

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
PNEUMOLÓGICAS**

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA
BRONCODILATADORA IMEDIATA AO
FORMOTEROL EM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) COM
POUCA REVERSIBILIDADE**

Dissertação de Mestrado

Autor: Fábio José Fabrício de Barros Souza

Orientadores: Adalberto Sperb Rubin

José da Silva Moreira

**Porto Alegre
2008**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai Albino José de Souza Filho, como exemplo de médico sendo sempre científico e humano, me auxiliando em todos os passos na Pneumologia e a minha mãe Dulce Fabrício de Barros Souza, pelo estímulo constante e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

A toda a minha família, namorada e amigos que me auxiliaram, mesmo por vezes à distância, com abordagens motivadoras para elaboração desta dissertação.

Ao Dr. Adalberto Sperb Rubin e ao Dr. José da Silva Moreira, pela orientação permanente, amizade e estímulo à pesquisa.

Aos professores Dr. Jorge Lima Hetzel, Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva, Dr. Bruno Carlos Palombini e Dr. Paulo Teixeira, por serem médicos pneumologistas nos quais me espelho.

Ao corpo clínico, ex-residentes e amigos do Pavilhão Pereira Filho, pela satisfação de ter feito parte desta família.

Às técnicas do Laboratório de Função Pulmonar da Santa Casa: Eunice Rodrigues, Cecília Griebeler e Juçara Almada, por participarem ativamente deste projeto.

SUMÁRIO

Ficha catalográfica	II
Dedicatória	III
Agradecimentos	IV
Sumário	V
Abreviaturas	VI
Lista de Figuras	VII
Lista de Tabelas	VIII
RESUMO	IX
SUMMARY	X
INTRODUÇÃO	1
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1
Fisiopatogenia	2
Epidemiologia	4
Fatores Genéticos	7
Fatores Etiológicos	8
Tabagismo	8
Tabagismo passivo	9
Sexo	10
Raça e situação socioeconômica	10
Ocupação e exposição ambiental	11
Qualidade de vida	12
Avaliação do Paciente com DPOC	12
Efeito dos broncodilatadores e corticosteróides na DPOC	16
Resposta ao broncodilatador	19
OBJETIVO	22
MATERIAL E MÉTODOS	23
Seleção de Pacientes	23
Obtenção de Dados Clínicos	24
Realização da Espirometria Simples	25
Realização da Pletismografia	25
Critérios de Resposta ao Broncodilatador	28
Critérios de Reprodutibilidade e Aceitação	29
Escalas de dispnéia	31
Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	32
Índice BODE e Fração de inspiração	32
Análise estatística e ética	33
RESULTADOS É Artigo	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	53

ABREVIATURAS

ATS . American Thoracic Society

BD . Broncodilatador

DCO . difusão de monóxido de carbono

DPOC . Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

CI . Capacidade Inspiratória

CRF . Capacidade Residual Funcional

CI/CPT . Capacidade inspiratória / Capacidade pulmonar total (fração de inspiração)

CRF . Capacidade Residual Funcional

CV . Capacidade Vital Lenta

CVF . Capacidade Vital Forçada

GOLD . *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

SBPT . Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SGRQ - *Saint George Respiratory Questionnaire*

TNF- . Fator de Necrose Tumoral alfa

VEF₁ . Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF . relação Tiffenau

mcg - micrograma

ml - mililitro

mMRC . *medical research concil* modificado

Raw - GVA/VP . resistência das vias aéreas

sGaw . condutância específica das vias aéreas

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxograma do estudo	28
---------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Estadiamento espirométrico do paciente com DPOC	13
TABELA 2	Índice BODE	33

RESUMO

O formoterol é um fármaco beta-agonista de ação prolongada com rápido início de ação e eficácia broncodilatadora que podem determinar melhora significativa e imediata da função pulmonar. Pacientes com DPOC apresentam pouca ou nenhuma resposta ao broncodilatador (BD) no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), podendo apresentar reversibilidade em outras variáveis se avaliados por pletismografia.

O objetivo do estudo é avaliar por pletismografia a eficácia broncodilatadora do formoterol após 30 minutos de sua aplicação em portadores de DPOC.

Foram estudados 40 pacientes portadores de DPOC com pobre resposta ao BD de curta ação. Encontravam-se no estágio II ou III da DPOC (SBPT/GOLD) e apresentavam VEF_1 menor que 70% do valor previsto. Foram randomizados em dois grupos de 20 pacientes, com características clínicas semelhantes, recebendo cada um formoterol ou placebo, através de inalador de pó seco (*aerolizer*) com repetição das provas funcionais após 30 minutos.

Foram observados aumentos significativos do VEF_1 (12,4%) grupo formoterol (F) em relação ao grupo placebo (P) que foi de 0,1% ($p=0,00065$), da capacidade inspiratória (7,4% X 2,7%; $p=0,05$) e capacidade vital forçada (12,8% X 5,1%; $p=0,017$), redução importante da resistência das vias aéreas (-14% X 2,6% ; $p=0,010$). Foram ainda detectadas no grupo F modificações não expressivas do volume residual, da condutância das vias aéreas e da capacidade vital.

Concluindo, em portadores de DPOC com pobre reversibilidade ao BD no teste espirométrico simples, o formoterol levou a uma melhora significativa da função pulmonar por pletismografia após 30 minutos de sua administração.

Palavras-chave: DPOC, espirometria, formoterol, pletismografia, pouca reversibilidade.

SUMMARY

Formoterol is a long-acting β_2 agonist drug with rapid onset of action and the bronchodilator efficacy determine a prompt improvement in lung function. Patients with COPD may show minimal improvement after bronchodilator (BD) on volume in first second (FEV_1), but they can show reversibility in other parameters if plethysmography was realized.

The objective of this study was to evaluate, by plethysmography, the effectiveness of formoterol as a bronchodilator after 30 minutes of administration to patients with COPD.

Forty COPD patients with poorly reversible obstruction confirmed by short-acting bronchodilator use at the spirometric test were prospectively evaluated. All patients were classified as having stage II or III SBPT/GOLD, presenting FEV_1 lower than 70% of predict. The patients were randomized in two groups of 20, both with similar clinical characteristics, each group receiving either formoterol or placebo by dry powder device (aerolizer) and the lung function tests were repeated in 30 minutes after the drug administration.

Significant increases in FEV_1 (12,4%) in formoterol group (F) and 0,1% in placebo group (P) ($P=0,00065$), in inspiratory capacity (7,4% X 2,7% ; $p=0,05$) and in forced vital capacity (12,8% X 5,1%; $p=0,017$) and decrease in airway resistance ($p=0,010$) were observed in the F= -14% when compared with P= 2,6%. Residual volume decreased while specific airways conductance and vital capacity increased less important.

In conclusion COPD patients with poor reversibility, formoterol promoted significant improvement in lung function by plethysmography after 30 minutes of its administration.

Key-Words: COPD, formoterol, spirometry, plethysmography, poor reversibility

INTRODUÇÃO

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), segundo o II Consenso Brasileiro de 2004 e o GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível.^{1 2} A limitação ao fluxo aéreo está relacionada ao aumento da resistência nas vias aéreas e a redução da retração elástica.³ O tabagismo é a principal causa da doença, apesar de existirem outros fatores externos e também fatores individuais que podem resultar nesta enfermidade. Embora a DPOC comprometa expressivamente os pulmões, ela também produz conseqüências sistêmicas significativas.^{1 2}

Ocorre predominantemente um processo inflamatório crônico em brônquios (bronquite crônica) e/ou em parênquima pulmonar (enfisema), os quais podem estar correlacionados com os sintomas que o paciente apresenta.^{1 4} Bronquite crônica é definida pela presença de tosse produtiva por mais de 3 meses no ano, por mais de dois anos sucessivos. A tosse é devido à hipersecreção de muco e não necessariamente relacionado à limitação ao fluxo aéreo. O conceito de enfisema é anatômico, definido como um aumento permanente e anormal dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado por destruição de suas paredes, na ausência de fibrose evidente.^{2 3}

Fisiopatogenia

Estudos histopatológicos mostram que a inflamação do DPOC ocorre em vias aéreas periféricas (bronquíolos) e no parênquima pulmonar. Os bronquíolos são obstruídos por fibrose e infiltração com macrófagos e linfócitos T. Ocorre então a destruição do parênquima e aumento do número de macrófagos e de linfócitos T, os quais predominam linfócitos CD8 (citotóxicos). No escarro induzido e no lavado brônquico são evidenciados também os neutrófilos, além dos macrófagos.

Os macrófagos podem ser ativados pela fumaça do cigarro e por outros irritantes para liberar fatores quimiotáticos neutrofílicos, como os leucotrienos B₄ e interleucina-8. Neutrófilos e macrófagos liberam múltiplas proteinases que danificam o tecido conjuntivo no parênquima pulmonar, resultando em enfisema e estimulação de secreção mucóide. O papel da célula T citotóxica não é bem definido, mas ele pode estar envolvido com apoptose e destruição das células da parede epitelial alveolar, através da liberação de perforinas e de TNF-³. As células dendríticas, localizadas nas vias aéreas e no parênquima pulmonar, são alguns dos principais sensores de dano que reagem a inúmeros distúrbio da superfície da mucosa, havendo assim uma resposta imune inata e auxiliar.⁵

Num estudo com modelo murino expostos à fumaça do cigarro com análises realizadas de 3 dias até 6 meses, foi demonstrado quando comparado com um grupo controle, que no lavado broncoalveolar há um aumento de macrófagos, neutrófilos, linfócitos e de células dendríticas, mas sem alteração no

número de eosinófilos. No parênquima pulmonar também houve incremento das células inflamatórias.⁶

Tem sido proposto que várias proteases quebrem os componentes do tecido conectivo pulmonar, em particular a elastina causando enfisema. Maior atenção está focada na elastase neutrofílica e proteinase 3. A evidência da alteração da elastina na DPOC é comprovada pela maior degradação de desmosina, cursando com maior declínio da função em fumantes quando comparados com não fumantes. A elastase neutrofílica é inibida pela 1-antitripsina no parênquima pulmonar normal. A protease serina é um potente estimulante para hipersecreção de muco e pode ter um importante papel na bronquite crônica.

Há atualmente evidências maiores que a matrix metaloproteinase derivada dos macrófagos e neutrófilos desempenhem um papel importante. Em pacientes com enfisema há uma concentração aumentada de matrix metaloproteinase-1 (colagenase) e metaloproteinase-9 (gelatinase B) no lavado broncoalveolar. O interesse pela atividade da matrix metaloproteinase tem se elevado pela demonstração que em ratos, o enfisema induzido pela exposição crônica pelo cigarro é prevenido pela deleção de um gene da matrix metaloproteinase-12 (macrófago metaloelastase). O resultado da degradação dos produtos da matrix extracelular tem o potencial de atrair e ativar mais células inflamatórias, induzindo um círculo vicioso.³⁶

Normalmente, todas estas enzimas são contra-atacadas por antiproteases. Há pelo menos três tecidos inibitórios da matrix metaloproteinase (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3).

Existem evidências que o estresse oxidativo pode ter um importante papel na DPOC. Há um aumento da concentração de peróxido de hidrogênio no ar exalado de pacientes com DPOC, particularmente durante as exacerbações. Concentrações circulantes na corrente sanguínea de interleucina-6 e de proteína C reativa, por exemplo, estão também aumentadas durante a exacerbação. Predominantemente, os pacientes com enfisema apresentam perda de peso, que está associado com maior concentração sanguínea de TNF- α . A perda de peso em DPOC é devido a um metabolismo aumentado e perda de musculatura esquelética. Ocorre um decréscimo de miosina de cadeia pesada nos músculos. Estes efeitos sistêmicos são importantes alvos de treinamento muscular e respiratório, que compõe a reabilitação pulmonar. Melhora da nutrição e uso criterioso de anabolizantes esteróides tem demonstrado resultados positivos nos pacientes com DPOC.³

Nas exacerbações, a concentração no escarro de neutrófilos e da interleucina-6 e interleucina-8 estão aumentadas. As biópsias brônquicas podem mostrar um aumento de eosinófilos durante a exacerbação em pacientes com DPOC leve, mas isso não é evidenciado no escarro de pacientes com DPOC grave não exacerbado. Marcadores de estresse oxidativo e óxido nítrico exalado, refletem um aumento da inflamação, que é observado também na exacerbação.^{3,6}

Epidemiologia

As estimativas da DPOC continuam aumentando em diversos países, ao contrário de outras doenças, que nas últimas décadas cursam com redução

importante da mortalidade e morbidade. Isto é resultado em grande parte do não controle ou mesmo da expansão do tabagismo. Inexistência de uma rotina para a detecção da doença em fases mais precoces, também contribui para a ascensão da DPOC.⁷

A prevalência de DPOC no mundo em 1990 estimada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) foi de 9,3/1000 nos homens e 7,3/1000 nas mulheres. No entanto, esses valores incluíram todas as faixas etárias, sendo a verdadeira prevalência em adultos mais idosos subestimada.⁸

