



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA-  
NOVOS FÁRMACOS**

**Cheila Piçarra Ramos**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Prof<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2016



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA-  
NOVOS FÁRMACOS**

**Cheila Piçarra Ramos**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Prof<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2016

# **ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA- NOVOS FÁRMACOS**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

### **Copyright© Cheila Ramos**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar a Deus, por todas as bênçãos e caminhos que Ele tem aberto na minha vida, por guiar os meus passos e pela proteção diária conferida. Sem Ele, nada disto seria possível!

Aos meus pais, irmãos e avós, pelo grande apoio, suporte, compreensão e amor, a mim dedicados durante toda a minha vida.

À Professora Doutora Isabel Ramalinho, por ter aceitado o meu convite para ser a minha orientadora, em resultado de todo o apoio, orientação e enorme incentivo prestados ao longo deste último ano, no desenvolvimento e realização desta tese.

Aos meus grandes amigos e colegas de trabalho por toda a amizade, companheirismo, incentivos múltiplos, entendimento, compreensão e atenção disponibilizados, particularmente, ao longo de todo este percurso académico.

A todo o corpo docente responsável pela minha formação e aos colegas de curso, pela enorme compreensão exibida, ajuda manifestada, companheirismo dedicado, máxima disponibilidade e pelo material de apoio ao estudo disponibilizados e facultados.

A todos um grandioso muito Obrigado, por me ajudarem a realizar este sonho de ser farmacêutica!

## Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica é uma patologia comum do foro respiratório e altamente prevalente, em Portugal e no Mundo, causadora de uma substancial incapacidade, diminuição e limitação da qualidade de vida e risco acrescido de morte prematura. Existem uma série de evidências, que indicam que o tabagismo é o principal fator de risco para essa doença, sendo responsável por mais de 85% dos casos. Uma característica fisiopatológica comum a todos os estádios da doença é a inflamação pulmonar crónica e o stress oxidativo celular, que permitem compreender a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica como uma doença complexa com manifestações sistémicas - pulmonares e extrapulmonares, acrescidas da presença de inúmeras comorbilidades.

Os broncodilatadores desempenham um papel central no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, pelo que, existe um interesse crescente no desenvolvimento de novos fármacos broncodilatadores que assegurem uma duração de ação mais prolongada, utilização em dose única diária e com um perfil de segurança e tolerabilidade melhorados, permitindo não só verificar um incremento da eficácia do tratamento, bem como um mais significativo comprometimento e adesão do doente ao mesmo. Complementarmente, é importante enfatizar o papel cada vez mais relevante em termos de associação terapêutica, dos antagonista muscarínico de longa duração de ação, ao proporcionarem um importante e potente sinergismo de ação com os agonistas  $\beta_2$  de longa duração de ação, em ordem a reduzir os períodos sintomáticos, mitigar a incapacidade para o esforço e reduzir a intensidade dos períodos de dispneia e de ortopneia, em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

Afigura-se da maior relevância, o papel e a participação que pode vir a ser desempenhada pelo farmacêutico, detentor de conhecimentos e formação específica na área das doenças respiratórias obstrutivas e, em particular no domínio da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, como elo e pilar de interação permanente, entre os doentes e os respetivos médicos assistentes, em ordem a proporcionar e promover uma melhor monitorização, um tratamento mais eficaz, e um controlo mais efetivo da evolução e estabilização dos doentes portadores desta patologia.

**Palavras chave:** broncodilatadores, comorbilidades, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, farmacêutico, tabagismo.

## **Abstrat**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is a common respiratory pathology that is prevalent in Portugal and the rest of the world and that causes substantial limitation in the quality of life and higher risk of premature death. There is evidence that points to smoking as the primary risk factor for the disease, accounting for over 85% of the cases. Chronic pulmonary inflammation and cellular oxidative stress are the common pathophysiological features in all stages of this disease, which allow to classify Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a complex disease with systemic manifestations – pulmonary and extrapulmonary – which are accompanied of numerous comorbidities.

Bronchodilators are central to the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, therefore there is a growing interest in the development of new bronchodilator drugs which provide longer duration of action, of single daily dose with an improved safety profile and tolerability, which in turn not only provide an increase in the treatment's efficiency but also a higher patient compliance rate. In addition it is relevant to emphasize the increasingly important role of long-acting muscarinic antagonist in terms of therapeutic benefit, as they provide an important and potent synergistic effect with long-acting  $\beta$ 2-agonist to reduce the duration and intensity of symptomatic periods and increase the patient's ability to endure physical exertion.

It seems of paramount importance the role and participation that can potentially be performed by the pharmacist, as he possesses the knowledge and specific training in the field of obstructive respiratory diseases and in particular Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and is a link and pillar of ongoing interaction between patients and respective medical assistants. This way the pharmacist is able to contribute to the effective treatment, advice and improved monitoring of the development and stabilization of patients suffering this pathology.

**Key words:** bronchodilators, comorbidities, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, pharmacist, smoking.

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

---

ADN- Ácido desoxirribonucleico

AMPC- Adenosina Monofosfato Cíclico

AVDs- Atividades da Vida Diárias

CAT- COPD Assessment Test

CVF- Capacidade Vital Forçada

DPI- Dry Powder Inhalers

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EROs- Espécies Reativas de Oxigénio

GOLD - Global Initiative for Obstructive Lung Disease

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

ICS- inhaled corticosteroids (corticosteróides inalados)

IL-interleucina

IMC- Índice de Massa Corporal

IMM- Índice de Massa Magra

LABA- long-acting  $\beta$ 2-agonist (Agonistas  $\beta$ 2 de longa duração de ação)

LAMA- long-acting muscarinic antagonist (Antagonista muscarínico de longa duração de ação)

LLN- Limite Inferior da Normalidade

mMRC- Modified Medical Research Council

NAC- N-acetilcisteína

PAH- Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos

PCO<sub>2</sub>- Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

PDE- fosfodiesterases (fosfodiesterase)

PDE-4in- fosfodiesterase type 4 inhibitor (Inibidor da fosfodiesterase 4)

pMDI- pressurized Metered Dose Inhalers

SABA- short-acting  $\beta$ 2-agonist (Agonistas  $\beta$ 2 de curta duração de ação)

SAMA- short-acting muscarinic antagonist (Antagonistas muscarínicos de curta duração de ação)

SMI- Soft mist inhaler

TNF- $\alpha$ - fator de necrose tumoral

FEV1- Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

## Índice de Figuras

---

**Figura 2.1.1.** Modelo de avaliação do Risco/Sintomas da DPOC, por grupos.

**Figura 2.5.1.** Diagnóstico da DPOC.

**Figura 2.5.1.1.** Fisiopatologia das manifestações sistémicas e locais da DPOC.

**Figura 3.1.1.1.** Mecanismo de ação dos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

**Figura 3.1.2.1.** Mecanismo de Ação dos fármacos Anticolinérgicos.

**Figura 3.2.1.** Inalador pressurizado de dose calibrada.

**Figura 3.2.2.** Câmara expansora.

**Figura 3.2.3.** Imagens de inaladores de pó seco.

**Figura 3.2.4.** Inalador de névoa suave.

**Figura 3.2.5.** Nebulizador.

## Índice de Quadros

---

**Quadro 2.1.1.** Estádios GOLD da gravidade da DPOC.

**Quadro 2.2.2.1.** Mediadores Inflamatórios da DPOC.

**Quadro 3.1.** Abordagem terapêutica para o tratamento da DPOC.

**Quadro 3.1.1.1.** Broncodilatadores  $\beta_2$  Agonistas

**Quadro 3.1.2.1.** Broncodilatadores Anticolinérgicos.

**Quadro 3.1.5.1.** Broncodilatadores Combinados: associação LABA + ICS

**Quadro 3.1.5.2.** Broncodilatadores Combinados: associação LAMA + LABA

## Índice

1.	Introdução .....	1
2.	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.....	3
2.1.	Definição .....	3
2.1.1.	Bronquite crónica.....	7
2.1.2.	Enfisema Pulmonar .....	8
2.2.	Patologia, Patogénese e Fisiopatologia.....	10
2.2.1.	Células Inflamatórias .....	10
2.2.2.	Mediadores Inflamatórios.....	12
2.2.3.	Stress Oxidativo.....	12
2.2.4.	Desequilíbrio protease-antiprotease .....	13
2.3.	Fatores de Risco .....	13
2.3.1.	Genes.....	14
2.3.2.	Inalação de Partículas.....	14
2.3.3.	Tabaco .....	15
2.3.4.	Crescimento e Desenvolvimento Pulmonar.....	16
2.3.5.	Infeções .....	17
2.3.6.	Estado Socioeconómico .....	17
2.3.7.	Nutrição.....	17
2.3.8.	Asma.....	18
2.4.	Prevalência, Morbilidade e Mortalidade.....	18
2.4.1.	Prevalência .....	18
2.4.2.	Morbilidade .....	19
2.4.3.	Mortalidade.....	19
2.4.4.	Custos Associados .....	20
2.5.	Diagnóstico.....	21

2.5.1.	Sinais e Sintomas.....	22
2.5.2.	Espirometria (Avaliação da limitação do Fluxo Aéreo) .....	25
2.5.3.	Comorbilidades .....	26
2.6.	Exacerbações.....	27
3.	Tratamento da DPOC .....	29
3.1.	Broncodilatadores.....	30
3.1.1.	$\beta_2$ Agonistas .....	32
3.1.1.1.	$\beta_2$ Agonistas de curta ação .....	34
3.1.1.2.	$\beta_2$ Agonistas de longa ação.....	34
3.1.2.	Anticolinérgicos.....	35
3.1.2.1.	Anticolinérgicos de curta e longa ação .....	37
3.1.2.2.	Novos Anticolinérgicos.....	38
3.1.3.	Xantinas.....	41
3.1.4.	Inibidores das Fosfodiesterases .....	43
3.1.5.	Terapia Combinada .....	43
3.1.6.	Corticosteróides .....	46
3.1.7.	N-acetilcisteína.....	47
3.2.	Dispositivos Inaladores.....	48
3.3.	Aconselhamento Farmacêutico .....	53
4.	Conclusão .....	56
5.	Bibliografia .....	59

## 1. Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) caracteriza-se por uma obstrução brônquica persistente, parcialmente reversível ou mesmo irreversível do fluxo aéreo pulmonar, devido à inalação de partículas e/ou gases tóxicos e nocivos (GOLD, 2015). Está intrinsecamente associada a uma resposta inflamatória pulmonar anormal, que conduz à hipersecreção de muco, a uma bronquite crónica e/ou bronquiolite obstrutiva e em casos mais avançados a uma destruição dos espaços aéreos alveolares, que levam a enfisema pulmonar (Almeida *et al.*, 2014; Pereira, Barros, 2013).

Esta patologia envolve uma complexa diversidade de manifestações anatómicas, celulares, funcionais e clínicas, que inicialmente comprometem apenas os pulmões, mas a longo prazo, apresentam efeitos extrapulmonares significativos com impacto sistémico, que podem contribuir para a gravidade, exacerbação e progressão da doença, bem como ao aparecimento de complicações a ela associados, designadamente do foro cardíaco (Campos, 2013; Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a DPOC é a 4ª principal causa de morte mundial e estima-se que esta doença atinja 210 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que a sua prevalência é bastante distinta nas diferentes regiões do planeta, de acordo com o estado de desenvolvimento político e sócio-económico (Araújo, 2009; WHO, 2010). A principal causa desta doença deve-se à exposição ao fumo do tabaco (cigarro, cachimbo ou charuto), pois é o poluente que com maior frequência causa maiores danos pulmonares. Exposições suficientemente intensas ou continuadas a poeiras, produtos químicos ocupacionais e combustão de lenha também são fortes causas de desenvolvimento para a DPOC (Almeida *et al.*, 2014; Campos, 2013; WHO, 2010).

