45:213-218.
- Blackburn GL, Bistrrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977;1:11-22.
- Blair GP, Light RW. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with corticosteroids. Comparison of daily vs alternate-day therapy. *Chest* 1984;86:524-528.
- Bone R. Combivent inhalation aerosol study group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994;105:1411-1419.
- Boushy BE, Kohen R, Billig DM. Bullous emphysema: clinical, roentgenologic and physiologic study of 49 patients. *Dis Chest* 1968;54:17-24.
- Bousquet J, Chanaz P, Vignola AM, Michel FB. Asthma and chronic bronchitis: similarities and differences. *Respir Med* 1996;90:187-190.
- Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. On behalf of an international study group. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-821.
- Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:194-202.
- Braun SR, Keim NL, Dixon RM, Clagnaz P, Anderegg A, Shrago ES. The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;86:558-563.
- Braun SR, Wayland NM, Copeland C, Knight L, Ellersieck MA. Comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1989;149:544-547.
- Brenner M, Kayaleh, RA. Thoracoscopic laser ablation of pulmonary bullae. Radiographic selection and treatment response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:833.
- British Thoracic Society. Guidelines of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl):S1-S28.
- British Thoracic Society. Summary of nebuliser guidelines for ward and community staff. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S18-S19.
- British Thoracic Society. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S31-S44.
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-822.
- Brown IG, Chan CS, Kelly CA, Dent AG, Zimmerman PV. Assessment of the clinical usefulness of nebulized ipratropium bromide in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1984;39:272-276.
- Brown PH, Ning ACWS, Greenning AP, McLean A, Crompton GK. Peak inspiratory flow through turbuhaler in acute asthma. *Eur Respir J* 1995;8:1940-1941.
- Burdet L, Muralt B, Schutz Y, Fitting J-W. Thermogenic effect of bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:130-135.
- Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1800-1806.

- Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.
- Burrows B, Knudson RJ, Camili, AE, Lyle SK, Lebowitz, MD. The "horseracing effect" and predicting decline in forced expiratory volume in one second from screening spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:788-793.
- Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1991;114:216-223.
- Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1992;147:420-428.
- Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 1990;300:1548-1551.
- Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med* 1991;91:223-228.
- Carvalho CRR, Barbas CSV. Ventilação mecânica na DPOC. In: Auler Jr C, Amaral G, eds. *Assistência ventilatória mecânica*. São Paulo: Atheneu, 1995;22:253-260.
- Chaieb JA, Fasolo P, Ruschel SP, Da Costa, JTF. Aspectos epidemiológicos e tabagismo em Porto Alegre: prevalência do tabagismo e DPOC. *J Pneumol* 1995;21:171-179.
- Chapman KR, Smith DL, Rebuck AS, Leenen FHH. Hemodynamic effects of inhaled ipratropium bromide alone and combined with an inhaled β_2 -agonist. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:845-847.
- Chetty KG, Brown SE, Light RW. Improved exercise tolerance of the polycythemic lung patient following phlebotomy. *Am J Med* 1983;74:415-420.
- Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-632.
- Cooper CB. Life expectancy in severe COPD. *Chest* 1994;105:335-336.
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, Sundaresan RS, Roper CL. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstruction pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:116-119.
- Cooper JD. Technique to reduce air leaks after resection of emphysematous lung. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1038-1039.
- Cooper JD, Nelems JM, Pearson FG. Extended indications for median sternotomy in patients requiring pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1978;26:413-420.
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou NA, et al. Bilateral pneumectomy volume reduction for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106.
- Corden Z, Bosley C, Rees J, Cochrane GM. Home nebulized therapy for patients with COPD. *Chest* 1997;112:1278-1282.
- Corrigan CJ, Kay AB. The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1165-1168.
- Crosa-Dorado VL, Pomi J, Pérez-Penco EJ, Carriquiry G. Treatment of dyspnea in emphysema: pulmonary remodeling. Hemo and pneumostatic suturing of emphysematous lung. *Res Surg* 1992;4:152.
- Curtis JR, Hudson LD. Emergent assessment and management of acute respiratory failure in COPD. *Clin Chest Med* 1994;3:481-497.
- Davis AL, Grobow EJ, Tromsett R, McClement JH. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. Chemoprophylaxis with intermittent tetracycline. *Am J Med* 1961;31:365-381.
- Dompeling E, van Shayck CP, Molema J, Folgering H, van Grunsven PM, van Weel C. Inhaled beclomethasone improves the course of asthma and COPD. *Eur Respir J* 1992;5:945-952.
- Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, Pennock BE. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:385-391.
- Donohue JF. Management of chronic obstructive pulmonary disease (review article). *Curr Opin Pulm Med* 1995;1:129.
- Doulgas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992;3:523-532.
- Douglas N, Flenley D. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1055-1070.
- Dragicevic P, Hill SL, Burnett D, Merrikin D, Stockley RA. Activities and sources of b-lactamase in sputum from patients with bronchiectasis. *J Clin Microbiol* 1989;27:1055-1061.
- Driver AG, McAlevy MT, Smith JL. Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982;82:568-571.
- Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide) given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986;315:735-739.
- Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1075-1082.
- Eliasson O, Hoffman J, Trueb D, Frederick D, Mc Cormick JR. Corticosteroids in COPD. A clinical trial and reassessment of the literature. *Chest* 1986;89:484-490.
- Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomised controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbation of COPD. *Chest* 1989;95:563-567.
- Engel T, Heinig JH, Madsen O, Hansen M, Weeke ER. A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1989;2:935-939.
- Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793-1797.
- Eric GH. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In: Perel A, Stock C. *Handbook of mechanical ventilatory support*. Philadelphia or Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:227-246.
- European Respiratory Society. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
- Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991;42:115-137.

- Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993;328:1017-1022.
- Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993;320:1017-1022.
- Ferreira IMF, Verreschi IT, Nery LE, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998;114:19-28.
- Flatt A, Burgess C, Winmdom H, Beasley R, Purdie G, Crane J. The cardiovascular effects of inhaled fenoterol alone and with oral theophylline. *Chest* 1989;96:1317-1320.
- Fleethan J, West P, Meson B. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-433.
- Fletcher E, Miller J, Divine G, Fletcher J, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;92:604-608.
- Fournier M, Lebargy F, Ladurie FLR, Lenormand E, Pariente R. Intraepithelial T-lymphocyte subsets in the airways of normal subjects and patients with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:737-742.
- Gaensler EA, Jederlinic PJ, Fitzgerald MX. Patient work-up for bullectomy. *J Thorac Imaging* 1986;1:75-88.
- Gelb AF, Hogg JC, Müller NL, et al. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest* 1996;109:353-359.
- Georgopoulos D, Wong D, Anthonisen NR. Tolerance to β_2 -agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:280-284.
- Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-637.
- Goldstein SA, Thomashow BM, Kvetan V, Askanazi J, Kinney JM, Elwyn DH. Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:636-644.
- Grace DR, Divertie MB, Didier EB. Preoperative pulmonary preparation of patients with chronic obstructive pulmonary disease – A prospective study. *Chest* 1979;76:123-129.
- Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-966.
- Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988;319:486-494.
- Gross NJ. Airway inflammation in COPD. Reality or myth? *Chest* 1995;107(Suppl):210s-213s.
- Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992;15:513-516.
- Guyatt GH, Berman LB, Townsende M. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-778.
- Haas H, Morris JF, Samson S, Kilbourn JP, Kim PJ. Bacterial flora of respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic, and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:41-47.
- Hill NS. The use of theophylline in irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1998;2579-2584.
- Hogg JC, Wright JL, Wiggs BL. Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax* 1994;49:473-478.
- Huges DTD. The use of combinations of trimethoprim and sulphonamides in the treatment of chest infections. *J Antimicrob Chemother* 1983;12:423-434.
- Hugli O, Schutz Y, Fitting JW. The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:294-300.
- Hunter AM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:376-381.
- Jackson MCV. Preoperative pulmonary evaluation. *Arch Intern Med* 1988;148.
- Jeffery PK. Histological features of the airways in asthma and COPD. *Respiration* 1992;59(Suppl):13-16.
- Jeffery PK. Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1152-1158.
- Johnston RN, Lockhart W, Smith DH, Cadman NK. A trial of phenethicillin in chronic bronchitis. *Br Med J* 1961;2:985-986.
- Johnston RN, McNeil RS, Smith DH et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4:265-269.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1283-1289.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85:25-31s.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-1327.
- Jongejan RC, De Jongste JC, Kerrebijn KF. The increased responsiveness to inhaled methacholine in asthma: combination of causative factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1194-1196.
- Jonkman JHG. Therapeutic consequences of drug interactions with theophylline pharmacokinetics. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:736-742.