A Organização Mundial de Saúde estima que em 2020 a DPOC passará de décima segunda posição para quinta em prevalência e de sexta maior causa de morte para terceira.^{1 4} A razão para o dramático aumento da DPOC inclui a redução da mortalidade por outras causas, como as doenças cardiovasculares em países industrializados e aumento do consumo tabágico e da poluição ambiental.³

7

Em torno de 15,7 milhões de norte-americanos apresentam DPOC.⁹ Nos Estados Unidos a mortalidade pela doença fica em quarto lugar, sendo a única causa comum de morte que está aumentando a incidência.^{2 4}

No Japão a taxa de incidência por 100 pessoas por ano foi em 2007 de 0,81 em homens e 0,31 em mulheres e está aumentando significativamente com a idade em ambos os sexos.¹⁰

Em 2003 a quinta maior causa de internações no Sistema Único de Saúde (SUS) em pacientes com idade superior a 40 anos, foi decorrente da DPOC. É uma doença que acaba onerando os cofres nacionais com gasto aproximado de 72 milhões de reais referentes à morbidade.¹⁷

Nos últimos 20 anos há acréscimo nas taxas de mortalidade em ambos os gêneros no Brasil. A DPOC vem ocupando de 4^a à 7^a posição entre as principais causas de morte no país.¹

A não realização de espirometria pode subestimar a prevalência de DPOC, uma vez que as alterações funcionais podem preceder o aparecimento de sintomas.^{6 7} A real prevalência da DPOC no Brasil é imprecisa, com uma estimativa de 12% da população em adultos maiores de 40 anos, correspondendo a 5.500.000 indivíduos. O estudo PLATINO realizado pela ALAT (Associação Latino-Americana de Tórax) demonstrou que em pessoas com idade maior ou igual a 40 anos, na cidade de São Paulo, há prevalência variável de 6 a 15,8% da população apresentando DPOC. Quando o critério empregado pelo diagnóstico espirométrico foi a relação VEF_1/CVF inferior a 0,70 e VEF_1 inferior a 80% do previsto a prevalência encontrada foi de 6%. Enquanto que utilizando somente a relação VEF_1/CVF inferior a 0,70 a prevalência foi de 15,8%.^{1 11 12}

Considerável parte dos atendimentos médicos de emergência, das consultas ambulatoriais e das internações hospitalares ocorre devido à DPOC. Redução da produtividade no trabalho e da expectativa de vida, aposentadoria precoce por incapacidade física e altos custos ao serviço de saúde, são relacionados a esta enfermidade. Além destas repercussões, o paciente tabagista apresenta um risco de cerca de seis a vinte vezes a mais de apresentar carcinoma brônquico em relação à população de não tabagistas da mesma faixa etária.^{13 14} Pessoas que começaram a fumar na adolescência têm maior risco de desenvolver câncer de pulmão que aqueles que iniciaram com mais de 25 anos de idade.

Nesses últimos, o risco de desenvolver câncer de pulmão é quatro a cinco vezes maior do que nos não fumantes.¹⁵

Fatores Genéticos

Em apenas uma minoria dos fumantes (aproximadamente 15% dos brancos e 5% dos Asiáticos), com monitorização longitudinal da função pulmonar, é observado importante obstrução do fluxo aéreo devido o declíneo acelerado da função pulmonar. Esta é uma forte sugestão de que fatores genéticos podem determinar em quais fumantes ocorrerá limitação ao fluxo aéreo.³ Os principais fatores genéticos com risco para o desenvolvimento de DPOC são a deficiência de α -1 antitripsina, deficiência de glutathione transferase e α -1 antitripsina.¹

A deficiência de α -1 antitripsina é o fator de risco genético que mais se associa com DPOC, estando presente em 1% dos casos. Cursa com aparecimento de enfisema panlobular ou predominante em região basal, queda acelerada do VEF₁ e aparecimento dos sintomas numa fase mais precoce quando comparado ao paciente que apresenta DPOC secundária ao tabagismo. A perda funcional progressiva ocorre mesmo na ausência de tabagismo, podendo este acelerá-la.⁷ Outras características que podem sugerir enfisema por deficiência de α -1 antitripsina são: enfisema pulmonar com início em adulto jovem com menos de 45 anos, sem fatores de risco, doença hepática inexplicada, vasculite com positividade para o anticorpo antineutrófilo citoplasma (C-ANCA) e história familiar de enfisema.¹

Em pacientes com deficiência de α_1 -antitripsina, que apresentam fenótipo inibidor da proteinase (PiZZ), os quais têm níveis de α_1 -antitripsina abaixo de 10% do valor normal, enfisema em idade mais precoce, geralmente cursam com pior prognóstico.³

É essencial que haja alta suspeita da deficiência da α_1 -antitripsina e que estratégias de investigação sejam realizadas para que seja mais diagnosticada.¹⁶

O risco de apresentar DPOC é 10 vezes maior na população de Taiwan com um polimorfismo na região promotora do gene para o fator de necrose tumoral (TNF- α), o qual aumenta a produção do TNF- α . No entanto, membros da população britânica com o mesmo polimorfismo não têm risco aumentado de desenvolver DPOC.³

Fatores Etiológicos

Tabagismo

O tabagismo é o principal fator etiológico, sendo estimado como causa de DPOC em cerca de 80 a 90%.¹ O risco é diretamente proporcional ao tempo e a quantidade de cigarros. Um estudo em Pelotas demonstrou risco de desenvolver bronquite crônica de 2,0 para ex-fumantes, 2,2 para fumantes de 1 a 19 cigarros por dia e risco de 8,1 para fumantes de 20 ou mais cigarros. Fumantes têm prevalência mais alta de distúrbios funcionais respiratórios, com perda mais acentuada anual do VEF₁.

Quando se avaliam tabagistas ativos, apenas 15 a 20% evoluem para DPOC, sugerindo deste modo que o risco individual possa ser modificado por

fatores genéticos.^{1 17} No grupo de tabagistas suscetíveis, os primeiros sinais da doença costumam aparecer após uma carga tabágica cumulativa de 20 maços/ano (índice tabágico = número de maços fumados ao dia multiplicado pelo número de anos de tabagismo). Entretanto um índice tabágico de 10 maços/ano já está relacionado a um risco aumentado de desenvolver DPOC.⁷

O risco absoluto de desenvolvimento de DPOC entre fumantes na coorte do *Copenhagen City Heart Study* é de aproximadamente 25%, segundo estudo realizado por Lokke e colaboradores.¹⁸

Tabagismo passivo

A exposição passiva à fumaça do cigarro pode contribuir para o aparecimento de sintomas respiratórios, crises de asma e infecções respiratórias.⁷

¹⁹

Tabagismo passivo além de causar estas injúrias ao sistema respiratório apresenta um risco relativo de 1,27 para apresentar DPOC e aumentar o risco de mortalidade por homem ou mulher com DPOC.²⁰

Em meta-análise de Boffetta de 2002 foi encontrado que pessoas que se casavam com fumantes tinham o risco aumentado de 25% de desenvolverem câncer de pulmão. Fumantes passivos expostos a fumaça do cigarro no trabalho foram associados com 17% de risco aumentado de apresentar câncer de pulmão.²¹

Sexo

Atualmente, a diferença encontrada na prevalência e incidência de casos de DPOC entre os gêneros vem reduzindo. É evidente o aumento do consumo tabágico pelas mulheres.

Alguns estudos têm sugerido uma maior suscetibilidade das mulheres à exposição tabágica. Um trabalho holandês comparou a perda de VEF₁ entre homens e mulheres de acordo com o consumo tabágico. Foi observada uma redução mais expressiva do VEF₁ do tabagista leve, moderado e pesado de respectivamente 6,1, 10,8 e 18,8 ml/ano nas mulheres do que em homens 4,4, 9,5 e 13,5 ml/ano.^{7 22} Carter em 1994 sugere que as mulheres possam apresentar doença mais grave com uma carga tabágica inferior a dos homens.²³

Com o mesmo grau de obstrução ao fluxo aéreo há maior grau de dispnéia pela escala do mMRC no sexo feminino.²⁴ Uma das hipóteses para esta explicação é que a intensidade da dispnéia esteja mais relacionada com ansiedade e depressão, já que estas doenças são mais prevalentes no sexo feminino.²⁵

Raça e situação socioeconômica

A mortalidade e morbidade por DPOC apresentam uma relação inversamente proporcional à situação socioeconômica, de acordo com o grau de educação e renda. É possível que fatores ambientais como exposição a poluentes e fatores nutricionais confundam essa associação.⁷

Alguns estudos têm demonstrado que afro-americanos podem ser mais suscetíveis ao cigarro do que os brancos.²⁶

Ocupação e exposição ambiental

O percentual de DPOC atribuído ao trabalho é estimado em torno de 15%²⁷ a 20% no geral e em 31,1% entre os não-fumantes.¹ A atividade e ocupação dos pacientes com enfisema e/ou bronquite crônica devem ser sempre investigados, como por exemplo, exposição nas indústrias de borracha, plásticos, couro, têxtil, moagem de grãos, produtos alimentícios.¹ A exposição à poeira do carvão leva à DPOC e existe um efeito aditivo com o hábito tabágico.²⁸ Pacientes com DPOC, tabagistas, com concomitante fator ocupacional apresentam piora dos questionários de qualidade de vida, restrições de atividades da vida diária, maior número de admissões hospitalares e maior frequência de visitas à emergência, quando comparados com pacientes sem história de exposição.^{20 29}

Estudos epidemiológicos e de fisiopatologia sugerem que o contato à sílica pode ocasionar DPOC, existindo uma associação com o grau de exposição cumulativa à sílica e de maior obstrução do fluxo aéreo, até mesmo na ausência de sinais radiológicos de silicose.³⁰ Poluição ambiental com dióxido de enxofre, exposição ocupacional ao cádmio também são fatores de risco para desenvolver DPOC. Trupin e colaboradores demonstraram que o *odds ratio* ajustado para o desenvolvimento de DPOC foi de 1,4 e de 1,6 em pacientes com intermediária e grande exposição ocupacional respectivamente.³¹

Além dos fatores de risco descritos, outros fatores externos e internos podem contribuir para o desenvolvimento da doença como infecções respiratórias graves na infância, hiperresponsividade brônquica e desnutrição.^{1 32} Baixo peso ao nascer é também um fator de risco para DPOC, provavelmente porque uma nutrição desfavorável na vida fetal resulta em pulmões menos desenvolvidos e menores, com função pulmonar mais precária.^{1 7}

Qualidade de vida

O efeito da DPOC na qualidade de vida está correlacionado com a gravidade da doença.³³ Muitos estudos farmacológicos visam o benefício medicamentoso na qualidade de vida.

Tiotrópio tem mostrado aliviar os sintomas e melhorado os valores avaliados pelo questionário SGRQ (*Saint George Respiratory Questionnaire*) quando comparado com placebo e com ipratrópio, por um período de 12 meses. Formoterol na dose de 24 mcg melhora os índices de dispnéia e de qualidade de vida comparado com o placebo.³⁴

Avaliação do Paciente com DPOC

Segundo o GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) e adotado no Consenso Brasileiro de DPOC os valores espirométricos para o estadiamento da doença são demonstrados na tabela 1.

TABELA 1 É Estadiamento espirométrico do paciente com DPOC

Estádio	Grau	Espirometria VEF1/CVF pós BD VEF1
Estádio 1	Doença leve	< 70% Normal
Estádio 2	Doença moderada	< 70% - 50% <80%
Estádio 3	Doença grave	<70% - 30% <50%
Estádio 4	Doença muito grave	<70% <30%

Há uma forte correlação do estadiamento pela espirometria com o grau de alteração patológica nas vias aéreas. Um estudo desenvolvido por Hogg e colaboradores, comprovou que a progressão da DPOC está associada com acúmulo de exsudato inflamatório, infiltração de células inflamatórias e maior espessamento da parede das vias aéreas.³⁵

No entanto, muitos trabalhos vêm demonstrando que há limitações pela análise espirométrica simples. A capacidade inspiratória é um índice relacionado à hiperinsuflação dinâmica, sendo reprodutível e com maior correlação a tolerância ao exercício e dispnéia do que o VEF₁ e CVF.^{36 37 38} No paciente com DPOC a destruição parênquimatosa com perda da elasticidade e limitação do fluxo expiratório promove progressivo alçaponamento aéreo com prejuízo do volume final expiratório e redução da capacidade inspiratória.^{3 18} Outros parâmetros funcionais também são importantes para uma avaliação completa da função pulmonar do paciente com DPOC como a condutância, resistência, capacidade pulmonar total, volume residual e difusão.³⁹

Além dos critérios espirométricos, existem os aspectos clínicos e gasométricos adicionais aos dados espirométricos¹ tais como:

- . Dispnéia de acordo com o mMRC 2 ou 3 (Anexo 1), representando doença grave;
- . dispnéia de acordo com mMRC 4, representando doença muito grave;
- . presença clínica de *cor pulmonale*, representando doença muito grave;
- . hipoxemia $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, representando doença grave;
- . hipercapnia $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg, representando doença muito grave.