A DPOC pode ser prevenível mas não curável, pois, apesar do crescente aumento da prevalência e da mortalidade em todo o mundo, não existe nenhum tratamento que cure totalmente a doença. Existem sim terapêuticas modernas capazes de controlar a progressão desta patologia (Campos, 2013). A medicação atualmente utilizada, fundamenta-se principalmente no alívio dos sintomas dos doentes, baseando-se sobretudo no uso de broncodilatadores (Almeida *et al.*, 2014; Campos, 2013). Por este motivo a cessação tabágica é a medida primordial que melhora o prognóstico e a sobrevivência dos doentes com DPOC (GOLD, 2015; WHO, 2010).

No presente trabalho irá ser feita uma revisão sobre a abordagem terapêutica utilizada na DPOC e a sua respetiva evolução ao longo do tempo, no que diz respeito ao alívio dos

sintomas, melhoria da qualidade de vida e da função pulmonar, bem como a prevenção das exacerbações. Serão apresentadas as diferentes terapêuticas farmacológicas utilizadas nesta patologia, com o objetivo de se verificar a mais valia daquelas que revelam uma maior eficácia em detrimento das que se mostram menos efetivas.

Devido à crescente importância do papel do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico, será dada particular importância à intervenção do mesmo nesta patologia e no seu tratamento, visto que, este profissional de saúde dispõe de conhecimentos e ferramentas que lhe permitem identificar precocemente as alterações da função respiratória destes doentes. Desta forma, o farmacêutico consegue contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes, na medida em que possibilita um encaminhamento e direcionamento para a prestação de cuidados médicos numa fase mais precoce da doença, evitando assim chegar aos estádios terminais e muito graves da mesma, sendo possível ainda através da precocidade da intervenção, obter alguma resposta eficaz baseada no tratamento.

Relativamente à pesquisa do material bibliográfico, esta foi realizada entre Fevereiro e Dezembro de 2015. As principais fontes consultadas consistiram em livros, revistas, páginas de internet, artigos científicos, e bibliografias de artigos consultados. O material bibliográfico foi lido na totalidade e selecionado por temas: DPOC, prevalência, mortalidade e morbidade da DPOC, fatores de risco da DPOC, comorbilidades, exacerbações, terapêutica e técnicas inalatórias, entre outros. Os dados apresentados neste trabalho foram conseguidos mediante a utilização do PubMed, da b-on e do Google Académico para acesso aos artigos científicos online.

## **2. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica**

### **2.1. Definição**

A DPOC é uma doença caracterizada pela obstrução das vias respiratórias, que limita fortemente o fluxo aéreo, de forma não totalmente reversível (GOLD, 2015). É causada sobretudo por uma resposta pulmonar inflamatória anormal a gases, fumos, aerossóis ou partículas nocivas e agressivas (American Thoracic Society, 2004; National Institute for Clinical Excellence, 2004).

É uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo, sendo o tabaco um dos principais fatores determinantes no desenvolvimento desta patologia, embora em muitos países, a poluição do ar resultante do sobreuso de combustíveis fósseis, da queima das madeiras e de combustíveis de biomassa, também possam ser identificados como importantes fatores de risco (Cazzola, Donner, Henania, 2007; Franchi, 2009).

A DPOC é uma doença heterogénea pois para além do comprometimento pulmonar, apresenta também repercussões sistémicas que afetam o doente de variadas formas e que contribuem para a severidade individual do doente, em termos de capacidade cardíaca, nomeadamente, insuficiência cardíaca, dispneia de esforço, ortopneia, astenia, diminuição da força muscular e ainda fraqueza e mal estar globais (American Thoracic Society, 2004; Celli, Cote, Marin, 2004; GOLD, 2015).

Esta patologia evolui por exacerbações, em que as remissões nunca regridem ao patamar do estágio anterior e, cuja frequência aumenta de acordo com a progressão, gravidade e evolução da mesma. Tratando-se de uma doença de alta prevalência, está por isso associada a um relevante impacto pessoal, laboral, económico, familiar e social, pelas enormes restrições que afetam o doente e pelo elevado consumo de recursos médicos e hospitalares, com internamentos frequentemente prolongados, além do consumo de fármacos, oxigenoterapia e ventiloterapia de longa duração (American Thoracic Society, 2004; GOLD, 2015; Jones, Dickson-spillmann, Mather *et al.*, 2008).

A limitação do débito do fluxo aéreo é frequentemente progressiva e, em fases avançadas, torna-se extremamente incapacitante e debilitante, pelos quadros de dispneia de esforço, repouso e ortopneia, podendo em última instância levar a situações de enfisema pulmonar e de insuficiência respiratória global, que são fortemente letais (Bestall, Paul, Garrod, *et al.*, 1999).

A DPOC não tem cura mas pode ser prevenida e atenuada, através da sua deteção e diagnóstico precoces, aliada à cessação tabágica, bem como ao uso de terapêutica adequada (Canadian Thoracic Society Workshop Group, 1992; WHO, 2010). Contudo, é a quarta maior causa de morte a nível mundial e a única doença major que continua a aumentar tanto a nível de prevalência, de incidência e de morbi-mortalidade (GOLD, 2015; Hwang, *et al.*, 2009; WHO, 2010). Estima-se que em 2020, ocupe a terceira posição a nível mundial como causa de morte e o quinto lugar em termos de incapacidade (Cataluña, Calle, Cosio, 2009). Por este motivo, a cessação tabágica é considerada uma componente e um determinante fundamental da ação preventiva e do tratamento da DPOC, devendo por isso mesmo constituir uma evidência tanto para os doentes como para os profissionais de saúde. Nenhuma outra intervenção, além desta, melhora a sobrevida destes doentes, independentemente do estado de gravidade em que a doença se encontre (Pamplona, Mendes, 2009).

Embora a DPOC seja um importante problema de saúde pública, continua a ser uma patologia pouco reconhecida e altamente subdiagnosticada, pois o número de casos detetados é muito inferior ao número de casos reais. Existem vários fatores que influenciam esta situação, sendo que um deles é o facto de ser uma patologia com um percurso lento, gradual e insidioso, tornando-se clinicamente evidente apenas quando está numa fase sintomática e moderadamente avançada. Outros fatores, estão relacionados com a existência de diversos problemas na implementação das normas de orientação clínica e, pelo uso pouco frequente da espirometria, na avaliação de doentes em risco e do significado dos testes de reversibilidade pulmonar (Jones, *et al.*, 2008).

Segundo a Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), a espirometria é o principal exame realizado no diagnóstico da DPOC (Gold Standard), pois a determinação da relação entre o volume expiratório máximo forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada ( $FEV_1 / CVF$ - índice de Tiffenau) pós broncodilatação, permite determinar a existência de obstrução das vias aéreas e a análise e valoração do valor do  $FEV_1$  comparativamente aos seus valores teóricos esperados, possibilita a caracterização e classificação do grau de gravidade da obstrução brônquica nesta patologia.

De acordo com as diretrizes da GOLD, a gravidade da DPOC pode ser classificada em 4 estádios (Quadro 2.1.1.), baseada principalmente em testes de função pulmonar, ou seja,  $FEV_1$  e CVF. Nos indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos poderá ser considerada obstrução perante uma relação  $FEV_1 / CVF < 0,65$  e nos indivíduos com idade inferior a 45 anos uma relação  $FEV_1 / CVF < 0,75$ .

**Quadro 2.1.1.** Estádios GOLD da gravidade da DPOC.

<b>Estádios da gravidade da DPOC</b> Em doentes com FEV <sub>1</sub> /CVF <0,70%		
<b>Estádio</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Valor Espirométrico</b>
Estádio I	Leve	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%
Estádio II	Moderado	FEV <sub>1</sub> < 80% e > 50%
Estádio III	Grave	FEV <sub>1</sub> < 50% e ≥ 30%
Estádio IV	Muito Grave	FEV <sub>1</sub> < 30%

Adaptado de: GOLD, 2015.

Podem ocorrer também, situações em doentes que apresentam aquando da realização da espirometria valores espirométricos caracterizados por: um índice FEV<sub>1</sub>/CVF normal, ou seja, superior a 0,70%, sem manifestação de padrão de doença obstrutiva, mas cujo valor do CVF se apresenta reduzido (<80%), significando estarmos em presença de uma doença pulmonar restritiva das vias respiratórias ou quando coexiste a existência de um FEV<sub>1</sub>/CVF reduzido e de uma CVF igualmente diminuída, estamos perante uma doença respiratória mista - simultaneidade da existência de padrão obstrutivo e restritivo (Barbara, 2014; Pereira, 2002).

Como exemplos de doenças restritivas podemos assinalar: cifoescoliose, obesidade de grau significativo ou obesidade mórbida, doenças pulmonares, derrames pleurais e quadros de pneumotórax (Barnes, 2010).

Para avaliar a classificação global, é importante perceber qual o impacto da doença num indivíduo e enquadrá-lo num dos 4 tipos de pacientes da Classificação GOLD, que avalia os sintomas, a obstrução do fluxo aéreo e as exacerbações (Quadro 2.1.2). Para saber o nível dos sintomas, aplicam-se 2 questionários disponíveis: adaptado do Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Questionnaire e COPD Assessment Test (CAT); segundo o risco, utilizam-se o número de exacerbações no último ano ou o grau de obstrução brônquica, sendo os doentes classificados num de quatro grupos (A-D) (Figura 2.1.1.) (Gold,2015).

Para tal classificam-se:

✓ **Sintomas**

Poucos sintomas (mMRC < 2 ou CAT < 10): Doente A ou C

Muitos sintomas (mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10): Doente B ou D

✓ **Obstrução do fluxo aéreo**

Baixo risco (GOLD 1 ou 2): Doente A ou B

Alto risco (GOLD 3 ou 4): Doente C ou D

✓ **Exacerbação**

Baixo risco (≤ 1 por ano): Doente A ou B

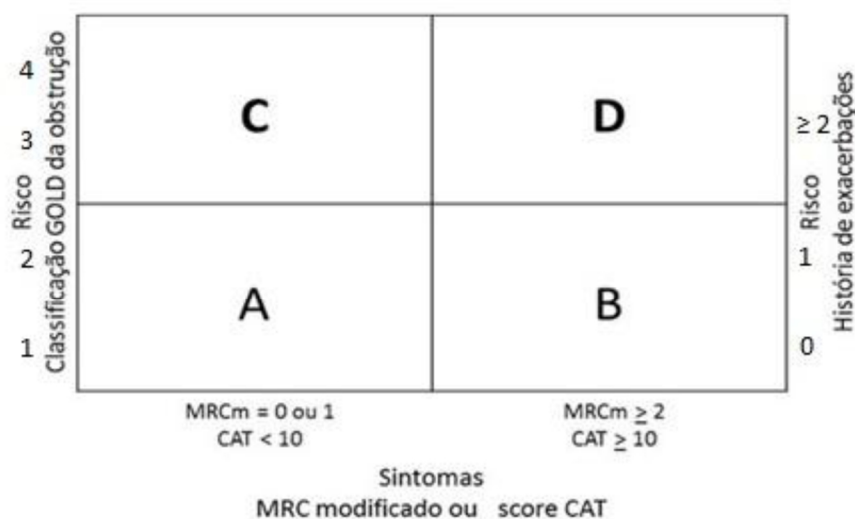
Alto risco (≥ 2 por ano): Doente C ou D

**Quadro 2.1.2.** Classificação global da DPOC.

<b>Grupo de Doentes</b>	<b>Características</b>	<b>Classificação por Espirometria</b>	<b>Exacerbações por ano</b>	<b>Sintomas</b>
<b>A</b>	Baixo risco, menos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	CAT <10 mMRC 0-1
<b>B</b>	Baixo risco, mais sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	CAT ≥10 mMRC ≥2
<b>C</b>	Alto risco, menos sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	CAT <10 mMRC 0-1
<b>D</b>	Alto risco, mais sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	CAT ≥10 mMRC ≥2

Adaptado de: GOLD, 2015.