- Jorgensen JH, Dolen GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* in the USA. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2075-2080.
- Kaiser LR, Cooper JD, Trulock EP. The evolution of single lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:333-341.
- Karpel JP, Pesin J, Geenbergh D, Gentry E. A comparison of effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations on COPD. *Chest* 1990;98:835-839.
- Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-548.
- Keenan RJ, Landreneau RJ, Sciurba FC, Ferson PF, Holbert JM, Brown ML, Fetterman LS, Bowers CM. Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:308-316.
- Keenan SP. Evidence-based approach to invasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Clin* 1998;14:352-372.
- Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD, et al. Dutch chronic non-specific lung disease study group. *N Engl J Med* 1992;327:1413-1419.

- Klink M, Quan S. Prevalence of reported sleep disturbances in a general population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987;91:540-546.
- Knudson RJ, Gaensler EA. Surgery for emphysema – Collective review. *Ann Thorac Surg* 1965;1:332-342.
- Kotloff RM, Tino G, Bavario JE, Palevsky HI, Hansen-Flascher J, Kaiser LR. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema. A comparison of median sternotomy and thoracoscopic approaches. *Chest* 1996;110:1399-1406.
- Kress MB, Coco RV, Brantigan OC. The role of surgery in the management in the generalized pulmonary emphysema without blebs or bullae. *Chest* 1968;57:427-435.
- Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152:967-971.
- Krop AD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychiatric effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973;64:317-322.
- Laaban J-P, Kouchakji B, Dore M-F, Orvoen-Frija E, David P, Roche-maure J. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993;103:1362-1368.
- Lacoste J-Y, Bousquet J, Chanez P, Vyve TV, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, Vic P, Nander I, Godard P, Michel F-B. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-548.
- Laitinen A, Laitinen LA. Cellular infiltrates in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1159-1160.
- Lam WK, So SY, Yu DYC. Response to oral corticosteroids in chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1983;77:189-198.
- Lawrence VA, Page CP, Harris GD. Preoperative spirometry before abdominal operations. A critical appraisal of predictive value. *Arch Intern Med* 1989;149:280-285.
- Le Lorier J, Derderian F. In 10th International Conference on Pharmacoeconomics, Stockholm, August 1994 [abstract].
- Lee TH. Cellular activation and releasability in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1162-1164.
- Levin ASS. Vacinação em pneumologia. *J Pneumol* 1996;22:41-44.
- Levine SM, Anzueto A, Peters JI *et al.* Medium term functional results of single-lung transplantation for endstage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:398-402.
- Levi-Valensi P, Writzenblum E, Rida Z, *et al.* Sleep-related desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992;5:301-307.
- Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE. VATS-argon beam coagulator treatment of diffuse and stage bilateral bullous disease of the lungs. *Ann thorac Surg* 1993;55:1394-1398.
- Liker ES, Karnick A, Lerner L. Portable oxygen in chronic obstructive lung disease with hypoxemia and cor pulmonale. *Chest* 1975;68:236.
- Linden M, Rasmussen JB, Piitulainen E, Tunek A, Larson M, Tegner H, Vence P, Laitinen LA, Brattsand R. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1226-1232.
- Llewellyn-Jones CG, Harris TAJ, Stokley RA. Effect of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:616-621.
- Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE, Wells CS, Loke J. Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;13:22-25.
- Mal H, Andreassin B, Fabrice P. Unilateral lung transplantation and end stage pulmonary emphysema. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:797-802.
- Mal H, Sleiman, C, Jebrak G, *et al.* Functional results of single-lung transplantation for chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1476-1481.
- Marini JJ. Ventilatory management of COPD in chronic obstructive pulmonary disease local: Ed. Charniack, 1991;53:495-406.
- Markos J, Mullan BP, Hillman DR, *et al.* Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-910.
- Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. *Clin Chest Med* 1993;14:305-320.
- Martin TR, Raghu G, Maunder RJ, Springmeyer SC. The effects of chronic bronchitis and chronic air-flow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:254-260.
- Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO, McEwan MP, Campbell EJM. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic air-flow obstruction: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1981;95:283-288.
- Matthay RA, Berger HJ, Davies R, Loke J, Gottschalk A, Zaret BL. Improvement in cardiac performance by oral long-acting theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J* 1982;104:1022-1026.
- McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997;111:732-743.
- Mckay SE, Howie CA, Thompson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic lung disease. *Thorax* 1993;48:227-232.