A associação entre apnéia obstrutiva do sono (AOS) e DPOC, foi denominada por Flenley⁴⁰ como *overlap syndrome* e há maior tendência para hipoxemia noturna, hipercapnia crônica, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Portanto, a AOS pode levar a uma gravidade maior no estadiamento da DPOC.⁴¹

A dispnéia é um sintoma muito freqüente, sendo algumas vezes a única queixa do paciente com DPOC e corresponde a um forte preditor de sobrevida.⁴² O desenvolvimento da dispnéia é multifatorial e tem sido relacionado com o grau de obstrução da via aérea, anormalidades de troca gasosa, estado nutricional, força muscular inspiratória, hiperinsuflação pulmonar, centro respiratório, fator psicológico e fator socioeconômico-cultural.⁴³

O teste de caminhada de 6 minutos é um método de avaliação importante que pode prever a sobrevida do paciente. A mínima diferença de distância a ser percorrida, para que repercuta na clínica e na percepção do paciente, após uma determinada intervenção é em média de 54 metros.^{44 45 46 47}

O índice de massa corporal (IMC) tem sido uma variável fácil de obter e é também um fator de risco independente para mortalidade em DPOC.⁴⁸

Comparando baixos com elevados índices, o risco relativo foi 7,11 para mortalidade nos pacientes com maior grau de desnutrição.⁴⁹

Bartolome Celli e colaboradores realizaram uma coorte com DPOC, onde quatro variáveis (VEF₁, teste de caminhada de 6 minutos, escala de dispnéia mMRC e índice de massa corporal) foram expressivas em predizer fator de risco para mortalidade. O índice BODE (*Body-mass index, airway obstruction, dyspnea, exercise*) varia de 0 até 10 pontos, sendo que quanto maior o valor, maior o risco de morte.⁵⁰

Outro estudo realizado pelo mesmo grupo avaliou a sobrevida de 689 pacientes com DPOC segundo idade, gênero, sexo, índice de massa corporal, estadiamento de DPOC segundo a ATS pelo VEF₁, PaO₂, teste de caminhada de 6 minutos, índice BODE, capacidade inspiratória sobre capacidade pulmonar total (CI/CPT), escala de dispnéia da mMRC e comorbidades. Houve diferença significativa na mortalidade em IMC, estadiamento de DPOC segundo a ATS (pelo VEF₁), índice BODE, CI/CPT, escala de dispnéia da mMRC e comorbidades. As melhores variáveis para se avaliar a sobrevida foram índice BODE e CI/CPT, sendo superiores à análise do VEF₁. A fração de inspiração (CI/CPT) de 25% foi o melhor ponto de corte delimitado pela curva ROC (*Receiver Operative Curve*). A sensibilidade foi de 0,71, especificidade de 0,69, valor preditivo positivo de 0,46 e valor preditivo negativo de 0,87. Na análise da Kaplan-Meier mostrou que CI/CPT \leq 25% foi associado significativamente com menor sobrevida do que CI/CPT > 25% para todas as causas de morte e para causas respiratórias de morte.³⁸ Deste modo a fração de inspiração é um melhor marcador funcional, sendo mais

representativo do que os índices tradicionais de limitação ao fluxo aéreo e de hiperinsuflação pulmonar.⁵¹

A CI, em % do previsto pós-BD, é um bom preditor de distância do teste de caminhada de 6 minutos e tem forte associação com outras variáveis de gravidade do DPOC como o estadiamento pelo GOLD e o índice BODE. A vantagem principal da realização da CI é que não necessita de pletismografia, podendo ser realizada com a manobra da capacidade vital lenta, mas devendo seguir critérios rigorosos para sua reprodutibilidade. Um ponto de corte de 70% pode ser usado para classificar os pacientes conforme a gravidade.⁵²

Métodos mais sensíveis e específicos de avaliação que melhor predizem a sobrevida do paciente têm sido utilizados diariamente. Apesar de resultados preliminares, a proteína C reativa (PCR) é uma ferramenta sorológica que pode auxiliar no prognóstico do paciente com DPOC. Este achado é mais um fator consistente com a hipótese de que a DPOC é uma doença sistêmica e multifatorial.⁵³

Efeito dos broncodilatadores e corticosteróides na DPOC

A função pulmonar do DPOC está prejudicada pelo estreitamento estrutural das vias aéreas, combinado com o efeito de broncoconstrição colinérgica e diminuição da retração elástica. Broncodilatadores melhoram a limitação ao fluxo aéreo por produzirem relaxamento da musculatura lisa, embora à ação de β_2 -agonista e anticolinérgico atuem por diferentes mecanismos. Os broncodilatadores anticolinérgicos produzem relaxamento dos músculos da via aérea pelo

antagonismo da acetilcolina nos receptores muscarínicos. Estes receptores também apresentam um papel na regulação da secreção do muco. Os broncodilatadores β_2 -agonistas induzem broncodilatação através da estimulação dos β_2 -receptores.^{3 12 13}

β_2 -agonistas de curta ação têm início de ação mais rápido, mas duração mais curta do que os anticolinérgicos. Com a combinação dos dois medicamentos há um efeito aditivo, provendo uma eficácia maior destes em conjunto que quando utilizados separadamente.^{3 12 13} Aliverti e colaboradores evidenciaram aumento do VEF₁, CVF, CI e redução da capacidade residual funcional e do VR com efeito do salbutamol em pacientes com DPOC.⁵⁴

Existem três broncodilatadores inalatórios de longa ação que são utilizados em pacientes com DPOC, que são o tiotrópio, o salmeterol e o formoterol. Tiotrópio é um anticolinérgico inalatório de longa ação que atua nos receptores muscarínicos (M₃). Salmeterol foi o primeiro broncodilatador β_2 -agonistas de longa ação licenciado para DPOC, com disponibilidade desde 1997 na Europa e desde 1998 nos Estados Unidos da América. Formoterol foi aprovado para o uso em 2001, sendo também um broncodilatador β_2 -agonistas de longa ação.^{12 13} Formoterol é um broncodilatador de longa ação racêmico podendo ser utilizado com dispositivo *Aerolizer*. Início de ação aproximado de 5 minutos e manutenção de 12 horas.^{55 56} Celik e colaboradores compararam salmeterol com formoterol. O início de ação mais rápido foi com o formoterol (aumento de 0,2 L no VEF₁ aos 10 minutos).⁵⁷

Comumente, exacerbações são definidas com base no aumento de sintomas usando os critérios similares ao de Anthonisen (aumento da tosse e

escarro, escarro purulento e aumento da dispnéia). O tiotrópio apresenta redução dos sintomas relacionados à exacerbação e diminui a incidência de hospitalizações. A velocidade da queda do VEF₁ com tiotrópio parece ser menos acentuada quando comparada com outros tratamentos.⁵⁸ O evento adverso do anticolinérgico de longa ação que ocorre de maneira expressiva comparada com outras medicações ou placebo é boca seca.⁵⁹ O formoterol na dose de 24 mcg tem demonstrado reduzir o número de exacerbações quando comparado ao placebo. Um benefício do formoterol quando comparado com o salmeterol é que o seu início de ação é mais precoce.^{55 56}

A inflamação crônica pulmonar e sistêmica vem ganhando destaque nos trabalhos realizados com pacientes portadores de DPOC.⁶⁰ Corticóide inalatório tem sido relatado em reduzir a frequência de exacerbações⁶¹ e redução da mortalidade em estudos retrospectivos.⁶² Com intuito de avaliar outro tratamento que demonstrasse redução da mortalidade, além dos conhecidos, como oxigenoterapia em pacientes com hipoxemia persistente, cirurgia redutora em portador de enfisema heterogêneo e com baixa capacidade ao exercício⁶³ e cessação do tabagismo com doença precoce; o estudo TORCH demonstrou os benefícios de associação medicamentosa. Este estudo randomizado, duplo-cego denominado TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) avaliou prospectivamente a associação do corticóide inalatório e broncodilatador de longa ação no paciente com DPOC. Comparando a associação medicamentosa, com o placebo houve uma forte tendência à redução da mortalidade em 3 anos (p=0,052), com redução significativa da necessidade de corticóide, de necessitar novas hospitalizações e de exacerbações. Os pacientes tratados com salmeterol e

fluticasona tiveram significativa melhora na pontuação do questionário de qualidade de vida SGRQ e do incremento funcional do VEF₁.^{64 65}

Resposta ao broncodilatador

A efetividade do broncodilatador em pacientes com DPOC pode ser mensurada através das medidas de função pulmonar antes e após a administração do medicamento. A prática mais utilizada como critério de resposta tem sido por meio do VEF₁. No entanto, a reversibilidade dos broncodilatadores em pacientes com DPOC não fica limitada ao VEF₁ e outras medidas de função pulmonar, como os volumes pulmonares, os quais não são feitos rotineiramente, têm demonstrado informações importantes.^{66 67} Pacientes com DPOC e hiperinsuflação podem apresentar resposta ao broncodilatador somente à capacidade inspiratória sem alteração nas medidas de fluxo, apresentando boa correlação com a melhora da dispnéia.^{68 69}

Hiperinsuflação pulmonar é definida como um aumento anormal do volume de ar que permanece nos pulmões no final de uma expiração espontânea. Em muitos pacientes com DPOC o tempo expiratório durante a respiração ao repouso é insuficiente para permitir uma redução do volume expiratório resultando em alçapamento. Esta situação é agravada no exercício, onde o tempo expiratório é mais curto causando hiperinsuflação dinâmica.^{70 71} Estudos têm demonstrado que broncodilatadores de curta ação reduzem a capacidade residual funcional e aumentam a capacidade inspiratória, durante o exercício, em pacientes DPOC com limitação ao fluxo aéreo.^{72 73} O formoterol 12 mcg inalado duas vezes ao dia

também têm demonstrado resultados satisfatórios, melhorando a hiperinsuflação dinâmica com aumento da capacidade inspiratória e alívio da dispnéia.⁷⁴ O tiotrópio como uso isolado⁷⁵ ou combinado com o formoterol também auxilia na redução da hiperinsuflação relacionada ao exercício.^{76 77}

Devido à perda da retração elástica, as manobras de expiração forçada podem causar colapso das vias aéreas e conseqüentemente ocultar parte da resposta ao fármaco empregado, especialmente em pacientes portadores de enfisema. A pletismografia de corpo inteiro permite algumas manobras, como a da resistência (Raw), que não se utiliza uma respiração forçada, podendo determinar o grau de obstrução e a resposta à droga. No estudo de Gimeno e colaboradores dos 51 pacientes 20 (39%) apresentaram resposta ao fenoterol após 30 minutos do seu emprego na CVF, no VEF₁ e/ou na Raw. Cinco pacientes (10%) apresentaram resposta pós-broncodilatador na Raw, sem apresentar melhora da função significativa no VEF₁ e na CVF. Onze pacientes (22%) apresentaram resposta ao broncodilatador somente na CVF. Nos pacientes com enfisema onde as medidas do VEF₁ podem ser confundidas com colapso brônquico, há vantagem de se utilizar a resistência das vias aéreas como uma manobra fidedigna.⁷⁸

Portanto, para uma criteriosa avaliação de resposta ao broncodilatador deve-se utilizar um método com espirometria completa, sendo o padrão ouro a pletismografia.⁷⁹

A presença ou ausência da reversibilidade é uma das maiores distinções entre asma e DPOC. Um estudo com 133 pacientes com asma e 116 pacientes com DPOC demonstrou que os asmáticos apresentavam aumento médio do VEF₁ de 307 ml, enquanto que em DPOC o acréscimo médio foi de 120 ml.⁸⁰ Fabbri e

colaboradores compararam asmáticos e enfisematosos com VEF₁ médio de 56%. A melhora média do VEF₁ em asmáticos foi de 252 ml e em DPOC foi de 123 ml.⁸¹ Nas diretrizes para testes de função pulmonar de 2002, o critério para resposta ao broncodilatador é de valores maiores ou iguais a 200 ml na variação absoluta e de valores acima de 7% na variação percentual em relação ao previsto, utilizando como padrão 400 mcg de β_2 de curta ação.⁸²

Appleton e colaboradores revisaram pacientes com DPOC com pobre reversibilidade e que utilizaram posteriormente salmeterol. O aumento do VEF₁ foi de 0,1 L com 50 μ g de salmeterol e 0,12 L com 100 μ g de salmeterol.⁸³ O estudo realizado por Maesen et al, encontrou que o formoterol elevou modestamente o VEF₁, em pacientes DPOC com pobre reversibilidade.⁸⁴ Estudos recentes têm mostrado que ocorre decréscimo da reversibilidade com o aumento da idade em adultos.^{85 86}

O melhor método de aferição da resposta ao broncodilatador em pacientes DPOC tem sido discutido. O uso de formoterol na avaliação pletismográfica também tem sido motivo de estudos pela sua melhora funcional evidenciada em poucos minutos, assim como os β_2 de curta ação.⁸⁷ Hipotetiza-se que mais variáveis além do VEF₁ devam ser analisadas pela pletismografia para uma melhor avaliação da resposta imediata ao formoterol nos pacientes DPOC com pouca reversibilidade.