CAT- COPD Assessment Test; mMRC- Modified Medical Research Council.



Obs. Na avaliação do risco, escolher pelo maior entre os 2 parâmetros

**Figura 2.1.1.** Modelo de avaliação do Risco/Sintomas da DPOC, por grupos.

Adaptado de: Figueiredo, A, Ferreira C. P., 2012. CAT- COPD Assessment Test; mMRC- Modified Medical Research Council.

A DPOC é descrita como uma combinação variada de alterações das vias aéreas (bronquite crónica ou bronquiolite obstrutiva) e do parênquima pulmonar (enfisema pulmonar), produzidas pelo processo inflamatório crónico (GOLD, 2015). Cada termo tem características particulares que se distinguem uns dos outros pela causa da obstrução do fluxo aéreo, pelo aparecimento da doença, localização e reversibilidade da obstrução. A predominância de um ou outro componente é variável em cada indivíduo, de acordo com os sintomas apresentados e, atualmente, estes termos têm sido cada vez menos utilizados pois incluem-se dentro do diagnóstico da DPOC (Ferreira, 2010; WHO, 2010).

### 2.1.1. Bronquite crónica

Na bronquite crónica, a lesão pulmonar localiza-se ao nível dos brônquios e bronquíolos, tornando-os cronicamente inflamados, espessos e com constante produção de muco. O paciente com bronquite crónica além de apresentar os sintomas de falta de ar e cansaço, apresenta um quadro de tosse crónica, com produção excessiva de expectoração (Barnes, 2010). Esta produção de muco em excesso ocorre diariamente durante pelo menos três meses consecutivos do ano, durante pelo menos dois anos sucessivos (sempre que se excluam outras causas) (Laizo, 2009).

Este tipo de lesão ocorre sobretudo devido ao consumo contínuo de tabaco, à exposição ocupacional por largos períodos de tempo a ambientes poluídos e em situações de infeção (Oca, 2011). Fatores estes que desencadeiam um aumento da quantidade de muco intraluminal, produzindo alterações nas pequenas vias aéreas, características da inflamação crónica. Além disso, levam à produção de muco mais espesso, o que dificulta o movimento ciliar e gera uma limitação do fluxo aéreo (Barnes, 2010).

Na bronquite crónica, a hipersecreção de muco nas grandes vias aéreas está intrinsecamente associada à hipertrofia das glândulas submucosas na traqueia e nos brônquios. Proteases, como a elastase neutrofílica e a catepsina, além das metaloproteinases de matriz, que são libertadas por leucócitos, levam à hiperprodução de expetoração (Lane; Robins; Corne; Faircloiugh, 2010). Além disso, ocorre também um aumento acentuado das células caliciformes ao nível dos pequenos brônquios e dos pequenos bronquíolos, conduzindo à produção excessiva de muco, que contribui para a obstrução das vias aéreas. Supõe-se que tanto a hipertrofia das glândulas submucosas como o aumento no número de células caliciformes sejam uma reação metaplásica protetora contra o fumo do tabaco e a outros poluentes (Kumar; Abbas; Fausto, 2005).

### **2.1.2. Enfisema Pulmonar**

O enfisema é caracterizado pela destruição e alargamento dos bronquíolos terminais e alvéolos, que vão perdendo a sua elasticidade, induzindo um colapsamento alveolar, dificultando as trocas gasosas, o que leva ao aprisionamento e retenção do ar dentro dos pulmões. Nesta patologia, ocorre uma hiperinsuflação dos pulmões que é mantida devido ao ar que nunca sai por completo, assistindo-se a um esvaziamento pulmonar incompleto (Smith *et al.*, 2014).

É uma doença crónica, atualmente definida como o alargamento permanente e anormal dos espaços aéreos distais dos bronquíolos terminais, acompanhado pela destruição tecidual das suas paredes (parênquima), sem fibrose evidente, o que torna os pulmões hiperinsuflados (Kemp; Polkey; Shah, 2009). As manifestações clínicas do enfisema apenas se manifestam quando pelo menos um terço do parênquima pulmonar funcionante esteja danificado. A dispneia costuma ser o primeiro sintoma, que começa de forma insidiosa e progride de forma constante. Em alguns pacientes, a tosse é a principal queixa, facilmente confundida com asma (Kumar; Abbas; Fausto, 2005).

Em termos fisiopatológicos, a inflamação existente na DPOC, juntamente com a participação do stresse oxidativo e do desequilíbrio entre proteases e antiproteases levam à destruição da parede alveolar e consequente perda dos pontos de fixação das vias aéreas terminais aos alvéolos, com colapso expiratório dos mesmos, limitação do fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar (Smith *et al.*, 2014). Esta destruição resulta numa perda de estrutura acinar (em que os ácinos são as unidades responsáveis pelas trocas gasosas) e consequentemente numa redução da área disponível para trocas gasosas. Ao nível morfológico, as pequenas vias aéreas tornam-se mais estreitas e reduzidas em número, além de possuírem paredes mais finas e atrofiadas (Manço, 1998). A perda de elasticidade ao nível tecidual, leva ao colapso dessas pequenas vias aéreas e obstrução da saída de ar do interior dos pulmões, que é frequentemente uma característica proeminente da patologia. As principais causas para o aparecimento do enfisema são o tabagismo (principal fator etiológico), a poluição atmosférica e a deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina (Kemp; Polkey; Shah, 2009).

O fumo do cigarro provoca uma resposta inflamatória no trato respiratório inferior, caracterizada pela acumulação de macrófagos alveolares carregados de pigmento, conjuntamente com um menor número de neutrófilos. Estas células inflamatórias ativadas libertam uma variedade de mediadores, incluindo proteases, oxidantes e peptídeos tóxicos, que podem danificar as estruturas pulmonares e acredita-se ser esta a principal causa da destruição de tecidos, pela qual o enfisema é definido (Rennard; Togo; Holz, 2006).

O enfisema desencadeado por deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina, atinge um em cada 2.000-5.000 indivíduos. Ocorre devido a um distúrbio genético, recentemente descoberto, que resulta de diferentes mutações no gene SERPINA1. A  $\alpha$ -1 antitripsina é produzida principalmente no fígado e atua como uma antiprotease, cuja principal função consiste em inativar a elastase neutrofílica, impedindo a ocorrência de dano tecidual. A mutação mais frequentemente relacionada com esta doença clínica ocorre no alelo Z, que determina a polimerização e a sua acumulação dentro dos hepatócitos. Esta acumulação e a consequente redução dos níveis séricos de  $\alpha$ -1 antitripsina determinam, respectivamente, doença hepática e pulmonar, sendo que esta última se manifesta principalmente sob a forma de enfisema, de aparecimento precoce (Camelier *et al.*, 2008).

Em resposta à lesão, o pulmão, tal como muitos outros tecidos, pode iniciar mecanismos de reparação. A destruição da rede tecidual que caracteriza o enfisema,

representa um desequilíbrio entre a destruição dos tecidos e os processos de reparação de tecidular, análogo ao equilíbrio protease-antiprotease (Rennard; Togo; Holz, 2006).

## **2.2. Patologia, Patogénese e Fisiopatologia**

A compreensão da patogénese tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos. Há uma variedade de processos patológicos que está envolvida no desenvolvimento da DPOC. A resposta do hospedeiro à inalação de fumo de tabaco ou outras partículas tóxicas (por exemplo, fumarada da queima de madeira), desempenha um papel importante no desenvolvimento da patologia. Além disso, a genética também é um fator importante que pode contribuir para a patogénese da DPOC (Anderson, Macnee, 2009). Estes fatores desencadeiam uma inflamação pulmonar, que é uma resposta frequente e parece estar aumentada em doentes que desenvolvem DPOC. Esta resposta inflamatória, juntamente com o stress oxidativo e o desequilíbrio protease-antiprotease resultam em metaplasia e hiperplasia de células caliciformes, hipersecreção de muco, fibrose, alterações do músculo liso e destruição pulmonar (parênquima), que conduzem aos principais sintomas, que são tosse crónica, produção de expectoração e aprisionamento do ar, com progressiva limitação do débito aéreo e dispneia (Dhescia, 2005; Lane, 2010).

As várias alterações patológicas que caracterizam a DPOC encontram-se nas vias aéreas proximais, vias aéreas periféricas, parênquima e vasculatura pulmonar e incluem os seguintes processos: inflamação crónica com um incremento do número de células inflamatórias específicas (sendo os neutrófilos, macrófagos e linfócitos T as células chaves da doença, juntamente com os mediadores que secretam, como a elastase, metaloproteinase e citocinas) em cada parte do pulmão atingido, e mudanças estruturais resultantes de traumatismos e reparações repetidas. De um modo geral, as alterações estruturais e inflamatórias nas vias aéreas, aumentam com a gravidade da patologia e persistem após o abandono do tabagismo (Decramer, Reid, Singh, 2010; Fischer, Pavlisko, Voynow, 2011).

### **2.2.1. Células Inflamatórias**

A DPOC é caracterizada especificamente por um padrão de inflamação que envolve neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Estas células libertam mediadores químicos inflamatórios que interagem com as células estruturais das vias aéreas e do parênquima, dando origem ao processo inflamatório (Lane; Robins; Corne; Fairclough, 2010).

## **Neutrófilos**

São poucos os neutrófilos que são vistos nos tecidos. Estes podem ser importantes na hipersecreção de muco e na promoção da libertação de protéases.

## **Macrófagos**

Visualizam-se em grande número no lúmen das vias aéreas, parênquima pulmonar e no líquido do lavado broncoalveolar. Derivam dos monócitos sanguíneos, que se diferenciam no interior do tecido pulmonar. Estas células produzem um aumento das protéases e mediadores inflamatórios nos doentes com DPOC, em resposta ao fumo do tabaco e podem desencadear uma fagocitose defeituosa.

## **Linfócitos T**

Quer as células CD4<sup>+</sup>, quer as CD8<sup>+</sup> estão aumentadas na parede das vias aéreas e no parênquima pulmonar, com um aumento da relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. As células CD8<sup>+</sup> podem ser citotóxicas para as células alveolares, contribuindo para a sua destruição.

## **Linfócitos B**

Aumento nas vias aéreas periféricas e no interior de folículos linfoides, possivelmente como resposta à colonização crónica e infeção das vias aéreas.

## **Eosinófilos**

Existe um aumento das proteínas eosinófilas na expectoração e aumento dos eosinófilos na parede das vias aéreas durante as exacerbações.