- McKenna Jr RJ, Brenner M, Gleb AF, *et al.* Unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1331-1339.
- McKenna Jr RJ, Brenner M, Gleb AF, *et al.* A randomized prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:317-322.
- McSweeney, J, Creer TL. Health related quality-of-life assessment in medical care. *Dis Mon* 1995;41:3-71.
- Melchor R, Mak V, Spiro SG. Easy bruising as a side effect of inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A623.
- Mendella LA, Manfreda J, Warren CPW, Anthonisen NR. Steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1982;96:17-21.
- Miller JI. The open approach for surgery for emphysema. In: ACCP' 95 Surgery for emphysema. Alfred Soffer Educational Center, Northbrook, Illinois. May 12, 1995.
- Mitchell DM, Gildeh P, Dimond AH, Collins JV. Value of serial peak expiratory flow measurements in assessing treatment response in chronic airflow limitation. *Thorax* 1986;41:606-610.

- Mitchell DM, Rehahn M, Gildeh P, Dimond AH, Collins JV. Effects of prednisolone in chronic airflow limitation. *Lancet* 1984;2:193-196.
- Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, et al: Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:801-805.
- Moayed P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:834-837.
- Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996;90:79-85.
- Muers MF, Green JH. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993;6:729-734.
- Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR, Paré PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J* 1985;291:1235-1239.
- Murata GH, Gorby MS, Chick TW, Halperin AK. Intravenous and oral corticosteroids for the prevention of relapse after treatment of decompensated COPD. *Chest* 1990;98:845-849.
- Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-1525.
- Murphy TF, Apicella MA. Nontypable *Haemophilus influenzae*: a review of clinical aspects, surface antigens and the human immune response to infections. *Rev Infect Dis* 1987;9:1-15.
- Naunheim K, Keller CA, Krucylak PE, Singh A, Ruppel G, Osterloh JF. Unilateral video-assisted thoracic surgical lung reduction. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1092-1098.
- Needhan CA. *Haemophilus influenzae*: antibiotic susceptibility. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:218-227.
- Nelson HS. β -adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995;333:499-506.
- Nery LE. Testes de Exercício. In: *Pneumologia: atualização e reciclagem*. Sociedade Paulista de Pneumologia e Fisiologia. São Paulo: Atheneu, 1996;9-28.
- Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis: a controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-1947.
- Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Sugiura N, Kawakatsu K. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995;107:718-723.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
- O'Connor GT, Sparrow D, Weiss S. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:225-252.
- O'Reilly JF, Shaylor JM, Fromings KM, Harrison BDW. The use of the 12 minute walking test in assessing the effect of oral steroid therapy in patients with chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest* 1982;76:374-382.
- O'Donohue WJ. Effect of oxygen therapy on increasing arterial oxygen tension in hypoxemic patients with stable chronic obstructive pulmonary disease while breathing ambient air. *Chest* 1991;100:968-972.
- Olsen, GN. The evolving role of exercise testing prior to lung resection. *Chest* 1989;95:218-225.
- Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983;83:17-22.
- Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P, Serra P, Carlone S: Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD [see comments]. *Chest* 1995;107:1206-1212.
- Paré PD, Bai TR. The consequences of chronic allergic inflammation. *Thorax* 1995;50:328-332.
- Paré PD, Wiggs BR, Hogg JC, Bosken C. The comparative mechanics and morphology of airways in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1189-1193.
- Patterson GA, Maurer J, Williams TJ. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:623-632.
- Pauwels RA, Lodfahl C-G, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1942-1953.
- Pauwels RA, Lodfahl CG, Pride NB, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV. European Respiratory Society Study on chronic obstructive pulmonary disease (Euroscop) hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992;5:1254-1261.
- Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
- Peel D. Concentradores de oxígeno: nuevos modelos que cumplen con las normas fijadas por la Organización Mundial de la Salud. *El Hospital* 1994;50:26-28.
- Pereira CAC, Shimabokuro A, Sato T, Saito M, Campos HS, Nakatami J. Teofilina e fenoterol isolados ou combinados com brometo de ipratrópio em DPOC: efeitos a longo prazo medidos por função pulmonar seriada, qualidade de vida e uso adicional de broncodilatores. *J Pneumol* 1995;21:274-282.
- Pereira EDB, Índice prognóstico para complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia abdominal alta. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.
- Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressures reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:281-289.