OBJETIVO

Avaliar a resposta broncodilatadora ao formoterol por pletismografia, em portadores de DPOC com pobre reversibilidade ao broncodilatador de curta ação.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção de Pacientes

Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo-cego, de Janeiro a Junho de 2006, onde pacientes ambulatoriais com DPOC estável foram encaminhados por médicos pneumologistas do Pavilhão Pereira Filho da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre para o Laboratório de Função Pulmonar da mesma entidade. O diagnóstico de DPOC seguiu os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*.^{1 2} No Laboratório estes pacientes foram avaliados com questionários padrões, anamnese, exame físico e espirometria simples. Foram selecionados os que preenchiam os critérios de inclusão:

- a) Diagnóstico clínico, apresentando um ou mais dos sintomas de DPOC: dispnéia, tosse e expectoração crônica;
- b) Tabagista por mais de 20 anos/maço;
- c) Espirometria simples com $VEF_1/CVF < 70\%$ pós BD de curta ação e com $VEF_1 < 70\%$;
- d) Espirometria sem resposta ao BD⁸²;
- e) Idade maior de 40 anos;
- f) Sem agudização nas últimas 4 semanas;
- g) Sem uso de broncodilatadores de longa ação nas últimas 24 horas e de curta ação nas últimas 12 horas.

Critérios de exclusão estabelecidos foram:

- a) História de Asma atual ou passada;
- b) História de atopia;
- c) Deficiência de α_1 -antitripsina diagnosticada;
- d) Uso de corticosteróides e/ou antibióticos nas últimas 4 semanas;
- e) Comorbidades que poderiam interferir no estudo como, por exemplo, cardiopatias e outras doenças pulmonares que não DPOC;
- f) Paciente sem condições técnicas de realizar pletismografia;
- g) Contraindicação para realizar provas funcionais e teste de caminhada.

Obtenção de Dados Clínicos

Foi realizado um questionário (Anexo 1) em que os pacientes respondiam os seguintes itens: nome, idade, sexo, raça, tabagismo (idade de início e término; atual ou prévio; número de cigarros/dia; anos/maço), presença de sintomas (dispnéia pelo *Medical Research Council* modificado^{31 88}, escala de Mahler⁸⁹ e escala de BORG^{90 91}; tosse e expectoração crônica), presença de história atual ou pregressa de asma ou outra doença pulmonar, história de familiar com a mesma doença pulmonar, comorbidades, história de uso de antibióticos ou de corticosteróides nas últimas 4 semanas, história de dermatite atópica e/ou rinosinusite.

Realização da Espirometria Simples

Durante o período de Janeiro a Junho de 2006, após a análise dos critérios de inclusão e exclusão os pacientes selecionados tiveram seu peso e altura mensurados e foi realizado exame físico respiratório. Foram submetidos à espirometria simples da marca KOKO, com teste de broncodilatador de curta ação (400 mcg de fenoterol em nebulímetro dosificado com aerocâmara) no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho. Calibração e controle de qualidade conforme orientação da SBPT⁸². A tabela empregada para valores previstos foi a de Pereira⁹².

Não poderia ter administrado broncodilatador de curta ação nas últimas 12 horas, nem broncodilatador de longa ação nas 24 horas pré-exame. Somente ingressaram no estudo se apresentassem pós broncodilatador $VEF_1/CVF < 70\%$ e $VEF_1 < 70\%$ previsto. Não poderia apresentar resposta ao broncodilatador de curta ação. Pobre reversibilidade ao broncodilatador foi definida pela variação após 15 minutos da administração do fenoterol inferior a 200 ml do valor absoluto (pós . pré BD) e 7% do valor previsto (pós-pré BD/previsto) para o VEF_1 , seguindo critérios da SBPT.⁸² Os pacientes que ingressaram no estudo, como critério diagnóstico de DPOC^{1 4 33}, não apresentaram resposta ao broncodilatador de curta ação.

Realização da Pletismografia

A pletismografia é considerada o padrão áureo para a determinação dos volumes pulmonares, com capacidade para avaliar fluxo e todo o volume pulmonar, assim como aferição da resistência e condutância, com rapidez, precisão e reprodutibilidade. Este método consiste na aplicação do princípio da lei de Boyle-Mariotte, onde em condições isotérmicas, o produto de volume pela pressão de um gás é constante.

O paciente é colocado inteiramente dentro do pletismógrafo, onde é hermeticamente fechado. À medida que o paciente faz esforços respiratórios repetitivos e rápidos ou respira normalmente, contra um interruptor ocluindo a via aérea, o ar dos pulmões é descomprimido e comprimido, havendo as alterações volumétricas. Portanto, a pressão no pletismógrafo muda com câmbios no volume pulmonar.⁸²

Para determinação da resistência das vias aéreas o paciente faz esforços rápidos repetitivos suaves (*paiking*). As oscilações resultantes das variações de pressão são registradas imediatamente pelos manômetros na boca e na caixa e os fluxos aéreos são medidos pelo pneumotacógrafo. A resistência das vias aéreas é calculada a partir da relação entre a diferença de pressão alveolar e a diferença de fluxo. Duas manobras são realizadas, a de arquejo com a obturação aberta e arquejo com a obturação fechada. A razão das duas inclinações resulta na resistência.⁸²

A difusão de monóxido de carbono (DCO) foi realizada com a técnica da respiração única, em média de 10 segundos, com respiração sustentada. Os analisadores de uma amostra de gás alveolar coletada em bolsa foram exibidos graficamente por volume contra tempo.⁸²

Consecutivamente, 40 pacientes com DPOC estável, preencheram os critérios e assinaram o termo de consentimento, concordando em ser incluídos no estudo. No dia seguinte da espirometria simples, foram submetidos à pletismografia de corpo inteiro, marca *Sensor Medics*®, modelo Autobox Vmax 22, no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho. Foi orientada a suspensão de broncodilatadores de curta ação por 12 horas e de longa ação por 24 horas. Foi também contra-indicado tabagismo e ingestão de cafeína 6 horas antes do exame.

O exame foi realizado por médico pneumologista com treinamento na técnica. O equipamento era calibrado antes de cada exame sendo as condições de temperatura e pressão estáveis. Foram utilizadas como parâmetros de valores preditos da SBPT para valores espirométricos⁹² e para volumes pulmonares⁹³, Briscoe⁹⁴ para valores de resistência e condutância das vias aéreas e Crapo⁹⁵ para DCO.

O exame consistia na realização de espirometria simples com curva fluxo-volume e volume-tempo, medida de volumes pulmonares pela técnica da pletismografia, análise da resistência e condutância, assim como teste de difusão pela técnica da diluição de monóxido de carbono.

Após esta etapa o médico que estava realizando o exame saía da sala e uma técnica do laboratório com uma planilha randomizada entre formoterol e placebo aplicava o dispositivo inalatório (*aerolizer*). Vinte pacientes receberam de forma randomizada duplo-cega formoterol 12 mcg e 20 pacientes receberam placebo. As substâncias estavam preservadas em cápsulas. Após 30 minutos as medidas eram repetidas, exceto a DCO que foi realizada somente na etapa pré

broncodilatador. O fluxograma com três dias de análise e seus respectivos exames aplicados, está representado na figura 1.

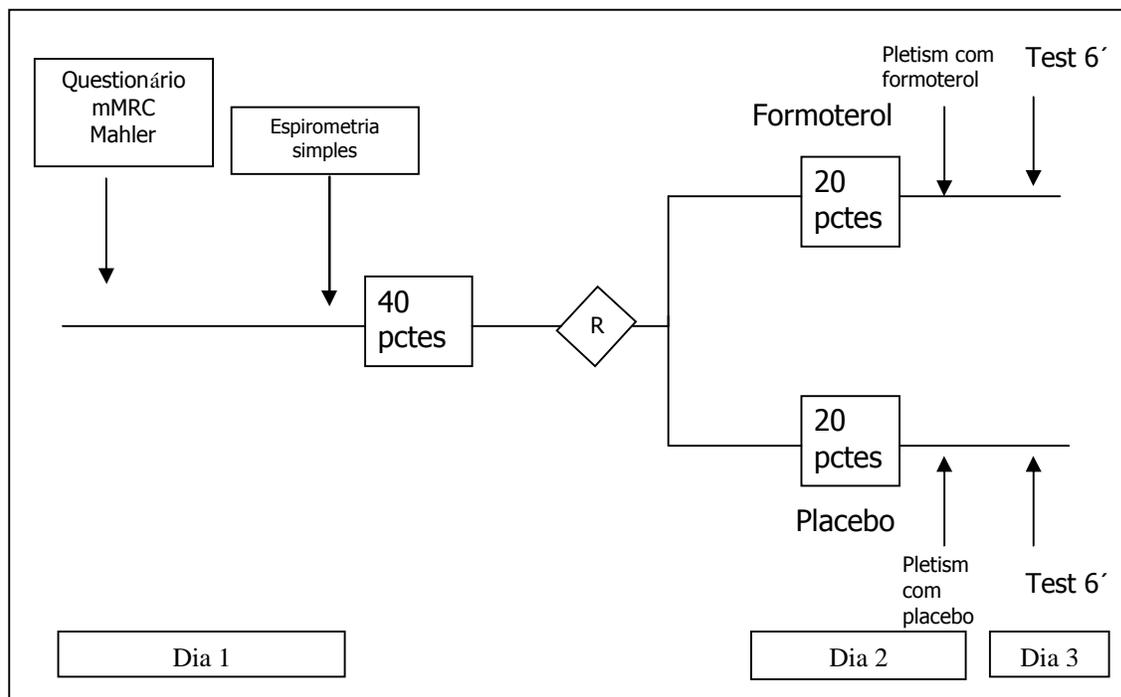


FIGURA 1 - Fluxograma do estudo

Pletism : pletismografia

Critérios de Resposta ao Broncodilatador

- a) VEF_1 : Incremento de 200 ml e 7% ao BD;
- b) CVF: incremento de 350 ml, em valores absolutos;
- c) CVL: incremento de 15% do valor inicial;
- d) CI: incremento de 15% do valor inicial;
- e) RVA: redução de 35% do valor inicial;

- f) sGaw: incremento de 50% do valor inicial, de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da SBPT (SBPT, 2002),⁸² assim como para os demais parâmetros citados anteriormente;
- g) VR: redução de 20% do previsto de acordo com Newton et.al (2002)⁹⁶.
- h) Para cálculo da resposta percentual em relação ao previsto (VEF₁ e VR), utilizou-se a seguinte fórmula (Weir e Burge, 1991)⁹⁷:

$$\frac{\text{VEF}_{1 \text{ PÓS-BD}} - \text{VEF}_{1 \text{ PRÉ-BD}}}{\text{VEF}_{1 \text{ PREVISTO}}} \times 100$$

Para cálculo da resposta percentual em relação ao valor inicial (demais parâmetros) utilizou-se a seguinte fórmula (Weir e Burge, 1991)⁹⁷:

$$\frac{\text{PARÂMETROS PÓS-BD} - \text{PARÂMETROS PRÉ-BD}}{\text{PARÂMETROS PRÉ-BD}} \times 100$$

Os testes de função pulmonar foram realizados seguindo os consensos da SBPT⁸² e da *American Thoracic Society*.⁹⁸

Crítérios de Reprodutibilidade e Aceitação

Manobra da CVF (SBPT, 2002)⁸²:

- a) Inspiração profunda prévia. Esforço expiratório máximo, especialmente o esforço inicial. Ausência de tosse ou fechamento da glote no primeiro segundo. Ausência de escape ou obstrução da peça bucal;
- b) Volume de retroextrapolação inferior a 150 ml ou 5% da CVF;
- c) Traçado mostrando mais de 6 segundos de expiração ou *plateau* evidente;
- d) Três curvas aceitáveis, variação inferior a 150 ml entre os dois maiores valores de VEF₁ e CVF.

Manobra da CVL (Ruppel, 1998) ^{82 99}:

- a) Volume expiratório final variado em até 100 ml entre três manobras;
- b) *Plateau* de volume observado na inspiração e expiração máxima;
- c) Pelo menos duas manobras aceitáveis, com variação inferior a 200 ml;
- d) Diferença inferior a 200 ml quando comparada à CVF.

CRF, RVA e GVA/VP (Ruppel, 1998) ^{82 94 99}:

- a) Equilíbrio térmico atingido previamente;
- b) Alças pressão-fluxo fechadas, estando a pressão e o fluxo dentro da variação calibrada para os respectivos transdutores;
- c) Freqüência das manobras de arquejamento (*panting*) preferencialmente em torno de 1 Hz;
- d) RVA e GVA/VP calculadas para cada manobra, individualmente;

- e) De três a cinco manobras com variação não superior a 10% entre as mesmas.