## **Células Epiteliais**

O fumo do tabaco pode ativar estas células, conduzindo à produção de mediadores inflamatórios (Fischer, Pavlisko, Voynow, 2011).

## 2.2.2. Mediadores Inflamatórios

A vasta variedade de mediadores inflamatórios (Quadro 2.2.2.1) que estão aumentados em doentes com DPOC, através do fator quimiotático, atraem células inflamatórias da circulação, amplificando o processo inflamatório (citocinas pró-inflamatórias) e induzindo a mudanças estruturais, nomeadamente fatores de crescimento (Mannino; Buist, 2007; Dahescia, 2005).

**Quadro 2.2.2.1.** Mediadores Inflamatórios da DPOC.

<b>Mediadores Inflamatórios na DPOC</b>		
<u>Fatores Quimiotáticos</u>	<u>Citocinas Pró-inflamatórias</u>	<u>Fatores de crescimento</u>
<p><b>Mediadores Lipídicos:</b> Leucotrienos B4 (LTB4) atraem neutrófilos e linfócitos T celular.</p> <p><b>Quimiocinas:</b> Interleucinas-8 (IL-8) atraem neutrófilos e monócitos.</p>	<p><b>Fator de necrose tumoral-:</b> A (TNF-<math>\alpha</math>), IL-1<math>\beta</math> e IL-6, aumentam o processo inflamatório e podem contribuir para alguns efeitos sistêmicos da DPOC.</p>	<p>Fator transformador de crescimento beta (TGF-<math>\beta</math>) que pode induzir a fibrose nas pequenas vias aéreas.</p>

Adaptado de: GOLD, 2015.

## 2.2.3. Stress Oxidativo

O stress oxidativo afigura-se poder ser um importante mecanismo potenciador da DPOC. O aumento do stress oxidativo nas vias aéreas de doentes com esta patologia, pode desempenhar um importante papel fisiopatológico na doença, amplificando a resposta inflamatória na DPOC (GOLD, 2015). Os biomarcadores do stress oxidativo como por exemplo o peróxido de hidrogénio e o 8-isoprostano estão aumentados no ar exalado e condensado, no muco e na circulação sistémica dos doentes com esta patologia. Além disso, o stress oxidativo encontra-se maioritariamente aumentado nas exacerbações (Barnes, Shapiro, Pauwels, 2003).

Os oxidantes são originados pelo fumo do tabaco e por outras partículas nocivas inaladas e, são libertados de células inflamatórias e estruturais que são ativadas nas vias

aéreas dos doentes com DPOC, como espécies reativas de oxigênio (EROs), incluindo, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células epiteliais. Pode também ocorrer uma diminuição dos antioxidantes endógenos destes doentes (Barnes, Shapiro, Pauwels, 2003; Meirelles, 2009).

O stress oxidativo celular ocorre quando as EROs são produzidas em excesso, a partir dos mecanismos de defesa antioxidantes e resultam em efeitos nocivos, incluindo danos ao nível dos lípidos, de proteínas e ADN. Relativamente aos pulmões, também tem várias consequências nefastas, incluindo ativação de genes inflamatórios, inativação de antiproteases, estimulação da secreção de muco e estimulação do aumento da exsudação plasmática (Barnes, Shapiro, Pauwels, 2003; GOLD, 2015).

#### **2.2.4. Desequilíbrio protease-antiprotease**

Existem evidências de que o enfisema é causado pelo desequilíbrio de protéases (que destroem os componentes do tecido conjuntivo) e antiproteases (que têm ação protetora), que resulta na destruição do parênquima pulmonar (devido à destruição da elastina mediada pelas protéases), de forma provavelmente irreversível. O exemplo mais comum é a deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina, mas na patogénese geral, são as interações entre espécies EROs e protéases com as antiproteases, que desencadeiam este desequilíbrio. A exposição ao fumo de cigarro pode inativar as antiproteases endógenas, bem como desencadear uma resposta pulmonar aguda, que ativa os macrófagos alveolares residentes e que promove o influxo de neutrófilos para os pulmões. À medida que a exposição ao fumo continua e se torna crónica, várias protéases, derivadas das células inflamatórias e das células epiteliais, estão em concentrações elevadas e, assiste-se à acumulação de macrófagos, neutrófilos e células linfocitárias T CD8+ nos tecidos pulmonares mais envolvidos pela patologia, intensificando o processo e a cascata inflamatória (Fischer, Pavlisko, Voynow, 2011).

### **2.3. Fatores de Risco**

O fator de risco mais comumente identificado é o tabagismo, constituindo-se como fator o etiológico determinante e, por isso mesmo, o mais bem estudado e documentado. Para além deste, existem ainda outros fatores, entre eles o genético associado a uma deficiência hereditária, o risco de inalação de partículas devido à poluição do ar interior e exterior, os que afetam o crescimento pulmonar durante o período de gestação e infância (baixo peso à

nascença e infecções respiratórias), o estado sócio-económico, entre outros. Todos estes são considerados potenciais fatores de risco para a génese e a promoção da DPOC (Decramer et al, 2010; Mannino et al, 2007).

Existe uma importância adicional em conhecer os fatores de risco desta patologia, uma vez que, permitirá determinar e desenvolver um conjunto de estratégias de prevenção e tratamento adequadas e pertinentes (Decramer et al, 2010).

### 2.3.1. Genes

Têm sido apontados vários fatores de risco de natureza genética, que proporcionam o desenvolvimento desta patologia. A DPOC é considerada uma doença poligénica e um exemplo marcante de interação gene-ambiente (Mannino, et al, 2007). Existem fatores específicos do indivíduo, tais como as mutações génicas, que podem influenciar o desenvolvimento de DPOC (Alat, 2004). De acordo com os autores Mannino *et al.* (2007), o fator de risco genético que se encontra melhor identificado e descrito é a deficiência hereditária de  $\alpha$ -1 antitripsina, que como já foi referido, é um importante inibidor da protéase sérica. Esta, é uma importante proteína inibidora, especialmente da elastase neutrofílica, dado que, mantém uma intensa atividade contra as proteínas da matriz extracelular, sobretudo a elastina, sendo uma importante precursora e propulsora de enfisema. Desta forma, é perceptível que quando a  $\alpha$ -1 antitripsina está deficiente, existirá uma maior predisposição e um aumento do risco de desenvolvimento de DPOC (Abboud & Vimalanathan 2008; Churg, Cosio & Wright, 2008; Wanner, 2009; Yoshida & Tuder, 2007).

Tem em conta, a existência de uma quantia numerosa de genes, que podem estar ligados à patogénese da doença, consecutivamente implicados na genética da DPOC. Esses mesmos estudos têm facultado evidências acerca do possível papel de muitos mediadores inflamatórios e seus recetores (protéases, anti protéases e antioxidantes) na fisiopatologia desta doença (Hizawa, 2009).

### 2.3.2. Inalação de Partículas

Existem algumas evidências demonstrativas de que, a DPOC pode agravar-se pela exposição à poluição ambiental, em especial a que decorre da exposição a partículas. Exposição que pode promover e induzir sintomas de exacerbação, aumento do número de internamentos e ainda, da mortalidade (Alat, 2004).

A inalação de partículas envolve diversas fontes e fatores, entre eles a exposição ocupacional. Esta exposição inclui poeiras químicas orgânicas, agentes químicos, aerossóis e fumos. As profissões em que se considera a existência de uma alta prevalência de DPOC, são as ligadas às indústrias de produção de plástico, de têxteis, de borracha e couro, transportes e fabricação de produtos alimentares, e ainda, de reparação de automóveis. Para além disso, tem sido relatado o aumento na prevalência da DPOC, em ocupações associadas com doenças crónicas, por exposição à exaustão *diesel* e a outros gases e vapores irritantes (Salvi & Barnes, 2009).

A poluição no interior, ou seja, no domicílio, apresenta como um dos fatores mais abrangentes, a inalação de partículas resultante da deficiente qualidade do ar interior. Segundo os autores Decramer, *et al.* (2010), a poluição e a deficiente qualidade do ar interior procedentes da cozinha e do gás de aquecimento em locais com ventilação diminuta, são um fator de risco de DPOC. A biomassa e o carvão, são utilizados por cerca de 3 biliões de indivíduos no mundo, como recurso essencial de energia na cozinha, para diversas necessidades domésticas, proporcionando desta forma, um risco para a população em causa, pois, nestes casos a poluição do ar interior é responsável por uma maior fração de risco para a DPOC, face às partículas de emissões de veículos motorizados que correspondem à poluição do ar exterior (GOLD, 2015).

Por último, o derradeiro fator que se correlaciona com a inalação de partículas é a poluição do ar exterior (monóxido de carbono, óxido de azoto, dióxido de enxofre e acroleína). Os elevados níveis de poluição do ar em meio urbano, são perigosos para indivíduos com doenças pulmonares ou cardíacas, mas, no que concerne ao papel da poluição exterior como causa direta da DPOC, esta não é clara. Contudo, foi possível compreender que a associação entre elevadas concentrações de poluentes do ar exterior e as exacerbações e agravamento da DPOC pré-existente, são apoiadas por fortes evidências do papel patogénico da poluição (Salvi & Barnes, 2009).

### 2.3.3. Tabaco

O tabagismo é como já foi dito, considerado o principal fator de risco para a DPOC. O consumo de tabaco está associado a um risco aumentado de óbito devido à DPOC, carcinoma pulmonar e doença coronária isquémica (Alat, 2004).

O fumo do tabaco contém diversas substâncias – benzopirenos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, furanos, dioxinas, chumbo e monóxido de carbono, como os mais prevalentes entre outros -, com efeitos antigénicos, citotóxicos, mutagénicos e carcinogénicos.

Estas substâncias encontram-se dispersas sob a forma gasosa e sob a forma de partículas. A fase de partículas, contém diversas substâncias e cerca de 10% a 30% dessas partículas, depositam-se nos pulmões (Domagala-Kulawik, 2008). O fumo do tabaco também contém uma elevada concentração de RORs e substâncias produtoras das mesmas. De acordo com alguns estudos realizados, tem-se verificado que os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAH), existentes no fumo do cigarro se correlacionam com o desenvolvimento da DPOC e com a carcinogênese pulmonar, sobretudo, em indivíduos com exposição prolongada e em indivíduos com a variante alélica do CYP1A1 (Cheng, Yu, Yang, 2009; Yoshida & Tuder 2007).

Os fumadores de cigarro, desenvolvem um elevado número de sintomas respiratórios e apresentam uma função respiratória anômala, tendo uma maior taxa de mortalidade por DPOC que os não-fumadores. Existe uma relação direta entre o aumento de risco e a carga tabágica, uma vez que, a mortalidade por DPOC em fumadores tem uma relação direta com o número de maços de tabaco consumido (carga tabágica= número de maços de cigarro x número de anos de fumador). Os fumadores de cigarros apresentam uma probabilidade de risco 10 a 14 vezes maior de morte por DPOC e os fumadores de charutos e cachimbos evidenciam um risco 6 vezes maior de morte por esta mesma patologia (Costa, Rufino, Lapa & Silva, 2009; Meirelles, 2009).

A exposição passiva ao fumo do tabaco poderá igualmente contribuir para desenvolver sintomas respiratórios e DPOC, favorecendo o impacto das partículas e dos gases inalados sobre os pulmões. Para além disso, o consumo tabágico durante o período de gestação poderá proporcionar um risco para o feto, sendo prejudicial para o crescimento e desenvolvimento pulmonar intrauterino e possivelmente para o sistema imunológico (Ohar, Sadeghnejad, Meyers et al, 2010).