- Petty TL, Finigan MM. Clinical evaluation of prolonged ambulatory oxygen therapy in chronic airway obstruction. *Am J Med* 1968;45:242-252.
- Pingleton SK: Enteral nutrition in patients with respiratory disease. *Eur Respir J* 1996;9:364-370.
- Ploysongsang Y, Rashkin MC, Ranganathan VH. Serial physiologic studies of a chronic obstructive pulmonary disease patient in acute respiratory failure: clues for weaning? *Respiration*, 1990;57:122-126.

- Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988;1:22-26.
- Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele TH, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur Respir J* 1985;67:56-64.
- Pride NB, Burrows B. Development of impaired lung function: natural history and risk factors. In: Calverley P, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman & Hall, 1995.
- Ramsdell JW, Nachtwey FJ, Moser KM. Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:829-832.
- Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:5-13.
- Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
- Reid L. *The pathology of emphysema*. 1st ed. Chicago: Year Book, 1967.
- Relatório de Custos da Oxigenoterapia Domiciliar. Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas, 1995.
- Renkema TEJ, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-1162.
- Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-685.
- Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, et al. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;107:305-309.
- Rogers RM, Donahoe M: Nutrition in pulmonary rehabilitation. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Rehabilitation*, 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc, 1996;543-564.
- Rogers RM, Donahoe M, Costantino J: Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1511-1517.
- Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Amendola M, Duranti R, Scano G. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax* 1996;51:1000-1004.
- Ruben FL, Nguyen MLT. Viral pneumonitis. *Clin Chest Med* 1991;12:223-236.
- Russi EW. Surgical lung volume reduction in emphysema. How much for how long. *Chest* 1999;115:319-320.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-306.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-1652.
- Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):794-799.
- Scano G, Gigliotti F, Duranti R, Spinelli A, Gorini M, Schiavina M. Changes in ventilatory muscle function with negative pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 1990;97:322-327.
- Schleimer RP. Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S59-S69.
- Sessejolo JF, Levin ASS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM. Distribution of stereotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988 to 1992. *J Clin Microbiol* 1994;32:906-911.
- Shamon M, Lovejoy FH. The influence of age peak serum concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication. *Arch Intern Med* 1990;150:2045-2048.
- Sherman CB, Osmanski J, Hudson DL. Acute exacerbations in COPD patients in chronic obstructive pulmonary disease. *Ed Cherniack* 1991;45:443-455.
- Shim C, Stover DE, Williams MH Jr. Response to corticosteroids in chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:363-367.
- Shim CS, Williams MH Jr. Aerosol beclomethasone in patients with steroid-responsive chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985;78:655-658.
- Siafakas NM, Bouros D. Choice of inhalation therapy in adults. *Eur Respir J* 1994;4:78-81.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
- Schols A, Mostert R, Soeters P, Greve LH, Wouters EFM. Inventory of nutritional status in patients with COPD. *Chest* 1989;96:247-249.
- Schols AMWJ, Buurman WA, Brekel AJS, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:819-884.
- Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797.
- Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1268-1274.
- Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Saris WH, Wouters EF. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1248-1252.
- Smith EC, Denver J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995;8:1214-1221.
- Stein BE. Adult vaccinations: protecting your patients from avoidable illness. *Geriatrics* 1993;48:46-55.
- Stein M, Cassara EL. Preoperative pulmonary evaluation and therapy for surgery patients. *JAMA* 1970;211:787-790.

- Stockeley R, Burnett D. Alpha 1 - antitrypsin and leukocyte elastase in infected and noninfected sputum. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1081-1086.
- Stokes TC, O'Reilly JF, Shaylor JM. Assessment of steroid responsiveness in patients with chronic airflow obstruction. *Lancet* 1982;2:345-348.
- Storms WW, Bodman S, Nathan RA, et al. Use of ipratropium bromide in asthma. *Am J Med* 1986;81(Suppl 5A):61-65.
- Strain DS, Kinasewitz GT, Franco DP, George RB. Effect of steroid therapy on exercise performance in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1985;88:718-721.
- Stuck AE, Minder CE, Frey JF. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-963.
- Sugarbaker DJ. Lung volume reduction surgery. In: IX Brazilian Congress of Thoracic Surgery, September 1995, São Paulo, SP, Brazil.
- Sweer L, Zwillich CW. Dispneia no paciente com DPOC. *Clínicas de Doenças Pulm* 1990;3:411-432.
- Szekely LA, Oelberg DA, Wright C, et al. Preoperative predictors of operative mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1997;111:550-558.
- Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1975;292:563-571.
- Talpers SS, Romberg DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 1992;102:551-555.
- Tamber MG, Burroughs M, Niemoller UM, Kusler H, Borchberg U, Tuomanen E. Differences of pathophysiology in experimental meningitis caused by three strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;163:806-811.
- Tarhan S, Moffitt EA, Sessler Ad. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery* 1973;74:720-726.
- Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996;100(Suppl 1A):62S-69S.
- The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol* 1972;13:694-698.
- The Combivent inhalation solution study group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-1521.
- The Working Party on trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis on the Medical Research Council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J* 1966;1:317-322.
- Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, Ghafouri MA, Oelerking M, Rennard SI. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1527-1537.
- Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL, Daughton D, Yancey SW, et al. Aerosolised beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:389-395.
- Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JP. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-412.
- Tisi GM. Preoperative evaluation of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:293-307.
- Todd TRJ, Perron J, Keshavjee SH. Simultaneous single-lung transplantation and lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1468-1470.
- Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1262-1267.
- Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:872-879.
- Van der Palen J, Klein JJ, Kerhoff AHM, Herwaarden CLA. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:1183-1187.
- Van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CLA, et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or demand? A randomised controlled study. *Br Med J* 1991;303:1426-1431.
- Vandenberg E, Van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:556-566.
- Vaz Fragoso CA, Miller MA. Review of clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:S40-S47.
- Vermeeren MAP, Schols AMWJ, Wouters EFM. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997;10:2264-2269.
- Vrugtb A. Inflammation and bronchial hyperresponsiveness in allergic asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1993;87(Suppl):3-7.
- Wakabayashi A. Thoracoscopic technique for management of giant bullous lung disease. *Ann Thorac Surg* 1993;56:708.
- Wanke TH, Merkle M, Formanek D, et al. Effect of lung transplantation on diaphragmatic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994;49:459-464.
- Wardman AG, Simpson FG, Knox AJ, Page RL, Cooke NJ. The use of high dose inhaled beclomethasone dipropionate as a means of assessing steroid responsiveness in obstructive airways disease. *Br J Dis Chest* 1988;82:168-171.
- Wasserman K, Hansen VE, Sue DY, Whipp BV. Principles of exercise testing and interpretations. Philadelphia: Lea & Febigen, 1987.
- Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995;108:1568-1571.
- Weir DC, Burge PS. Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate, 750 mg and 1500 mg twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993;48:309-316.
- Weir DC, Gove RI, Robertson AS, Burge PS. Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: a comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1990;45:112-117.
- Weir DC, Robertson AS, Gove RI, Burge PS. Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1990;45:118-121.

- Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498.
- Wempe JB, Postma DS, Breederveld N, Kort E, Van der Mark TW, Koeter GH. Effects of corticosteroids on bronchodilator action in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47:616-621.
- Wiggs BR, Bosken C, Paré PD, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1251-1258.
- Wilson DO, Donahoe M, Rogers RM, Pennock BE. Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:7-11.
- Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1347-1365.
- Wilson DO, Rogers RM, Sanders M, Pennock B, Reilly J. Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:672-677.
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-1438.
- Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:283-288.
- Wong CS, Pavord I, Williams J, Britton JU, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990;336:1396-1399.
- Wong, DH, Weber EC, Schell MJ, Wong AB, Anderson CT, Barker SJ. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 1995;80:276-284.
- Wright JL, Hobson J, Wiggs BR, Hogg JC. Comparison of inflammatory cells in bronchoalveolar fluid with those in the lumen and tissue peripheral airways and alveolar airspace. *Lung* 1988;166:75-83.
- Wynne JW, Block AJ, Hemanway J. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am J Med* 1979;66:573-579.
- Yacoub M, Khagani A, Theodoropoulos S, Tadjkarimi S, Banner N. Single-lung transplantation for obstructive airway disease *Transplant Proc* 1991;23:1213-1214.
- Yernault JC. Inhaled corticosteroids in COPD: the Euroscop study in perspective. *Eur Respir J* 1992;5:1169-1170.
- Yusen RD, Lefrak SS, Pohl MS, Scherff D, *et al.* Lung volume reduction surgery: two-year outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:a794 [Abstract].
- Zenati M, Keenan RJ, Sciurba FC, *et al.* Role of lung reduction in lung transplant candidates with pulmonary emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996;62:994-998.
- Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton K. Indications for pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990;112:763-771.