Difusão de CO (diretrizes 2002)^{82 95}:

- a) Traçado inspiratório rápido e suave;
- b) Volume lavado de espaço morto entre 0,75 e 1,00L;
- c) Volume de amostra alveolar entre 0,5 e 1,00L;
- d) Volume inspiratório de pelo menos 90% da melhor CV prévia;
- e) Tempo de sustentação da respiração entre 9 e 11 segundos;
- f) Mínimo de duas manobras aceitáveis (diferença entre as mesmas inferior a 10% ou 3 ml CO/min/mmHg), e sua média relatada.

Escalas de dispnéia

Três escalas de dispnéia foram utilizadas no trabalho, sendo uma delas aplicada pré e pós teste de caminhada de 6 minutos. A escala de Mahler avalia 3 padrões listados em 15 possibilidades para descrever a experiência que o paciente tem com determinadas situações (dispnéia em atividades de trabalho, dispnéia para esforços físicos usuais e dispnéia para esforços físicos mais intensos).^{72 100 101} A escala do mMRC^{1 31} analisa a dispnéia do paciente comparando desde o exercício físico até em situações de dispnéia incapacitante para sair de casa. A escala de BORG⁹⁰ foi outra medida avaliada de dispnéia pré e pós teste de caminhada de 6 minutos (Anexo1).

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)

O TC6M é uma medida do estado funcional do paciente, com boa predição de morbidade e mortalidade. O teste de caminhada padronizado em nosso estudo foi com uma distância de 30 metros⁴⁴, realizado um dia após a pletismografia. Foi aferida a pressão arterial sistêmica antecedendo o teste. O paciente não poderia fazer atividades vigorosas nas últimas 2 horas e nos 10 minutos anteriores ao exame era orientado a ficar sentado numa cadeira descansando. Antes e depois do TC6M algumas variáveis foram analisadas como:

- a) Escala de BORG⁹⁰
- b) Desconforto ou dor em membros inferiores
- c) Saturação de oxigênio por oximetria de pulso
- d) Freqüência cardíaca
- e) Freqüência respiratória

O paciente era orientado em caminhar na maior velocidade possível durante os seis minutos, sem correr, percorrendo o trajeto limitado entre os cones no corredor do hospital, o qual apresenta marcações a cada metro. O protocolo utilizado seguiu o Consenso padrão da ATS.⁴⁴

Índice BODE e Fração de inspiração

O índice BODE que avalia o VEF₁, índice de massa corporal, escala de mMRC para dispnéia e a distância percorrida pelo teste de caminhada de 6 minutos tem sido usado como parâmetro mais fidedigno de prognóstico do que

somente o VEF₁. Sua pontuação varia de 0 até 10 pontos, sendo que elevando o escore aumenta a gravidade com maior risco de mortalidade (tabela 2). Quartil 1 definido de escore 0 a 2, quartil 2 com escore de 3 a 4, quartil 3 com escore de 5 a 6 e quartil 4 com escore de 7 a 10.⁵⁰

TABELA 2 É Índice BODE

Variáveis	Pontos no Índice BODE			
	0	1	2	3
VEF1 (%)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
Distância TC6D(m)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149
Escala MRC	0 . 1	2	3	4
IMC (kg/m²)	> 21	≤ 21		

A fração de inspiração pela pletismografia, ou seja, a relação entre Capacidade Inspiratória pela Capacidade Pulmonar Total se traduz como um bom marcador de sobrevida, com boa correlação com o índice BODE. Se a CI/CPT for menor ou igual a 25% há maior risco de mortalidade.³⁷

Análise estatística e ética

Os dados foram computados numa planilha do Microsoft Excel 2003 e a análise estatística foi realizada com o programa EpiInfo 6.04. As variáveis

numéricas foram expressas em média e desvio padrão. As comparações dos valores dessas variáveis antes e após a intervenção (placebo ou formoterol) foram efetuadas por meio do teste t. O teste qui-quadrado foi usado para análise de dados com proporções. Os valores de p foram considerados significativos para $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento para participar do estudo, tendo lido e compreendido o trabalho.

RESULTADOS È ARTIGO

Artigo Original

Resposta broncodilatadora imediata ao formoterol em doença pulmonar obstrutiva crônica com pouca reversibilidade*

Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease

Adalberto Sperb Rubin¹, Fábio José Fabrício de Barros Souza², Jorge Lima Hetzel³, José da Silva Moreira⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar, por meio de provas de função pulmonar, a eficácia broncodilatadora do formoterol após 30 min de sua administração em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com pouca reversibilidade. **Métodos:** Estudo prospectivo incluindo 40 pacientes portadores de DPOC com resposta negativa ao broncodilatador de curta duração utilizado no teste espirométrico—variação menor que 200 mL e 7% do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Os pacientes encontravam-se nos estágios II, III ou IV da DPOC (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia/Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) e apresentavam VEF₁ ≤ 70% do previsto. Foram randomizados em dois grupos de 20, com características clínicas semelhantes, e cada grupo recebeu formoterol ou placebo por meio de inalador de pó seco. As provas de função pulmonar (por pletismografia) foram repetidas após 30 min da administração de formoterol ou placebo. **Resultados:** Observaram-se aumento significativo de VEF₁ (p = 0,00065), capacidade inspiratória (p = 0,05) e capacidade vital forçada (p = 0,017) e redução significativa da resistência das vias aéreas (p = 0,010) no grupo formoterol, em comparação ao grupo placebo, assim como menor redução do volume residual e menor aumento da capacidade vital e da condutância específica das vias aéreas. **Conclusões:** Em portadores de DPOC com resposta negativa ao broncodilatador de curta duração utilizado no teste espirométrico, o formoterol levou a uma melhora significativa da função pulmonar após 30 min de sua administração. Estudos posteriores serão necessários para determinar se esse fármaco pode ser utilizado também como medicação de alívio imediato dos sintomas em DPOC.

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

Abstract

Objective: To evaluate, using pulmonary function tests, the effectiveness of formoterol as a bronchodilator at 30 min after its administration in patients with poorly reversible COPD. **Methods:** A prospective study including 40 COPD patients not responding to the short-acting bronchodilator used in the spirometric test—variation of less than 200 mL and less than 7% of predicted in forced expiratory volume in one second (FEV₁). All patients were classified as having stage II, III, or IV COPD (Brazilian Thoracic Society/Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) and presented FEV₁ ≤ 70% of predicted value. The patients were randomized into two groups of 20, with similar clinical characteristics, receiving, via a dry powder inhaler, either formoterol or a placebo. The pulmonary function testing (plethysmography) was repeated at 30 min after formoterol or placebo administration. **Results:** In the formoterol group, the mean values obtained for FEV₁, inspiratory capacity, and forced vital capacity were significantly greater than those obtained in the placebo group (p = 0.00065, p = 0.05, and p = 0.017, respectively), whereas that obtained for airway resistance was significantly lower (p = 0.010). Less pronounced differences were observed for residual volume, vital capacity and specific airway conductance, which were lower, higher and higher, respectively, in the formoterol group. **Conclusions:** In COPD patients not responding to the short-acting bronchodilator used in the spirometric test, formoterol promoted significant improvement in lung function at 30 min after of administration. Further studies are required to confirm whether formoterol can also be used as a medication for immediate relief of symptoms in COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory function tests; Bronchodilator agents.

* Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, Programa de pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Coordenador do Programa de Residência em Pneumologia. Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Professor do Departamento de Pneumologia. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Professor do Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
Endereço para correspondência: Adalberto Sperb Rubin. Rua Anita Garibaldi, 1226/1403, CEP 90450-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel 55 51 3330-1813. E-mail: arubin@terra.com.br

Recebido para publicação em 23/3/2007. Aprovado, após revisão, em 4/9/2007.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por obstrução progressiva ao fluxo aéreo não totalmente reversível.^(1,2) As diretrizes atuais para DPOC recomendam a prescrição de broncodilatadores como uma medida farmacológica importante no tratamento dessa condição.^(1,2)

O formoterol é um potente β_2 -agonista de longa ação (12 h) com rápido início de ação, o que foi confirmado em uma série de estudos envolvendo portadores de asma. Em alguns casos, porém, quando o medicamento foi utilizado em portadores de DPOC, relataram-se ganhos funcionais de curta e longa duração.⁽³⁾ O início da ação do efeito broncodilatador do formoterol em DPOC pode ser tão imediato quanto o observado em β_2 -agonistas de curta duração, como o salbutamol.⁽⁴⁾

Na prática clínica, os pacientes relatam uma melhora subjetiva dos sintomas após o uso de formoterol,⁽⁵⁾ embora tais melhoras não sejam sempre confirmadas pela prova de reversibilidade broncodilatadora comumente utilizada.⁽⁶⁾ Essa falha em se demonstrar um efeito, medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), pode ser resultante do colapso precoce das vias aéreas, o qual pode levar à subestimação do efeito broncodilatador nas vias aéreas mais periféricas, onde a resistência é mais acentuada em pacientes com DPOC.⁽⁷⁾ Estudos recentes enfocando outras variáveis que não o VEF_1 para investigar o efeito imediato do formoterol como broncodilatador em DPOC, incluindo análise do volume, mostraram uma boa correlação entre a administração de formoterol e o alívio dos sintomas, especialmente a dispnéia.⁽⁸⁾

O presente estudo foi delineado para investigar o efeito imediato da administração de formoterol em portadores de DPOC com pouca reversibilidade.

Métodos

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado envolvendo portadores de DPOC tratados ambulatorialmente entre janeiro e junho de 2006 em um serviço especializado em doenças pulmonares. O diagnóstico de DPOC foi feito de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), e todos os testes espirométricos foram realizados segundo as diretrizes da SBPT.^(1,9) Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnós-

tico de estágio II, III ou IV da doença (SBPT), VEF_1 igual ou inferior a 70% do previsto e ausência de resposta ao broncodilatador de curta ação utilizado no teste espirométrico, sendo a ausência de resposta definida como uma variação do VEF_1 menor que 200 mL, ou menor que 7% do previsto, 15 min após a administração de formoterol. Foram excluídos os pacientes com exacerbação dos sintomas, os que apresentaram infecção respiratória nas últimas quatro semanas, os com asma atual ou pregressa ou qualquer outra doença pulmonar crônica, e também os que não suportaram realizar a pletismografia ou o teste de caminhada de seis minutos.

Os pacientes que participaram do estudo preencheram o questionário modificado do *Medical Research Council*,⁽¹⁰⁾ desenvolvido como uma forma de quantificar a dispnéia, a qual também foi avaliada utilizando-se a escala de Borg.⁽¹¹⁾ Todos os pacientes foram submetidos à pletismografia, após a qual foram randomizados, de forma duplo-cega, para receber, por via inalatória, 12 μ g de formoterol (grupo formoterol) ou placebo (grupo placebo). As substâncias foram apresentadas em cápsulas e administradas utilizando-se um inalador de pó seco (Aerolizer™; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemanha).

Os seguintes parâmetros foram analisados no momento basal e 30 min após a administração do broncodilatador ou do placebo: capacidade vital forçada (CVF), capacidade vital (CV), capacidade inspiratória (CI), FEV_1 , relação FEV_1/CVF , capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), *airway resistance* (R_{aw} , resistência das vias aéreas) e *specific airway conductance* (sGAW, condutância específica das vias aéreas). Utilizamos os valores previstos para brasileiros (SBPT) para calcular os parâmetros espirométricos⁽¹²⁾ e os volumes pulmonares.⁽¹⁴⁾ Os valores previstos de Briscoe & Dubois⁽¹⁵⁾ foram utilizados para a R_{aw} e a sGaw. Os valores previstos para a capacidade de difusão do monóxido de carbono foram os estabelecidos por Crapo.⁽¹⁶⁾

As provas de função pulmonar foram realizadas segundo as diretrizes da SBPT e da *American Thoracic Society* (ATS).^(12,13) A espirometria de triagem com prova de reversibilidade broncodilatadora foi realizada utilizando-se um espirômetro calibrado (Koko spirometer; PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA), e a pletismografia foi realizada utilizando-se um sistema Vmax 22 (SensorMedics Inc., Yorba Linda, CA, EUA).

No dia seguinte à pletismografia, os pacientes realizaram o teste de caminhada de seis minutos segundo as diretrizes da ATS.⁽¹⁷⁾ Todos os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade da doença, seguindo os parâmetros do índice *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE, índice de massa corpórea, obstrução das vias aéreas, dispnéia e capacidade de exercício).⁽¹⁸⁾

A análise dos dados foi realizada utilizando-se uma planilha Microsoft Excel e o programa Epi Info, versão 6.04. Os valores pré- e pós-intervenção (formoterol ou placebo) encontrados para as variáveis numéricas foram expressos como média \pm desvio padrão, e os testes t foram utilizados para as comparações. O teste do qui-quadrado foi utilizado para analisar os dados expressos como proporção. O nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil. Todos os pacientes que participaram do

estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Quarenta e dois pacientes adultos consecutivos foram inicialmente incluídos. Dois foram excluídos porque não se conseguiu obter uma medida pletismográfica acurada. Os 40 pacientes restantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 20 indivíduos: os grupos formoterol e placebo.