#### **2.3.4. Crescimento e Desenvolvimento Pulmonar**

O crescimento dos pulmões envolve vários processos que ocorrem durante o período de gestação, nascimento e as exposições durante a infância. Todo e qualquer fator, que afete o desenvolvimento e maturação pulmonar durante um destes períodos, tem o potencial de elevar o risco de desenvolvimento de DPOC no indivíduo (Decreamer, *et al.*, 2010).

Ao longo da fase adulta, decorre uma perda da elasticidade ao nível dos tecidos pulmonares, ocorrendo um aumento do volume residual e da capacidade residual funcional. Nos fumadores, estes fenómenos encontram-se exacerbados e acelerados, dado que, nesta população ocorre elastólise e, para além disso, ocorre um aumento da inflamação sistémica e do *stress* oxidativo celular (MacNee, 2009).

Estudos realizados em doentes fumadores com DPOC, demonstraram a existência de marcadores de senescência celular e de envelhecimento acelerado em células do pulmão e, de leucócitos circulantes, assim como, uma redução das moléculas de anti-envelhecimento (MacNee, 2009).

### 2.3.5. Infecções

As infecções virais e bacterianas podem proporcionar a progressão e contribuir para a patogénese da DPOC. Para além disso, a colonização bacteriana associada à inflamação das vias aéreas pode ter um papel importante, desencadeando e proporcionando quadros de exacerbações. Por exemplo, a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) parece acelerar o início do enfisema em simultâneo com o tabagismo, bem como o desenvolvimento da inflamação pulmonar. (Alat, 2004).

Além disso, graves infeções respiratórias durante o período da infância podem proporcionar uma maior suscetibilidade a outros agentes virais e bacterianos a que o indivíduo pode estar exposto no futuro, bem como por exemplo, exposições ao fumo do tabaco, fumo da lenha ou exposições ocupacionais também devam ser consideradas (Alat, 2004).

### 2.3.6. Estado Socioeconómico

As evidências disponíveis demonstram que o risco de desenvolver a DPOC tem uma correlação inversa entre a condição socioeconómica e o risco de desenvolver a patologia, ou seja, são os indivíduos mais pobres e com baixos níveis educacionais que mais prevalentemente desenvolvem DPOC. Contudo, não existe uma averiguação clara e inequívoca sobre o peso dos fatores -exposições aos poluentes do ar interior e exterior, défices nutricionais ou quaisquer outros fatores que se relacionem com uma baixa condição socioeconómica- como determinantes desta patologia. (Pessoa, Pessoa, 2009; GOLD, 2015).

### 2.3.7. Nutrição

Não existem evidências claras que demonstrem que a nutrição é um fator de risco no desenvolvimento da DPOC (Celli, Halbert, Nordyke, Schan, 2005). Não obstante, estudos realizados por Ischaki e seus colaboradores demonstram que no estágio inicial da doença não existe, ou existe apenas uma limitação mínima do fluxo aéreo. A condição nutricional de um indivíduo poderá ser avaliada recorrendo ao seu índice de massa corporal (IMC). A massa corporal pode ser dividida em massa gorda e massa magra (Ischaki, *et al.*, 2007). Os mesmos autores correlacionaram o índice de massa magra (IMM) com a dispneia crónica e a obstrução

ou limitação do fluxo aéreo. Como conclusão, foi possível perceber que o IMM é um indicador de mortalidade aumentada para a DPOC, bem mais preciso do que o índice de massa gorda (IMG), quando sujeito a classificações de maior rigor e severidade, pois, a desnutrição e perda de peso podem reduzir a força e a resistência muscular respiratória, reduzindo equitativamente a massa muscular respiratória e a força das fibras musculares remanescentes. (Ischaki, *et al.*, 2007).

### **2.3.8. Asma**

No que diz respeito ao facto da asma ser um fator de risco para o desenvolvimento da DPOC, não existem evidências conclusivas. No entanto, através do estudo epidemiológico de Tucson sobre doenças obstrutivas das vias aéreas, foi possível compreender que os adultos portadores de asma evidenciavam um risco 12 vezes maior de adquirir DPOC, ao longo do tempo, em comparação com os indivíduos que não são asmáticos. Num outro estudo realizado com indivíduos com asma, constatou-se que cerca de 20% desta população desenvolveu sinais funcionais de DPOC, com limitações irreversíveis do fluxo aéreo, com uma redução do coeficiente de transferência de monóxido de carbono (Lebowitz, Burrows, 1975).

## **2.4. Prevalência, Morbilidade e Mortalidade**

### **2.4.1. Prevalência**

Existe alguma diversidade relativamente aos dados sobre a prevalência da DPOC, resultante das diferenças associadas aos métodos de investigação, critérios de diagnóstico e ainda abordagens analíticas. Os métodos de investigação podem incluir a auto-avaliação de um diagnóstico médico da DPOC ou doença equivalente, a espirometria efetuada com ou sem broncodilatação e questionários acerca da presença de sintomas respiratórios (Taylor, 2010).

A DPOC é na realidade uma patologia subdiagnosticada, visto que muitos casos escapam às estatísticas oficiais. Além disso, sabe-se que definir obstrução do débito aéreo irreversível como uma razão fixa do  $FEV_1/CVF < 0.7$  pós broncodilatador, tem algum potencial de levar a erros significativos de classificação. Desta forma, a DPOC pode estar subdiagnosticada nos jovens sob a forma de falsos-negativos e sobrediagnosticada nos idosos como quadros clínicos de falsos-positivos, levando a erros de diagnóstico. Este facto tem levado à recomendação do uso do limite inferior da normalidade (LLN) da razão  $FEV_1/CVF$  pós broncodilatador, em vez de usar uma razão fixa para definir obstrução do débito aéreo irreversível (GOLD, 2015).

Segundo os autores Cazzola *et al.* (2007), a prevalência da DPOC poderá variar entre os diversos países, de acordo com a sua taxa de desenvolvimento, e com os hábitos tabágicos, podendo inclusive ser distinta entre diferentes áreas geográficas do mesmo país. O mesmo ocorre em relação à morbidade e mortalidade.

Segundo estudos recentes, efetuados em países desenvolvidos, foi possível aferir, no que toca à prevalência, que a DPOC tem uma incidência equitativa em indivíduos do sexo masculino e feminino. Na população geral, a prevalência da DPOC afeta maioritariamente fumadores e ex-fumadores e aumenta substancialmente em indivíduos com mais de 40 anos para valores acima dos 10%, tendo tendência a aumentar consideravelmente com a idade. Num estudo de 2002, os dados de prevalência publicados em Portugal eram de 5.34%. Atualmente, este valor sofreu um considerável aumento pois de acordo com os últimos dados disponibilizados no ano de 2013, estima-se que a DPOC tenha uma prevalência de 14,2% (Bárbara *et al.*, 2013).

Espera-se um aumento da prevalência da DPOC nas próximas décadas, como consequência de uma exposição consecutiva aos fatores de risco inerentes à DPOC e, ainda devido ao aumento da esperança média de vida da população mundial (Murthy & Sastry, 2004).

### **2.4.2. Morbidade**

Os dados referentes à morbidade englobam consultas médicas, urgências e internamentos hospitalares, sendo por isso menos acessíveis. Ainda assim, segundo o limitado número de dados, é possível perceber que a morbidade devido à DPOC aumenta com a idade, sendo superior nos homens (Kemp, Polkey, Shah, 2004).

Esta doença compromete não só as vias aéreas, mas também todo o organismo, por meio de manifestações sistémicas decorrentes do processo inflamatório da DPOC, sendo que todas estas manifestações se refletem diretamente na morbidade associada à DPOC (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004). Igualmente, podem ser apontadas outras comorbilidades crónicas que não estão intrinsecamente ligadas à DPOC, mas que influenciam a sua morbi-mortalidade, podendo estas ter um impacto no estado de saúde do doente, influenciando negativamente o controlo desta patologia (GOLD, 2015).

### **2.4.3. Mortalidade**

Como já foi referido, a doença em estudo não é devidamente reconhecida nem tratada, proporcionando desta forma também um problema na precisão dos dados de mortalidade.

Apesar da DPOC ser estimada como uma causa de morte primária, é comumente ponderada como secundária ou até mesmo omitida, sendo muitas vezes a mortalidade imputada a outras doenças que não a DPOC, visto que os diagnósticos de DPOC estão muitas vezes mitigados (Taylor, 2010).

A DPOC é considerada um grave e impactante problema de saúde pública, que proporciona graus de incapacidade e mortalidade elevados. Esta é uma das principais causas de mortalidade no mundo (Cazzola, *et al.* 2007), definida como a 4ª causa de morte, responsável por 5,1% das mortes do mundo (Caramori, *et al.* 2009). Pode associar-se a esta elevada mortalidade o aumento da epidemia tabágica, bem como as mudanças demográficas na maioria dos países e, ainda, o aumento da esperança média de vida (GOLD, 2015).

Dados que remontam ao ano de 2003, revelaram que a DPOC estava associada a 2,5% de óbitos, podendo depreender-se que Portugal era um país com baixa mortalidade associada a esta causa (Araújo, 2009). No que diz respeito aos últimos dados disponíveis para Portugal, em 2013, a globalidade dos internamentos por DPOC foi de 13,5%, sendo particularmente acentuados nas regiões de saúde do Norte e de Lisboa e Vale do Tejo. Neste estudo verificou-se também, que houve uma elevada taxa de segundos episódios de internamento hospitalar associados à DPOC, de 26%, o que poderá refletir uma deficiente interação e integração entre cuidados de saúde primários e hospitalares, sugerindo um risco aumentado de reinternamento (Araújo, 2009; Bárbara, Gomes, 2014; DGS, 2014).

Em relação à taxa de mortalidade, verificou-se que em 2012 esta era de 19,8%. Apesar de se constatar um aumento do seu valor percentual face a 2003, este estudo mostra que Portugal apresenta valores inferiores à média da União Europeia (26,17%) (Bárbara, Gomes, 2014; DGS, 2014).

#### **2.4.4. Custos Associados**

Tal como foi dito anteriormente, a DPOC é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo, emergindo com um peso económico e social que é igualmente relevante e crescente (Cazzola *et al.*, 2007).

Os custos da DPOC podem ser avaliados segundo dois prismas, sendo eles os custos diretos e os custos indiretos. Os custos diretos estão intimamente relacionados com as despesas associadas à doença, sejam elas médicas ou não-médicas. Em oposição, os custos indiretos dizem respeito às perdas que advêm da redução ou cessação da produtividade do indivíduo, devido à doença, incapacidade ou mortalidade prematura (Campos, 2004).

Segundo o autor Lee (2008), existe uma relação entre o estágio da doença e as despesas associados aos cuidados médicos, dado que, à medida que a doença avança, ocorre também um acréscimo dos custos.

Num estudo que incluía doentes com DPOC, com a classificação de moderada a grave, em que se pretendia realizar uma análise prospetiva de custo-benefício em termos de farmacoeconomia, pôde-se concluir que a utilização de brometo de tiotrópio provou ser uma opção mais rentável e eficiente do que o tratamento combinado (combinação de salmeterol/fluticasona), embora esse mesmo tratamento reduza os internamentos hospitalares e assinala as melhorias na qualidade de vida dos utentes (Najafzadeh, *et al.*, 2008; Kostikas & Bouros, 2010).