As principais características da amostra antes da intervenção podem ser vistas na Tabela 1. Todos os pacientes apresentavam história de tabagismo de mais de 20 anos/maço, e 50% ainda fumavam na época do estudo. O exame pletismográfico revelou hiperinsuflação significativa em todos os pacientes (média do VR, 215% do previsto; média da CPT, 133% do previsto).

As comparações pós-broncodilatador entre os dois grupos são mostradas na Tabela 2. Os índices

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes antes da intervenção.

Variável	Grupo placebo (n = 20)		Grupo formoterol (n = 20)		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	66,0	8,1	66,0	10,0	0,890
IMC (kg/m ²)	26,1	4,2	24,0	3,8	0,105
VEF ₁ (L)	1,1	0,3	1,1	0,6	0,578
VEF ₁ (%)	43,3	14,3	45,8	15,0	0,593
CVF (L)	2,2	0,8	2,3	0,9	0,885
CVF (%)	73,1	19,1	71,2	17,8	0,752
VEF ₁ /CVF	46,8	8,3	51,0	14,2	0,293
CV (L)	2,5	0,8	2,6	1,0	0,661
CV (%)	82,7	19,3	78,3	16,2	0,439
CPT (L)	7,1	2,8	6,6	1,8	0,504
CPT (%)	137,7	27,8	128,2	30,1	0,305
VR (L)	4,5	1,7	4,2	1,9	0,649
VR (%)	226,5	84,8	204,8	78,5	0,404
CI (L)	1,8	0,8	1,7	0,7	0,496
CI (%)	41,2	27,4	42,0	23,7	0,912
Raw (kPa/L/s)	0,5	0,5	0,6	0,4	0,519
Raw (%)	373,4	117,0	432,7	194,1	0,287
sGaw (kPa/L/s)	0,2	0,1	0,3	0,5	0,546
sGaw (%)	15,7	8,1	17,8	12,9	0,455
IDB de Mahler	5,9	3,4	6,5	2,6	0,546
MMRC	2,2	1,4	1,8	1,0	0,320

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada; CV: capacidade vital; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CI: capacidade inspiratória; Raw: *airway resistance* (resistência das vias aéreas); e sGaw: *specific airway conductance* (condutância específica das vias aéreas); IDB: índice de dispnéia basal; e MMRC: *modified Medical Research Council* (escala-modificada do Conselho de Pesquisa em Medicina).

Tabela 2 – Valores pós-broncodilatador obtidos para as variáveis respiratórias.*

Variável	Grupo placebo	Grupo formoterol	p
VEF ₁ (L)	1,05 ± 0,15	1,27 ± 0,55	0,251
VEF ₁ (%)	43,40 ± 15,13	50,55 ± 14,64	0,136
CVF (L)	2,25 ± 0,62	2,60 ± 1,04	0,231
CVF (%)	76,65 ± 20,64	80,30 ± 21,16	0,583
CV (L)	2,50 ± 0,44	2,84 ± 1,07	0,284
CV (%)	84,00 ± 20,70	85,65 ± 20,00	0,798
CPT (L)	6,90 ± 1,20	6,65 ± 1,98	0,652
CPT (%)	133,90 ± 14,93	122,89 ± 32,87	0,239
VR (L)	4,20 ± 2,17	3,73 ± 2,07	0,414
VR (%)	214,10 ± 72,81	197,75 ± 136,42	0,497
CI (L)	1,80 ± 0,48	1,79 ± 0,72	0,552
Raw (kPa/L/s)	0,59 ± 0,25	0,45 ± 0,51	0,384
Raw (%)	374,60 ± 113,60	356,30 ± 157,78	0,675
sGaw (kPa/L/s)	0,25 ± 0,19	0,44 ± 0,50	0,198
sGaw (%)	15,65 ± 2,1	21,20 ± 13,77	0,216
Índice BODE	3,82 ± 2,58	2,95 ± 1,61	0,264
CI/CPT (%)	25,79 ± 10,82	28,88 ± 10,75	0,380
DLCO (%)	4,10 ± 1,92	4,67 ± 1,82	0,340
TC6 (m)	384,47 ± 107,52	420,21 ± 76,83	0,233

*Dados apresentados como média ± desvio padrão. VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CI: capacidade inspiratória; Raw: *airway resistance* (resistência das vias aéreas); sGaw: *specific airway conductance* (condutância específica das vias aéreas); BODE: *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (índice de massa corpórea, obstrução das vias aéreas, dispnéia e capacidade de exercício); CI/CPT: relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total; DLCO: *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (capacidade de difusão do monóxido de carbono); e TC6: teste de caminhada de seis minutos.

funcionais e os marcadores de gravidade foram semelhantes nos dois grupos. A média do índice BODE foi de 2,94 no grupo formoterol e de 3,82 no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às medidas da função pulmonar e aos escores de dispnéia, embora tenha havido diferenças quanto ao grau de variação dos testes quando eles foram realizados 30 min após a administração de placebo ou formoterol (Tabela 3).

A Figura 1 mostra a variação funcional (VEF₁, CVF, CI e Raw) 30 min após a administração de formoterol. O aumento do VEF₁ no grupo formoterol foi de 12,4%, em comparação a 0,1% no grupo placebo ($p = 0,00065$). Da mesma forma, o aumento pós-broncodilatador da CVF foi de 12,8%, significativamente maior do que os 5,1% encontrados após a administração do placebo ($p = 0,017$). A variação da CI foi de 7,4% no grupo formoterol e de -2,75% no grupo placebo ($p < 0,01$). A considerável redução da Raw após a administração de formoterol (-14%) foi significativamente diferente do leve aumento (2,6%) observado após a administração do placebo ($p = 0,010$). Embora tenha havido diferenças entre os dois grupos quanto a

outras variáveis, como a CV, o VR e a CPT, essas diferenças não foram significativas (Figura 2).

Discussão

Os resultados deste estudo sugerem que os portadores de DPOC com pouca reversibilidade podem apresentar uma melhora significativa da função pulmonar após a administração de formoterol. Embora o formoterol seja um broncodilatador de longa ação, as mudanças foram observadas 30 min após a administração, o que demonstra o seu rápido início de ação em DPOC, semelhante ao relatado em portadores de asma.⁽¹⁹⁾

Em portadores de DPOC, a qual é uma doença heterogênea, a reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo pode ou não ocorrer após a administração do broncodilatador. Portanto, mesmo quando a história clínica é acurada, é difícil determinar se a extensão da reversibilidade se deve às características da DPOC ou à asma associada. Conseqüentemente, decidimos excluir os pacientes que inicialmente apresentaram significativa variabilidade na prova de reversibilidade broncodilatadora, excluindo assim

Tabela 3 – Valores obtidos para as variáveis respiratórias 30 min após a intervenção.*

Variável	Grupo placebo	Grupo formoterol	p
VEF ₁	0,10 ± 7,40	12,40 ± 9,50	0,000065
CVF	5,10 ± 8,90	12,82 ± 10,80	0,01759
CV	1,95 ± 6,53	9,02 ± 10,70	0,1093
CI	-2,75 ± 19,40	7,42 ± 13,10	0,0099
CPT	-2,20 ± 6,81	-3,53 ± 9,90	0,8539
VR	-4,10 ± 10,32	-12,81 ± 20,03	0,1985
Raw	2,60 ± 17,31	-14,03 ± 21,70	0,0104
sGaw	3,32 ± 19,10	27,20 ± 43,81	0,1451

*Dados apresentados como média ± desvio padrão. VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; Raw: *airway resistance* (resistência das vias aéreas); e sGaw: *specific airway conductance* (condutância específica das vias aéreas).

possíveis casos de asma associada e tornando nossa amostra mais homogênea. Em um estudo envolvendo 133 portadores de asma e 116 portadores de DPOC,⁽²⁰⁾ a média de aumento do VEF₁ foi de 307 mL e de 120 mL, respectivamente, indicando que um aumento do VEF₁ de 200 mL é um bom ponto de corte para diferenciar uma doença da outra.

Os pacientes incluídos no presente estudo encontravam-se nos estágios II, III ou IV da DPOC e apresentavam VEF₁ menor que 70%—características que definem os pacientes sintomáticos com maior chance de se beneficiar com o uso de formoterol. Para se avaliar a gravidade da doença e a homogeneidade da população sob estudo, os pacientes foram classificados de acordo com os sistemas desenvolvidos pela Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e pela SBPT, e também por meio da aplicação do índice BODE.⁽¹⁸⁾

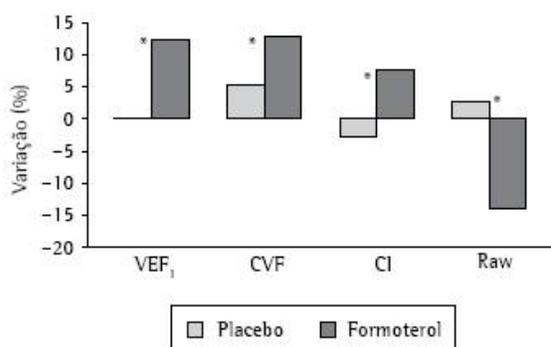


Figura 1 – Variação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), da capacidade vital forçada (CVF), da capacidade inspiratória (CI) e da *airway resistance* (Raw, resistência das vias aéreas) 30 min após a administração de formoterol ou placebo em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (*p < 0,05).

Em estudos anteriores, encontrou-se uma significativa reversibilidade do VEF₁ após o uso do broncodilatador em aproximadamente um terço dos portadores de DPOC.⁽²¹⁾ Entretanto, alguns pacientes com pouca reversibilidade após uma inalação inicial com β₂-agonistas apresentam melhores respostas em testes subsequentes.⁽²²⁾ Apesar desses achados, a determinação da reversibilidade em DPOC, na prática médica, baseia-se unicamente no VEF₁. Embora os pacientes incluídos no presente estudo tenham sido classificados como pouco responsivos aos broncodilatadores, 5 (25%) dos do grupo formoterol apresentaram reversibilidade (aumento do VEF₁) maior que 7% do previsto e maior que 200 mL após a administração do medicamento. Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo recente no qual se verificou que pouca ou nenhuma reversibilidade na prova broncodilatadora não são bons preditores de resposta ao formoterol em DPOC.⁽⁶⁾ Portanto, os portadores de DPOC pouco responsivos aos β₂-agonistas de curta ação podem apresentar uma significativa reversibilidade ao formoterol, com considerável melhora da função pulmonar e alívio dos sintomas.^(4,6,24) Alterações funcionais podem ser vistas por semanas após o teste basal e podem estar associadas a várias variáveis envolvidas na eficácia terapêutica do medicamento.^(23,24)

Em um estudo envolvendo 20 portadores de DPOC parcialmente reversível e cujo desenho é semelhante ao do presente estudo (formoterol e placebo foram comparados), observou-se uma resposta significativa mesmo 10 ou 20 min após a administração de formoterol.⁽²⁵⁾ Em nosso estudo, os portadores de DPOC estável apresentaram uma melhora substancial do VEF₁ 30 min após a administração de formoterol, indicando que o formoterol tem um efeito bronco-

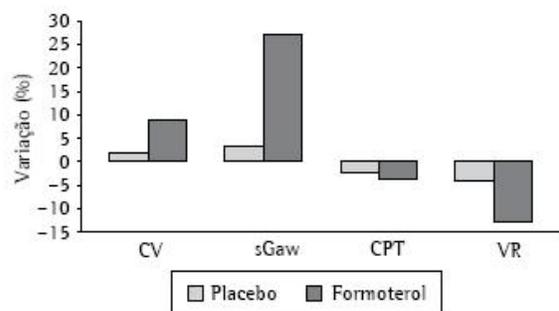


Figura 2 - Variação da capacidade vital (CV), da *specific airway conductance* (sGAW, condutância específica das vias aéreas), da capacidade pulmonar total (CPT) e do volume residual (VR) 30 min após a administração de formoterol ou placebo em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

dilatador imediato. Outros estudos indicam que a administração de formoterol é uma forma segura e efetiva de reverter a obstrução das vias aéreas em exacerbações agudas da DPOC.⁽²⁶⁾

Embora o VEF₁ continue sendo o parâmetro mais utilizado para avaliar a reversibilidade, os resultados de alguns estudos^(7,22) indicam que o VEF₁, por si só, pode não determinar com precisão a paralela melhora clínica da obstrução. A hiperinsuflação dinâmica, encontrada na DPOC moderada a grave, está mais associada à tolerância ao exercício e à percepção da dispnéia. Estudos demonstram, com boa reprodutibilidade, que o aumento da CI após a prova de reversibilidade broncodilatadora está associado à desinsuflação pulmonar. Portanto, a CI pode ser utilizada como um critério alternativo para a detecção de melhora funcional em casos em que a variação do VEF₁ não é evidente.⁽²⁷⁾ Alguns autores consideram que a CI é melhor que a CV para tal fim.^(27,28) No presente estudo, encontrou-se uma diferença significativa entre o grupo formoterol e o grupo placebo quanto à variação da CI e à variação da CVF, sendo que ambas foram maiores após a administração de formoterol. Embora não seja significativa, a variação da CV também foi maior no grupo formoterol do que no grupo placebo.

Um grupo de autores usou o VEF₁ como parâmetro para estudar 84 fumantes portadores de DPOC nos quais não se observou nenhuma variação na prova broncodilatadora.⁽²⁹⁾ Os autores observaram uma melhora de 61% no VR, de 40% na CVF e de 30% na capacidade vital lenta. Outro estudo que avaliou o efeito que os broncodilatadores têm na CI e na dispnéia em DPOC encontrou significa-

tiva broncodilatação e alívio dos sintomas 30 min após a administração de formoterol, o que não foi observado após a administração de salmeterol ou mesmo de salbutamol.⁽³⁰⁾ Encontrou-se uma correlação significativa entre o aumento da CI, indicando desinsuflação pulmonar, e o alívio da dispnéia.

Embora não seja significativa, a diferença entre o grupo formoterol e o grupo placebo quanto à redução pós-teste do VR foi substancial (-12,8 vs. -4,1%). Esse achado está associado à desinsuflação pulmonar resultante do efeito broncodilatador do formoterol. No estudo com 84 portadores de DPOC mencionado anteriormente,⁽²⁹⁾ no qual a irreversibilidade baseou-se no VEF₁, os autores descobriram que o VR diminuiu em $0,51 \pm 0,09$ L nos portadores de doença grave e em $0,27 \pm 0,04$ L nos portadores de doença moderada. Nossos achados indicam que, mesmo em portadores de DPOC com pouca reversibilidade, pode haver redução do VR 30 min após a administração de formoterol.

Também houve redução da Raw após a administração de formoterol, sendo essa variação substancialmente maior no grupo placebo, confirmando assim o rápido início de ação do medicamento. Em outro estudo envolvendo portadores de DPOC com pouca reversibilidade,⁽³⁾ encontrou-se uma significativa e imediata (em 10 min) variação da Raw, mesmo quando se usou uma dose baixa (6 µg) de formoterol. Os autores sugeriram que a variação da Raw seja utilizada juntamente com o VEF₁ para avaliar a reversibilidade broncodilatadora em DPOC.

No presente estudo, encontrou-se uma diferença entre os dois grupos quanto à sGaw, a qual apresentou um aumento maior no grupo formoterol, embora a diferença não seja significativa. Vários autores têm estudado a importância da sGaw na avaliação da resposta broncodilatadora.⁽²⁾ Entretanto, o papel da sGaw na avaliação da reversibilidade broncodilatadora em DPOC ainda não está claro.

O formoterol tem sido recomendado como um dos broncodilatadores de escolha no tratamento de manutenção da DPOC moderada a avançada.^(1,2) A eficácia de seu efeito broncodilatador, assim como seu rápido início de ação, têm levado alguns autores a sugerir que ele também deveria ser utilizado como medicação de alívio dos sintomas nas exacerbações agudas da DPOC.⁽⁸⁾ A maioria dos estudos usa apenas o VEF₁ na avaliação do efeito broncodilatador imediato do formoterol em portadores de DPOC com pouca reversibilidade, sendo que poucos também avaliam parâmetros associados à hiperinsuflação, à tolerância

ao exercício e à dispnéia. As medidas pletismográficas relatadas no presente estudo não são utilizadas rotineiramente na avaliação da resposta broncodilatadora em doença obstrutiva. Entretanto, é possível que tais medidas possam contribuir para a compreensão do mecanismo broncodilatador em DPOC.

Nosso estudo mostra que o formoterol tem um efeito broncodilatador rápido e eficiente em portadores de DPOC com pouca reversibilidade. Novos estudos com amostras maiores são necessários para determinar com precisão a extensão dos efeitos imediatos do medicamento em tais pacientes.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia-SBPT. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Supl 5):S1-S42.
2. GOLD - Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [homepage on the Internet]. Executive Summary, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2005 [cited 2007 Mar 23]. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intid=1662>
3. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13(5):1103-8.
4. Cazzola M, Centanni S, Regorda C, di Marco F, di Perna F, Carlucci P, et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(1):41-5.
5. Donohue JF. Therapeutic responses in asthma and COPD. *Bronchodilators*. *Chest*. 2004;126(2 Suppl):1255-1375; discussion 1595-1615.
6. Muir JF, Benhamou D, Cuvelier A, Le Gros V, Overend T, Till D, et al. FEV1 reversibility does not adequately predict effect of formoterol via Aerolizer in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2004;58(5):457-64.
7. Gimeno F, Postma DS, van Altena R. Plethysmographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with clinical emphysema. *Chest*. 1993;104(2):467-70.
8. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(5):581-6.
9. Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(3):51-582.
10. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1072-9.
11. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond)*. 1989;76(3):277-82.
12. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
13. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992;18(1):10-22.
14. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17.
15. Briscoe WA, Dubois AB. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. *J Clin Invest*. 1958;37(9):1279-85.
16. Crapo RO. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Sem Respir Crit Care Med*. 1998;19:335-47.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
19. Rubin AS, Perin C, Pelegrin L, Fernandes JC, da Silva LC. Efficacy of inhaled formoterol in reversing bronchoconstriction. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):202-6.
20. Chhabra SK, Bhatnagar S. Comparison of bronchodilator responsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2002;44(2):91-7.
21. Tavares FM, Silva LC, Rubin AS. Measuring forced expiratory volume in one second alone is not an accurate method of assessing response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2005;31(5):407-14.
22. Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Matera MG. Early reversibility to salbutamol does not always predict bronchodilation after salmeterol in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 1998;92(8):1012-6.
23. Molimard M, Bourcereau J, Le Gros V, Bourdeix I. Total reversibility testing as indicator of the clinical efficacy of formoterol in COPD. *Respir Med*. 2005;99(6):695-702.
24. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med*. 1995;89(5):357-62.
25. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration*. 1999;66(5):434-9.
26. Cazzola M, Santus P, Matera MG, Carlucci P, Belloli E, Di Marco F, et al. A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med*. 2003;97(5):458-62.
27. Connellan SJ, Gough SE. The effects of nebulized salbutamol on lung function and exercise tolerance in patients with severe airflow obstruction. *Br J Dis Chest*. 1982;76(2):135-42.
28. Ramsdell JW, Tisi GM. Determination of bronchodilation in the clinical pulmonary function laboratory. Role of changes in static lung volumes. *Chest*. 1979;76(6):622-8.
29. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1557-65.
30. Di Marco F, Milic-Emili J, Boven B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J*. 2003;21(1):86-94.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados no presente estudo indicam que pacientes portadores de DPOC com pobre reversibilidade apresentam alterações significativas na função pulmonar após administração de formoterol, quando comparada ao placebo. Mesmo se tratando de um broncodilatador de longa duração, estas variações espirométricas são observadas após 30 minutos da administração do produto e evidenciam o rápido início de ação do formoterol em DPOC.

A população incluída no trabalho buscou ser uma amostra específica de portadores de DPOC. É reconhecido que a DPOC é uma doença heterogênea e que esta diversidade inclui variações da função pulmonar. Além de apresentar vários estágios funcionais, o grau de reversibilidade ao broncodilatador pode ser diverso. Optou-se por excluir pacientes que inicialmente apresentassem variabilidade significativa ao teste broncodilatador, com o intuito de tornar a amostra mais homogênea e excluir possíveis casos de asma concomitante.

Pela sua simplicidade e reprodutibilidade, o VEF_1 é considerado o padrão áureo de reversibilidade por vários consensos, mas seus resultados têm apresentado limitações na determinação da melhora clínica aos broncodilatadores em um bom número de portadores de DPOC. A falha na resposta medicamentosa em manobras de expiração forçada pode ser devido ao colapso precoce das vias aéreas e subsequente declínio do fluxo. Deste modo, há subestimação do efeito broncodilatador mais periféricamente no trato respiratório, onde o sítio de resistência é maior em pacientes com DPOC.

Poucos estudos avaliaram até o presente momento o efeito broncodilatador imediato do formoterol em pacientes portadores de DPOC com pobre reversibilidade, analisando variáveis que não somente o VEF₁, mas sim medidas envolvidas com mecanismos fisiopatológicos como a hiperinsuflação pulmonar, tolerância ao exercício e dispnéia. As medidas pletismográficas utilizadas no presente estudo, não são rotineiramente empregadas na avaliação da resposta broncodilatadora em doenças obstrutivas, o que torna os resultados encontrados nesta análise de utilidade na compreensão dos fenômenos envolvidos na ação do formoterol em DPOC. Como exposto no trabalho, mesmo em DPOC com pobre reversibilidade, o formoterol determina rápida e eficiente broncodilatação. Esta resposta foi medida não somente pelo VEF₁ e pela Resistência (Raw), mas por índices associados à desinsuflação pulmonar, como CVF e CI (valores percentuais), na comparação com placebo, após 30 minutos de sua administração.

Mais estudos e em um número maior de pacientes são necessários para determinar com exatidão a extensão dos benefícios que a ação do formoterol proporciona aos pacientes portadores de DPOC. Maior número de trabalhos deve focar não somente os benefícios dos broncodilatadores na hiperinsuflação estática, mas também na hiperinsuflação dinâmica. Estudos analisando o índice BODE e a fração de inspiração demonstrando o prognóstico com curvas de sobrevivência devem ser estimulados para obtenção de uma avaliação mais fidedigna do paciente com DPOC.

CONCLUSÕES

Houve resposta broncodilatadora imediata (30 minutos) ao formoterol na pletismografia em portadores de DPOC com pobre reversibilidade na espirometria simples ao broncodilatador de curta ação;

A maior resposta encontrada foi no VEF_1 onde o grupo formoterol apresentou variação de 12,4% enquanto que o placebo 0,1% ($p=0,00065$);

Houve aumento significativo da CVF e CI, além de expressiva redução da resistência das vias aéreas comparando os dois grupos analisados por pletismografia;

No grupo formoterol houve redução do VR, porém não foi demonstrada diferença significativa em relação ao grupo placebo;

Em outras variáveis volumétricas como CPT e CV não foram observadas diferenças significativas.

REFERÊNCIAS

- ¹ Sociedade Brasileira de Pneumologia-SBPT. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica- DPOC - 2004. J Bras Pneumol 2004;30 (supl5):S1-S17.
- ² Goldcopd.com [homepage on the internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease . COPD 2004; (<http://www.goldcopd.com>).
- ³ Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343: 269-280.
- ⁴ American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1995; 152,77-121.
- ⁵ D'hulst AI, Vermaelen KY, Brussee GG, Joos GF, Pauwels RA. Time course of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice. Eur Respir J 2005;26:204-213.
- ⁶ Fisiopatologia Respiratória. Série Fisiopatologia Clínica 3. Carlos Roberto Riberio de Carvalho e colaboradores, São Paulo, Atheneu 2005. Editor Mauricio Rocha e Silva.
- ⁷ Epidemiologia das doenças respiratórias. Editor executivo Luiz Carlos Corrêa da Silva, Editora Convidada Ana Maria Baptista de Menezes e colaboradores. Série Pneumologia Brasileira, Volume I. Revinter Rio de Janeiro 2001.
- ⁸ Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study. Science 1996;274:740-743.
- ⁹ Pauwels RA, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS, on behalf of the GOLD Scientific Committee, NHLBI/WHO. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung (GOLD) Workshop Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256-76.
- ¹⁰ Kojima S, Sakakibara H, Motani S, Hirose K, Mizuno F, Ochiai M, Hashimoto S. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease, and the relationship between age and smoking in a Japanese population. J Epidemiol. 2007 Mar; 17(2):54-60.
- ¹¹ Menezes AM, Perez-Padilla, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Tálamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalency study. Lancet 2005; Nov 26, 366 (9500):1875-81.
- ¹² Pérez-Pailla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Máquez M, López MV, de Oca MM, Tálamo C, Valdivia G, Pertuzé J, Jardim J, Menezes AM; PLATINO group. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. CPOD 2007;4(2):113-20.