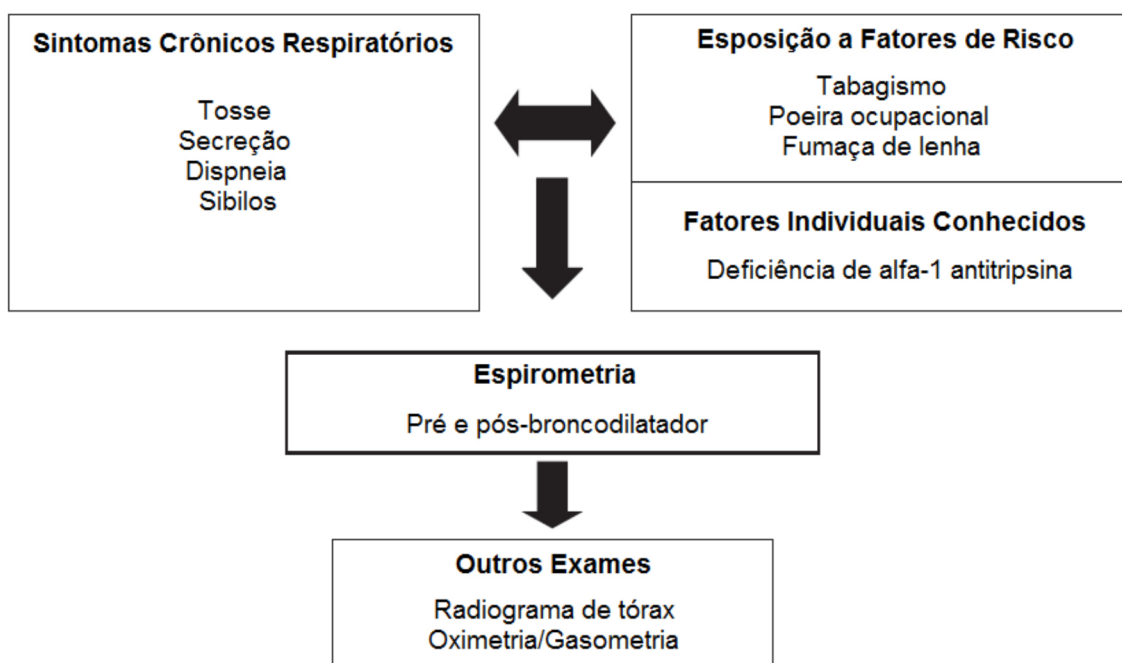
Para diminuir os custos associados aos cuidados de saúde, subjacentes ao desenvolvimento da doença, será importante: investir em políticas de cessação tabágica, que diminuam o consumo e consequentemente minimizem as consequências que lhe são inerentes; aumentar a taxa de cobertura vacinal para a vacinação da gripe e para a vacinação antipneumocócica, sobretudo para idosos (> 65 anos) e grupos de risco, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade por pneumonias, e os episódios de exacerbações de DPOC; aumentar a acessibilidade à espirometria nos cuidados de saúde primários, visando o aumento e a efetividade do diagnóstico precoce da DPOC; compartilhar a aquisição de câmaras expansoras de forma a otimizar a terapêutica inalatória na DPOC e promover ao nível dos cuidados de saúde primários, a implementação de normas de orientação clínica para a DPOC, de modo a reduzir os internamentos de ambulatório (de curta duração) (Bárbara, Gomes, 2014; DGS, 2014).

## **2.5. Diagnóstico**

O diagnóstico precoce é a chave para evitar muitas das consequências nefastas da DPOC. O farmacêutico quando detentor de conhecimentos nesta matéria, afigura-se desempenhar um papel da maior relevância, constituindo uma verdadeira interface na ligação e encaminhamento do utente/doente para os respetivos médicos assistentes, com vista a poder identificar os doentes de risco – sobretudo os fumadores. No entanto, os clínicos podem por vezes ignorar os doentes de risco, durante as consultas de rotina ou mesmo durante um exame físico, já que a DPOC pode ser assintomática na fase inicial, ou então, pode acontecer os doentes negarem os sintomas ou o estilo de vida alterado.

Quando isso ocorre, o diagnóstico só pode ser confirmado tardiamente, quando a DPOC e as comorbilidades avançarem consideravelmente (Briggs, 2004).

O diagnóstico clínico da DPOC deve ser considerado em qualquer doente que apresente dispneia, tosse crônica ou produção de expectoração e/ou uma história de exposições a fatores de risco para a doença (Figura 2.5.1). O diagnóstico deve ser confirmado por espirometria. A presença de valores pós broncodilatador da relação  $FEV_1/FVC < 0,70$  e  $FEV_1 < 80\%$  do previsto, confirmam a presença de limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível (GOLD, 2015; Pereira, 2002; Pereira, Sousa, Barros, 2014).



**Figura 2.5.1.** Diagnóstico da DPOC. Adaptado de: Jardim, Oliveira, Nascimento, 2006.

### 2.5.1. Sinais e Sintomas

A DPOC é caracterizada por inflamação crônica que leva ao estreitamento dos brônquios, resultando numa redução progressiva do fluxo aéreo e numa hiperinsuflação dinâmica. Os principais sintomas da DPOC podem incluir dispneia, tosse crônica, produção de expectoração, e às vezes sibilos (“chiados e pieira”). Estes sinais e indicadores não representam nem permitem efetuar o diagnóstico por si só, mas a sua presença aumenta

a probabilidade de um diagnóstico de DPOC. Podem estar ausentes ou serem negados em doentes com a sua patologia em fase inicial. Contudo, nem todas as pessoas com estes sintomas evoluem para DPOC. É necessário realizar o exame espirométrico para estabelecer o diagnóstico de DPOC (Lee, 2008).

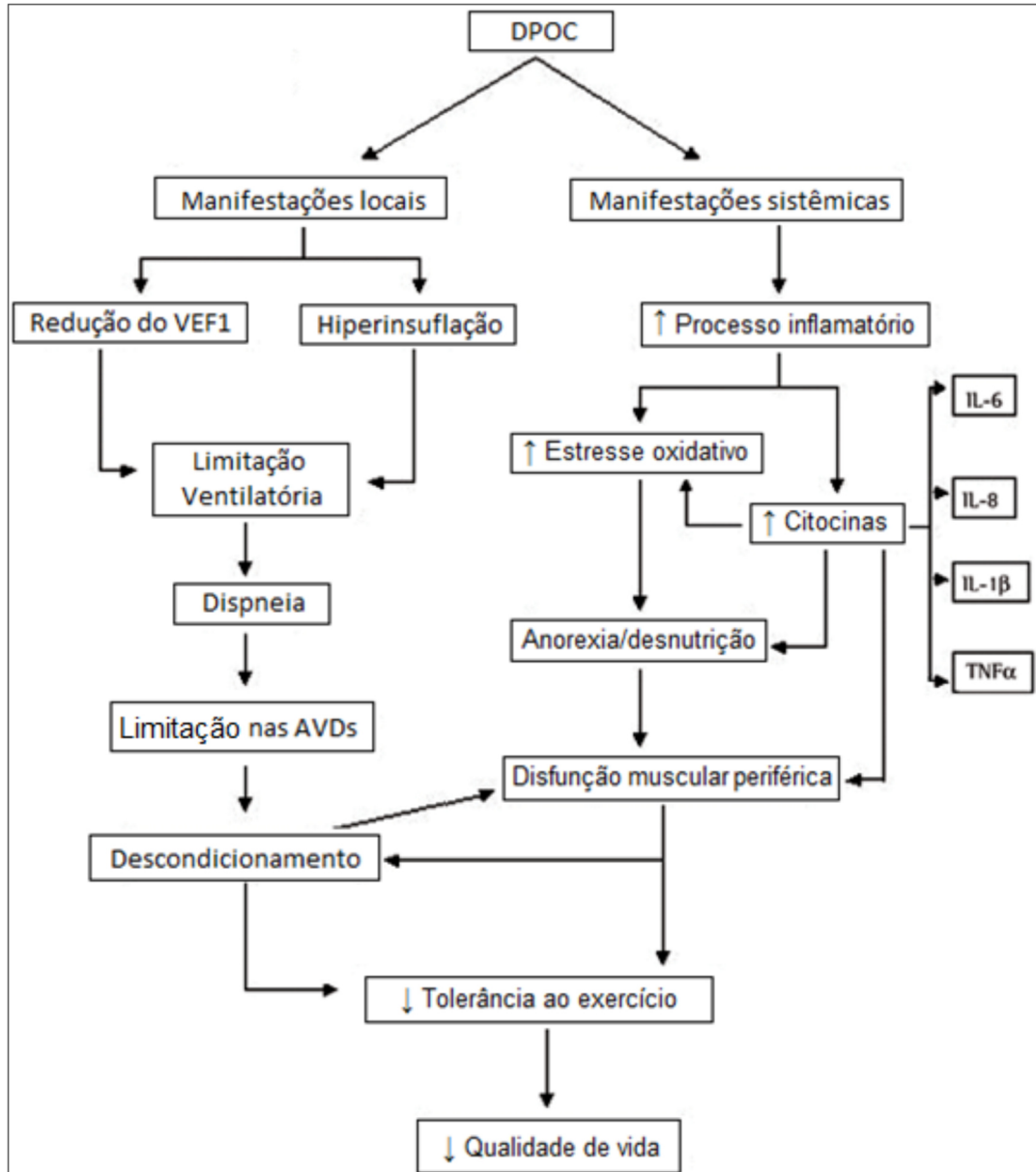
Apesar de já se saber que é irreversível e inexoravelmente progressiva, a sintomatologia da DPOC pode ser detida, ou mesmo revertida, com o diagnóstico precoce, através do tratamento com broncodilatador(es) adequado(s), e principalmente pela interrupção do ato de fumar. Contudo, para gerir eficazmente as sequelas desta patologia, é importante reconhecer a verdadeira natureza da DPOC: trata-se de uma doença inflamatória que afeta não somente todas as vias aéreas, mas também todo o corpo (Figura 2.5.1.1.) (Briggs, 2004; Dourado *et al.*, 2006).

As manifestações sistémicas da inflamação da DPOC, tais como inflamação sistémica (desequilíbrio entre a formação de radicais livres de oxigénio e capacidade antioxidante resultando do stress oxidativo sistémico e ativação das células inflamatórias), disfunção músculo esquelética (perda da massa muscular esquelética e anomalias bioenergéticas) e significativamente a disfunção ventricular direita conducente a um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, são responsáveis por grande parte da sua morbilidade e mortalidade associadas (Briggs, 2004; Dourado *et al.*, 2006).

A presença de sintomas respiratórios crónicos nos doentes com hábitos tabágicos (cigarro, cigarrilha, cachimbo, charuto) deve levar mais rapidamente à suspeita clínica de DPOC. Embora a relação não seja obrigatória, quanto maior a intensidade do tabagismo e da carga tabágica, maior a tendência ao comprometimento da função pulmonar. Aproximadamente 15% dos fumadores desenvolvem DPOC (Campos, 2013; Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004).

A tosse é o sintoma que maior manifestação apresenta, podendo ser diária ou intermitente e pode preceder a dispneia ou aparecer em simultâneo com ela. O aparecimento da tosse no fumador é tão frequente que muitos pacientes não se apercebem que seja um sintoma da doença, considerando-a como o “catarro típico do fumador”. A tosse produtiva ocorre em aproximadamente 50% dos fumadores. A presença de expectoração esverdeada (purulenta) reflete um aumento dos mediadores inflamatórios e o seu desenvolvimento pode indicar o início de uma exacerbação. Em alguns casos, a

limitação do fluxo aéreo pode desenvolver-se sem a presença da tosse (Hurst, Nanny, *et al.*, 2010; Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004).