-
- ¹³ Petty TL, Weinmann GG. Building a national strategy for the prevention and management of research in chronic obstructive pulmonary disease (National Health, Lung, and Blood Institute Workshop Summary). *JAMA* 1997; 277(3): 246-253.
- ¹⁴ Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132;(3Suppl):29S-55S. Review.
- ¹⁵ Câncer do Pulmão. Mauro Zamboni, Walter Roriz Carvalho e colaboradores. São Paulo Atheneu 2005.
- ¹⁶ de la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. α -Antitrypsin Deficiency: situation in Spain and development of a screening program. *Arch Bronconeumol* 2006 Jun; 42(6):290-8.
- ¹⁷ Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2006; 7:130, 1-14.
- ¹⁸ Lokke A, Lange P, Scharling H, *et al.* Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61:935-939.
- ¹⁹ Tager IB, Weiss ST, Munoz A *et al.* Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 1983; 309: 699-703.
- ²⁰ Enstrom JE, Kabat GC. Environmental tobacco smoke and tobacco related mortality in a prospective study of Californians, 1960-98. 2003 May 17; 326(7398):1057.
- ²¹ Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 (suppl 2):30-40.
- ²² Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: New insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-1061.
- ²³ Carter R, Nicotra B, Huber G. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD. *Chest* 1994; 106:1730-1739.
- ²⁴ Torres JP, Casanova C, Garcini AM, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2007 Mar 6; 8:18.
- ²⁵ Di Marco F, Verga M, Reggente M, *et al.* Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006, 100:1767-1774.
- ²⁶ Dransfield MT, Bailey WC. COPD: racial disparities in susceptibility, treatment, and outcomes. *Clin Chest Med.* 2006 Sep; 27(3):463-71,vii. Review.
- ²⁷ Blanc PD, Eisner MD, Trupin L, Yelin EH, Katz PP, Balmes JR. The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Environ Med* 2004; 61:661-667.
- ²⁸ Marine WM, Gurr D, Jacobsen M. Clinically important respiratory effects of dust exposure and smoking in British coal miners. *AM Rev Respir Dis* 1988; 137:106-112.

-
- ²⁹ Bagatin E, Jardim JR, Stirbulov R. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 2:S35-40.
- ³⁰ Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003; 60(4): 237-43.
- ³¹ Trupin L, Earnest G, San Pedro M, *et al*. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:462-469.
- ³² Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest*, 2005 (128):1239-1244.
- ³³ Celli BR. The Importance of Spirometry in COPD and Asthma : Effect on approach to management. *Chest*, Feb 2000; 117: 15-19.
- ³⁴ Ferrer M, Alonso J, Morera J, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997; 127(12): 1072-9.
- ³⁵ Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, *et al*. The Nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350 (26), 2645-53.
- ³⁶ Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1395-9.
- ³⁷ Casanova C, Cote C, Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli B. Inspiratory-to-Total lung capacity ratio predicts mortality in patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171, 591-597.
- ³⁸ Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, *et al*. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Sep; 60(9):723-9.
- ³⁹ Wanger J, Clausen JL, Coates A, *et al*. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005 Sep;26(3):511-22.
- ⁴⁰ Flenley DC. Sleep in Chronic Obstructive Lung Disease. *Clin Chest Med*. 1985; 6:51-61.
- ⁴¹ Cabral MM. Apnéia obstrutiva do sono em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: impacto do padrão clínico-funcional. São Paulo 2005. Tese (Doutorado) Tese apresentada ao departamento de Cardio-Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Pneumologia; Orientador Professor Doutor Geraldo Lorenzi Filho.
- ⁴² Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121:1434-1440.

-
- ⁴³ ATS official statement. Dyspnea. mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340.
- ⁴⁴ ATS statement: guidelines for six minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
- ⁴⁵ Szekely LA, Oelberg DA, Wright C, et al. Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest*. 1997 Mar;111(3):550-8.
- ⁴⁶ Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1278. 1282.
- ⁴⁷ Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 1;167(11):1522-7
- ⁴⁸ Marti S, Munoz X, Rios J et al. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2006;27:689-696.
- ⁴⁹ Landbot C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal T. Prognostic Value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-1861.
- ⁵⁰ Celli RC, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004(10); 350:1005-12.
- ⁵¹ Albuquerque AL, Nery LE, Villaça DS, Machado TY, Oliveira CC, Paes AT, Neder JA. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J*. Nov 2006 28(5):939-44.
- ⁵² Freitas CG, Pereira CAC, Viegas CAA. Capacidade inspiratória, limitação ao exercício, e preditores de gravidade e prognóstico, em doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):389-396.
- ⁵³ Man SFP, Connet JE, Anthonisen NR et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-853
- ⁵⁴ Aliverti A, Rodger K, Dellacà RL, et al. Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):916-24
- ⁵⁵ Op't Holt TB. Inhaled beta agonists. *Respir Care*. 2007 Jul;52(7):820-32. Review.
- ⁵⁶ Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001 Jul;120(1):258-70. Review.

-
- ⁵⁷ Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999;66(5):434-9.
- ⁵⁸ Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61:854-862.
- ⁵⁹ Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(5):495-502. Epub 2006 Mar 2. Review.
- ⁶⁰ Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity . a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7:70-78.
- ⁶¹ Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-456.
- ⁶² Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:992-997.
- ⁶³ Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003 May 22;348(21):2059-73.
- ⁶⁴ Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol an Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med,* 356(8) 775-89, 2007.
- ⁶⁵ Rabe KF. Treating COPD . The TORCH Trial, P Values, and the Dodo. *N Engl J Med,* 356(8) 851-853, 2007.
- ⁶⁶ O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1557-1565.
- ⁶⁷ Muir JF, Benhamou D, Cuvelier A et al. FEV1 reversibility does not adequately predict effect of formoterol via aerolizer in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (5); 457-64
- ⁶⁸ Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121:1042-1050
- ⁶⁹ Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor reversibility. *Curr Med Res Opinion* 2004; 20 (5): 581-586.
- ⁷⁰ O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thoracic Soc* 2006; Vol 3, 180-184.

-
- ⁷¹ O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006 Dec; 3 (4):219-32.
- ⁷² Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1998 Oct; 12 (4):799-804.
- ⁷³ Corsico A, Fulgoni P, Beccaria M, Zoia MC, Barisione G, Pellegrino R, Brusasco V, Cerveri I. Effects of exercise and beta 2-agonist on lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2002 Dec; 93(6):2053-8.
- ⁷⁴ Neder JA, Fuld JP, Overend T, Thirlwell J, Carter R, Stevenson R, Ward SA. Effects of formoterol on exercise tolerance in severely disabled patients with COPD. *Respir Med* 2007 Oct 101(10):2056-64.
- ⁷⁵ O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004 Jun; 23(6):832-40.
- ⁷⁶ van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, *et al.* Effects of tiotropium with or without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006 Mar;129(3):509-17.
- ⁷⁷ O'Donnell DE. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? *Chest* 129, 3, 2006.
- ⁷⁸ Gimeno F, Postma DS, Altena R. Plethysmographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with clinical emphysema. *Chest* 1993 Aug;104 (2): 467 . 470.
- ⁷⁹ O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914. 920.
- ⁸⁰ Buist AS. Similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease: treatment and early outcomes. *Eur Respir J* 2003;21 (suppl 39):30s-35s.
- ⁸¹ Donohue JF. Therapeutic responses in asthma and COPD. Bronchodilators. *Chest* 2004;126 (2 Suppl): 125S-137S.
- ⁸² Pereira CAC. Espirometria. In: Diretrizes para testes de função pulmonar. SBPT. *J Pneumol* 2002; 28 (3): S1-S82
- ⁸³ Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001104.
- ⁸⁴ Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA and van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(5): 1103-1108.

-
- ⁸⁵ Johannessen A, Lehmann S, Omenaas E R, Elde G E, Bakke P S, Gulsvik A. Post-Bronchodilatador Spirometry Reference Values in Adults and implications for Disease Management. *Am J of Respir Crit Care Med* 2006; Vol 173, 1316-1325.
- ⁸⁶ Johannessen A, Omenaas E R, Bakke P S, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60:842-847.
- ⁸⁷ Cazzola M, Centanni S, Regorda C, di Marco F, *et al.* Onset of action of single doses of formoterol administered via turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(1): 41-45
- ⁸⁸ Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999 Jul; 54(7):581-6.
- ⁸⁹ Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*, Jun 1984;85:751-758.
- ⁹⁰ Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-381.
- ⁹¹ Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for measurement of dyspnea during exercise. *Clin. Sci.*1989; 76(3): 277-282
- ⁹² Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG *et al.* Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992; 18(1): 10-22.
- ⁹³ Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery Le. Reference values for lung function tests. I. Static Volumes. *Brazilian Journal Medical and Biological Research* 1999; 32(6): 703-17.
- ⁹⁴ Briscoe WA, Dubois AB. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volumes in subjects of different age and body size. *J Clin Invest* 1958; 37(9): 1279-85
- ⁹⁵ Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med.* 2001 Dec;22(4):637-49. Review.
- ⁹⁶ Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*, v 121, p 1042-1050,2002.
- ⁹⁷ Weir DC, Burge PS. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway caliber. *Thorax*, v 46, p 43-45, 1991.
- ⁹⁸ American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3); 1107-36.

⁹⁹ Ruppel GL. Manual of pulmonary function testing 7 ed. Saint Louis: Mosby, 1998.

¹⁰⁰ Mahler DA, Harver A, Lentine T, Scott JÁ, Beck K, Schwartzstein RM. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. Am j Respir Crit Care Med 1996; 154:1357-1363

¹⁰¹ O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, Gelb AF, Mahler DA, Webb KA. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2007 (4) 145-168

ANEXOS

Anexo 1

Questionários

Nome:

Sexo:

Idade:

Raça:

Peso:

Altura:

IMC:

Tabagismo: Atual

Passado

Idade de início:

Término:

Número de cigarros/dia:

Anos/Maço:

1 - Você apresenta História de asma atual ou passada?

2 - Apresenta chiado (sibilância) no peito?

3 - Você apresenta alguma doença pulmonar?

4 - Você apresenta rinosinusite? Você apresenta sintomas de %coceira no nariz+ou %nariz trancado+?

5 - Você apresenta dermatite atópica (alergia de pele)?

6 - Você apresenta história na família de asma?

7 - Você apresenta história na família de alguma doença pulmonar?

8- Você apresenta tosse seca?

9 - Você apresenta tosse com catarro?

10 - Quando foi a última vez que utilizou antibiótico? Utilizou nas últimas 4 semanas?

11 - Quando foi a última vez que usou corticóide? Utilizou nas últimas 4 semanas?

12 - Índice de dispnéia modificado do MRC:

0 . Tenho Falta de ar ao realizar exercício intenso.

1 . Tenho Falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.

2 . Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.

3 . Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.

4 . Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

Modificado de Ferrer M, Alonso J. Morera J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Intern Med 1997; 127:1072-9. Copilado do J Bras Pneumol II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004

13 - Índice de dispnéia basal de Mahler (BDI) Chest 1984; 85: 751-58.

DISPNÉIA ATUAL

1.1- DISPNÉIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

ATIVIDADE USUAL : _____ DOMÉSTICA : _____

_____ **Grau 4 Nenhuma incapacidade.** Capaz de realizar atividades usuais e ocupação sem falta de ar

_____ **Grau 3 Incapacidade discreta.** Prejuízo em pelo menos uma atividade mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.

_____ **Grau 2 Incapacidade moderada.** O paciente mudou atividades do trabalho e/ou pelo menos uma atividade usual pela falta de ar.

_____ **Grau 1 Incapacidade acentuada.** Paciente incapaz de trabalhar ou abandonou a maioria mas não todas as atividades costumeiras pela falta de ar.

_____ **Grau 0 Incapacidade muito acentuada.** Incapaz de trabalhar e abandonou todas as atividades habituais pela falta de ar.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

1.2 - DISPNÉIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

_____ **Grau 4 Extraordinária.** Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras, escadas ou correndo. Nenhum falta de ar com tarefas ordinárias.

_____ **Grau 3 Maior.** Tem falta de ar apenas com atividades maiores tais como subindo ladeira

forte, mais de 3 lances de escadas, ou carregando carga moderada no plano.

_____ **Grau 2 Moderada.** Tem falta de ar com tarefas moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de 3 lances de escada ou carregando uma carga leve no plano.

_____ **Grau 1 Leve.** Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.

_____ **Grau 0 Nenhuma tarefa.** Falta de ar em repouso, enquanto sentado, ou deitado.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

1.3 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

Para a tarefa mais extenuante (Qual ? _____) que o paciente possa realizar, por pelo menos 5 minutos.

_____ **Grau 4** É feita **rapidamente sem pausas** por falta de ar ou sem reduzir o ritmo.

_____ **Grau 3** É feita **lentamente** mas **sem pausas** ou sem parar para tomar respiração.

_____ **Grau 2** É feita **lentamente** e com **uma ou duas pausas** para tomar respiração antes de completar tarefa ou pará-la de todo.

_____ **Grau 1** É feita **lentamente** e com **muitas paradas** ou **pausas** antes que a tarefa seja completada ou abandonada.

_____ **Grau 0** O paciente tem falta de ar em repouso ou enquanto sentado ou deitado.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

ESCORE TOTAL DA DISPNEIA : _____

O Índice de Dispneia Basal de Mahler (BDI) é um questionário objetivo multidimensional, que inclui três domínios: dispneia para esforços fixos usuais, dispneia para atividades de trabalho, dispneia para esforço mais intenso. Estes domínios são avaliados por meio de notas que podem variar de zero a quatro, cujo resultado final varia de nota zero (dispneia máxima) a doze (sem falta de ar).

14 . Escala de BORG ⁹⁰

0 NENHUMA

0,5 MUITO, MUITO LEVE

1 MUITO LEVE

2 LEVE

3 MODERADA

4 POUCO INTENSA

5 INTENSA

6

7 MUITO INTENSA

8

9 MUITO, MUITO INTENSA

10 MÁXIMA