**Figura 2.5.1.1.** Fisiopatologia das manifestações sistêmicas e locais da DPOC. Adaptado de: Dourado et al., 2006. FEV1-volume expiratório forçado no primeiro segundo; AVDs-atividades da vida diárias; IL-interleucina; TNF- $\alpha$ - fator de necrose tumoral.

As manifestações sistêmicas da inflamação da DPOC, tais como inflamação sistêmica, a dispneia, ou falta de ar, é o pior prognóstico da doença e é o principal sintoma associado à incapacidade e à redução da qualidade de vida. Este sintoma é descrito como um

esforço grande em respirar, sensação de peso ao respirar ou estar ofegante. É geralmente progressiva, e com o processo evolutivo da doença muitos pacientes só se referem a esta sintomatologia, numa fase mais avançada da doença, pois atribuem parte da incapacidade física ao envelhecimento e à falta de condicionamento físico. (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004; Lee, 2008).

Os sibilos e a sensação de opressão no peito são sintomas não específicos que podem variar ao longo de um único dia e de dia para dia, de acordo com a evolução da patologia (Mannino, Buist, 2007).

A perda de massa músculo-esquelética é um preditor de mortalidade em pacientes com DPOC e, pode estar associada ao agravamento dos sintomas, decréscimo e agravamento da qualidade de vida e acentuada redução da capacidade cárdio-respiratória com manifesta intolerância ao exercício físico (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004).

Como consequência da progressão da DPOC, o indivíduo sofre uma limitação na execução das suas atividades diárias por apresentar um quadro de acentuado condicionamento cardiovascular, disfunção musculo-esquelética e transtornos psicológicos, entre eles a ansiedade e depressão. Estas alterações têm um impacto significativo nos doentes, nas suas famílias, na sociedade e na evolução da patologia (Campos, 2004; Maurer *et al.*, 2009).

### **2.5.2. Espirometria (Avaliação da limitação do Fluxo Aéreo)**

A espirometria é um exame simples, económico e extremamente fiável. É utilizada como principal ferramenta de diagnóstico para a confirmação da DPOC, por se tratar de um teste seguro, que permite a exclusão de outros diagnósticos que possam apresentar sintomas semelhantes (Briggs, 2004; GOLD, 2015). Esta avaliação permite, não só, conhecer o estado de saúde do doente, como documentar ou excluir obstrução aérea e, assim, apoiar a decisão clínica. Além disso, serve também para avaliar a reversibilidade das vias aéreas, classificar a severidade da doença e otimizar a resposta às intervenções terapêuticas (Dales, Vandemheen, Clinch, *et al.*, 2005).

A espirometria é a medida do ar que entra e sai dos pulmões, durante a respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas. É um teste que permite definir e colocar em prática medidas preventivas e auxiliar no apoio ao diagnóstico e na quantificação dos distúrbios ventilatórios, exigindo a colaboração e compreensão do doente, além do uso de equipamentos específicos e a utilização de técnicas padronizadas aplicadas por pessoal

especialmente treinado e qualificado. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada e a sua interpretação deve ser feita à luz de dados clínicos e epidemiológicos aplicáveis (Pereira, 2002).

A espirometria com obtenção da curva expiratória volume-tempo é obrigatória na suspeita clínica de DPOC, para efetuar a sua confirmação ou infirmação diagnóstica, pois, por meio deste exame, avalia-se o grau de obstrução ao fluxo aéreo expiratório forçado, devendo ser realizada antes e após administração de broncodilatador, de preferência em fase estável da doença. A espirometria permite a avaliação de uma multiplicidade de parâmetros, porém os mais importantes do ponto de vista de aplicação clínica são o FEV<sub>1</sub>, a CVF e a relação FEV<sub>1</sub>/CVF, pois mostram menor variabilidade inter e intra-individual. O FEV<sub>1</sub> e a CVF são medidas obrigatórias para o diagnóstico e classificação do estágio da gravidade da DPOC, pois o índice de Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/CVF) é essencial para o diagnóstico, enquanto o FEV<sub>1</sub> é importante para a quantificação do grau de gravidade pulmonar e o CVF é relevante para diagnosticar os síndromes restritivos ou, conjuntamente com o índice de Tiffeneau os síndromes mistos (obstrutivos e restritivos). Por outro lado, a taxa de declínio do FEV<sub>1</sub> é um bom marcador e preditor para avaliar a progressão da doença e da mortalidade. A existência de limitação do fluxo aéreo é definida pela presença da relação FEV<sub>1</sub>/CVF abaixo de 0,70 pós-broncodilatador (Briggs, 2004; Ferguson, Enright, Buist, *et al.*, 2000; Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004; Pereira, 2013).

Segundo a GOLD os critérios diagnósticos da DPOC pela espirometria exigem que a relação entre FEV<sub>1</sub>/CVF pós-broncodilatador seja menor que 0,70. De acordo com estes critérios estabelecem-se os estádios da DPOC, dispostos em quatro níveis de gravidade de acordo com o FEV<sub>1</sub> pós-broncodilatação e critérios clínicos (Quadro 2.1.1.)

### 2.5.3. Comorbilidades

As comorbilidades associadas à DPOC podem ser descritas como a coexistência de outras doenças, simultaneamente, com esta patologia. Constituem um fator associado ao pior prognóstico da DPOC, agravando-o (Last, 2001).

O mecanismo fisiopatológico que relaciona a DPOC e as diversas comorbilidades não está totalmente esclarecido mas pensa-se que a inflamação sistêmica poderá representar o mecanismo de ligação entre a DPOC e algumas copatologias. A elevada prevalência de comorbilidades em doentes com DPOC parece ser multifatorial e estar relacionada com a idade, efeitos sistêmicos do tabaco e efeitos adversos de alguns fármacos (Chatila,

Thomashow, Minai, Criner, Make, 2008; Fabbri, Luppi, Beghé, Rabe, 2007). A identificação destas comorbidades permite constituir uma ferramenta importante para melhorar o conhecimento da relação complexa entre hábitos tabágicos, DPOC e patologias associadas (Magnussen, Watz, 2009).

Como doença multisistêmica que é, a DPOC é frequentemente associada à disfunção de diferentes sistemas/órgãos, nomeadamente do foro cardíaco, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade por doença cardiovascular (Cosio, Agusti, 2010).

Entre as comorbidades mais comuns associadas à DPOC estão a doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, osteoporose, depressão e transtornos do humor e neoplasia do pulmão (Magnussen, Watz, 2009).

As exacerbações e comorbidades contribuem grandemente para a gravidade global da doença e dos internamentos. Por este motivo, tem havido um interesse crescente da comunidade científica em caracterizar as comorbidades associadas à DPOC (Areias, Carreira, Anciães, Pinto e Bárbara, 2014).

## **2.6. Exacerbações**

De acordo com a GOLD, a exacerbação da DPOC é descrita como um evento no curso natural da patologia, caracterizado por uma mudança na dispneia basal do paciente, tosse e/ou expectoração e mudança na coloração da expectoração que está além das variações normais do dia a dia, de início agudo e que pode justificar uma mudança na medicação habitual do paciente, com alta morbidade e mortalidade. As exacerbações são classificadas em termos de apresentação clínica (número de sintomas) e/ou de uso de recursos de saúde. O impacto das exacerbações é de tal modo significativo que, tanto os sintomas quanto a função pulmonar do doente, podem levar várias semanas a retornar aos valores basais (muitas vezes ou mesmo a maioria das vezes não retorna), afetando a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes com DPOC.

O doente com DPOC apresenta aproximadamente entre duas a três exacerbações por ano, dependendo da gravidade da doença, sendo estas mais frequentes no período do inverno. A exacerbação aguda da DPOC manifesta-se através de diferentes formas clínicas e graus de gravidade. O quadro clínico mais frequente é o aumento da dispneia. Contudo, pode ocorrer, também, aumento da tosse, aumento e/ou alteração do aspeto da expectoração, sibilos, opressão torácica, indisposição, fadiga e diminuição na tolerância ao exercício ou ao esforço físico. A febre pode ou não estar presente. Em casos mais severos, podem estar

presentes os seguintes sintomas: tremores, irritabilidade, confusão mental, sonolência, coma e convulsão (Borges, Elcio, Filho, 2003).

As exacerbações afetam não só a qualidade de vida como o prognóstico dos doentes com DPOC. Num estudo com trezentos e quatro pacientes portadores de DPOC, seguidos durante cinco anos, a mortalidade aumentou à medida que as exacerbações se tornavam mais frequentes e mais graves. De tal forma que, os pacientes que apresentaram uma ou duas exacerbações no ano, tiveram um risco de morte duas vezes superior àqueles que não haviam apresentado nenhum episódio, tal como, os pacientes com três ou mais episódios de agudizações por ano, tiveram um risco de morte quatro vezes maior (Cataluña, Garcia, 2007).

A perda de função pulmonar, idade avançada, e o estágio da doença antes da hospitalização, são fatores de risco relevantes para o aumento da mortalidade dos doentes internados. Além disso, as exacerbações têm um sério impacto negativo na qualidade de vida e no agravamento da função pulmonar dos doentes, bem como nos custos socio económicos a ela associados. Desta forma, a prevenção, diagnóstico precoce e rápido atendimento hospitalar têm impacto direto na progressão clínica dessas exacerbações e minimizam os riscos das hospitalizações (Gudmundsson et al, 2006).

Através dos sintomas mais frequentemente apresentadas pelos doentes com DPOC, as exacerbações podem ser classificadas em três tipos. A exacerbação do tipo 1 é a mais grave e apresenta três manifestações: aumento do volume de expetoração, expetoração com aspeto purulento (coloração amarelada ou esverdeada) e aumento da dispneia. Na exacerbação do tipo 2 estão presentes duas das três manifestações mencionadas e na do tipo 3 apenas uma. (GOLD, 2015).

A avaliação da gravidade de uma exacerbação baseia-se na história clínica do doente antes da exacerbação, co-morbilidades pré-existentes, sintomas, exame físico, gasometria arterial (exame sanguíneo que tem como objetivo a avaliação de gases- oxigénio e dióxido de carbono-distribuídos no sangue) e outros exames laboratoriais. São necessárias informações específicas da frequência e gravidade das crises de dispneia e tosse, volume e cor da expetoração e limitação das atividades diárias. É importante comparar as gasometrias arteriais anteriores com as realizadas durante o episódio agudo (gasimetrias seriadas), uma vez que uma variação aguda é mais importante que os valores absolutos (Borges, Elcio, Filho, 2003).

### **3. Tratamento da DPOC**

O tratamento farmacológico da DPOC tem como base o grau de gravidade e severidade da doença, o qual é selecionado de acordo com o diagnóstico. A terapêutica é utilizada para prevenção e controle dos sintomas, redução da frequência e gravidade das exacerbações, visando a melhoria do estado de saúde e a tolerância ao exercício físico e o aumento da qualidade de vida do doente (GOLD, 2015). No entanto, nenhuma medicação atualmente existente, demonstrou eficácia na evicção do declínio ou na indução da regressão da perda progressiva da função pulmonar, características da DPOC. As únicas intervenções que podem melhorar a história natural da doença são a cessação tabágica e a oxigenação de longa duração em doentes com hipoxia crónica (Buist, 2007).

Nos últimos anos, tem-se vindo a verificar um aumento da oferta de fármacos específicos para o tratamento da DPOC, que atuam sobre os diversos aspetos da sua fisiopatologia. A escolha do tratamento deve ser baseada numa avaliação individualizada, de acordo com a classificação dos doentes num dos grupos GOLD (Quadro 3.1), devendo ser efetuada com as reações adversas mínimas. A escolha da medicação a utilizar como: broncodilatadores ( $\beta_2$  agonistas e anticolinérgicos), metilxantinas (teofilina), corticosteróides ou a terapia combinada, depende das necessidades e da resposta individual do doente em termos de alívio dos sintomas e dos eventuais efeitos adversos (GOLD, 2015). Em doenças respiratórias crónicas, como a DPOC, o comprometimento do doente com os planos terapêuticos e medicamentosos, é essencial para um controlo bem-sucedido e para o atingimento dos objetivos em termos de alguma recuperação da sua capacidade e do seu estado funcional respiratório. Um dos fatores que mais afeta este compromisso é a adesão terapêutica e o rigoroso cumprimento da administração posológica prescrita (Cazzola, Matera, 2008).

**Quadro 3.1.** Abordagem terapêutica para o tratamento da DPOC.

<b>Grupo de Doentes</b>	<b>Primeira Escolha Recomendada</b>	<b>Escolhas Alternativas</b>	<b>Outros Possíveis Tratamentos*</b>
<b>A</b>	<b>SAMA</b> ou <b>SABA</b>	<b>LAMA</b> ou <b>LABA</b> ou <b>SAMA e SABA</b>	<b>Teofilina</b>
<b>B</b>	<b>LAMA</b> ou <b>LABA</b>	<b>LAMA e LABA</b>	<b>SAMA e/ou SABA</b>  <b>Teofilina</b>
<b>C</b>	<b>ICS + LABA</b> ou <b>LAMA</b>	<b>LAMA e LABA</b> ou <b>(LAMA ou LABA) + PDE-4 in</b>	<b>SAMA e/ou SABA</b>  <b>Teofilina</b>
<b>D</b>	<b>ICS + LABA</b> e/ou <b>LAMA</b>	<b>ICS + LABA + LAMA</b> ou <b>ICS + LABA + PDE-4 in</b> ou <b>LABA + LAMA</b> ou <b>LAMA + PDE-4 in</b>	<b>N-acetilcisteína</b> <b>SAMA e/ou SABA</b>  <b>Teofilina</b>

Adaptado de GOLD, 2015. ICS- inhaled corticosteroids (corticosteróides inalados); LABA- long-acting  $\beta$ 2-agonist (Agonistas  $\beta$ 2 de longa duração de ação); LAMA- long-acting muscarinic antagonist (Antagonistas muscarínicos de longa duração de ação); PDE-4in- phosphodiesterase type 4 inhibitor (Inibidor da fosfodiesterase 4); SABA- short-acting  $\beta$ 2-agonist (Agonistas  $\beta$ 2 de curta duração de ação); SAMA- short-acting muscarinic antagonist (Antagonistas muscarínicos de curta duração de ação). \*- A medicação nesta coluna pode ser utilizada sozinha ou em combinação com outras opções das colunas (primeira escolha recomendada e escolhas alternativas).

### 3.1. Broncodilatadores

Os broncodilatadores são a base para o tratamento farmacológico sintomático das doenças pulmonares obstrutivas, pois, são medicamentos que aumentam o FEV<sub>1</sub> ou alteram outras variáveis espirométricas, geralmente por relaxamento da musculatura brônquica e bronquiolar (Sin *et al.*, 2003). Este grupo de fármacos melhora o esvaziamento pulmonar, de modo a reduzir a hiperinsuflação dinâmica, tanto em repouso, como durante o exercício físico.

Os broncodilatadores são fundamentais na gestão dos sintomas da DPOC, visto que podem ser administrados apenas quando se revelarem necessários para o alívio dos sintomas persistentes (broncodilatadores de curta ação) e, em casos de agravamento, continuamente,

para prevenção e redução dos sintomas (broncodilatadores de longa ação). O tratamento regular com broncodilatadores de longa ação, mostrou ser mais eficaz e favorável comparativamente aos de curta ação, que, são a estratégia terapêutica mais frequentemente utilizada. São de administração preferencialmente inalatória, devido à ação direta nas vias aéreas e a uma menor incidência de efeitos secundários (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004). Os efeitos adversos da terapêutica broncodilatadora são farmacologicamente dose-dependentes. Rapidamente se resolvem com a suspensão do tratamento, daí a baixa incidência de efeitos colaterais (Hanania, Donohue, 2007).

Os broncodilatadores de curta ação inalados (SAMA- Antagonistas muscarínico de curta duração de ação e SABA- Agonistas  $\beta_2$  de curta duração de ação) têm sido indicados em estádios iniciais da doença, pois, podem melhorar o estado de saúde e o controle sintomático, mas não reduzem a mortalidade. Por este motivo, são a terapêutica de primeira linha para os doentes do grupo A. Os broncodilatadores de longa ação inalados (LABA- Agonistas  $\beta_2$  de longa duração de ação e LAMA- Antagonistas muscarínicos de longa duração de ação) são atualmente recomendados como a base do tratamento de manutenção da DPOC, sendo fundamentais para o controlo dos sintomas, melhoria da capacidade de exercício e do estado de saúde, e de redução das exacerbações. Como tal, estão indicados como primeira opção terapêutica para os doentes dos grupos B,C e D. Além disso, os broncodilatadores de longa ação têm uma melhor complacência e adesão à terapêutica, permitindo e facilitando a administração da medicação. (Ancochea, García, Díez, 2010; GOLD, 2015).

Quando o controlo dos sintomas não é satisfatório com um broncodilatador, pode ser útil associar broncodilatadores com outros mecanismos de ação diferentes. A dispneia persistente e progressiva, ao constituir o sintoma mais característico e impactante da doença, pode condicionar uma intolerância significativa ao exercício físico. Este sintoma tem sido referido como estando presente de forma mais intensa durante o período da manhã. Contudo, alguns estudos têm igualmente descrito a ocorrência de sintomas durante o período da noite, que interferem negativamente com a qualidade do sono. Assim, a terapêutica da DPOC deve estar centralizada na necessidade de controlo dos sintomas ao longo das 24 horas do dia, incluindo os sintomas matinais, diurnos e noturnos (Prince *et al.*, 2013).

### 3.1.1. $\beta_2$ Agonistas

Os agonistas dos recetores  $\beta_2$  adrenérgicos são os broncodilatadores mais utilizados no tratamento inicial. Atuam como broncodilatadores, por atuação nos recetores  $\beta_2$  adrenérgicos do músculo liso das vias aéreas, aumentando os níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), o que diminui o tónus do músculo liso das vias aéreas, dilatando-as. Os  $\beta_2$  agonistas dividem-se em dois grupos: os de curta ação (SABA) e os de longa ação (LABA). Estes últimos são subdivididos em dois subgrupos: os agonistas de longa ação, com 12 h de efeito, e os de ultralonga duração, cujo efeito se estende por 24 h (Quadro 3.1.1.1.).

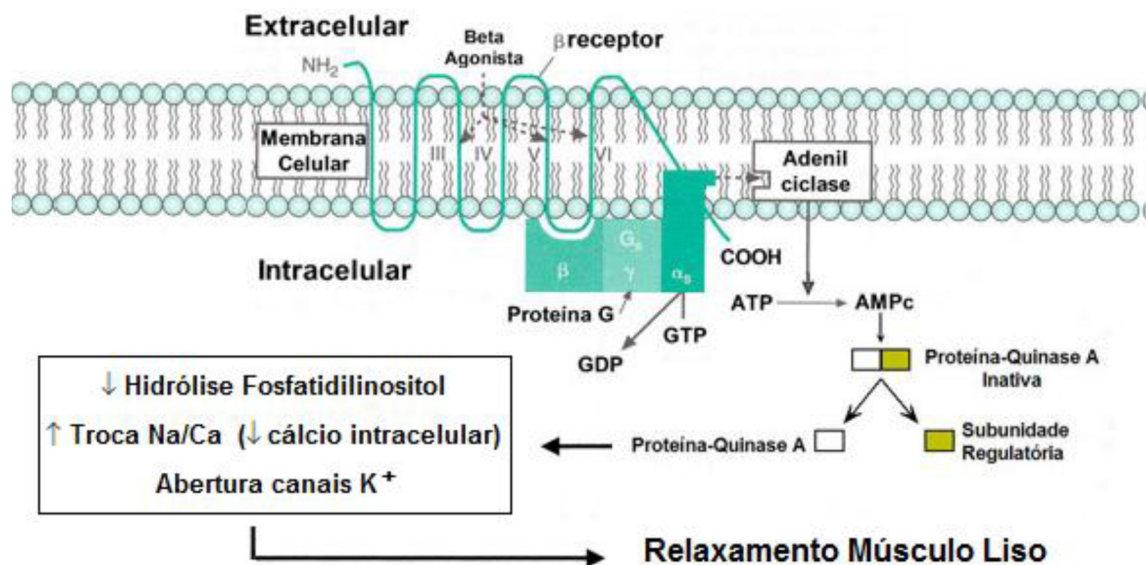
Os  $\beta_2$  agonistas são potentes broncodilatadores e podem ser administrados por diversas vias: inalatória, oral ou intravenosa, sendo a primeira a mais comum pois, tem uma maior rapidez de ação e o risco de reações indesejáveis é menor. Os efeitos adversos mais comuns são o tremor das extremidades, as dores de cabeça (cefaleias) e a taquicardia, que resultam, na maioria das vezes, da absorção da fração oral da dose inalada. Em geral, os  $\beta_2$  agonistas não trazem grande risco, mas apenas desconforto. Para evitá-los, recomenda-se que o doente faça sempre a higiene oral após cada inalação.

**Quadro 3.1.1.1.** Broncodilatadores  $\beta_2$  Agonistas

<b><math>\beta_2</math> Agonistas</b>			
<b>Tipo de Ação</b>	<b>Curta (4-6 h)</b>	<b>Prolongada</b>	
	<b>SABA</b>	<b>LABA</b>	
		<b>Longa (12h)</b>	<b>Ultralonga (24h)</b>
<b>Princípios Ativos e Marca Comercial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Salbutamol (Ventilan<sup>®</sup>)</li> <li>✓ Terbutalina (Bricanyl<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Formoterol (Foradil<sup>®</sup>)</li> <li>✓ Salmeterol (Oxis<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Indacaterol (Onbrez<sup>®</sup>)</li> </ul>

## Mecanismo de Ação

A ação broncodilatadora dos  $\beta_2$  agonistas dá-se através da ativação do recetor  $\beta_2$ -adrenérgico ( $R\beta_2A$ ) que está acoplado à proteína G presente na superfície celular (Figura 3.1.1.1.). A ativação desse recetor leva ao aumento da atividade da adenilciclase, que é a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em AMPc. Este último liga-se à unidade reguladora da proteína quinase A, promovendo a libertação da sua unidade catalítica que causa fosforilação de um grande número de proteínas alvo, relaxando o músculo liso peribrônquico. Desta forma, o AMPc inibe a libertação de cálcio dos depósitos intracelulares e reduz o influxo de cálcio através da membrana, auxiliando o relaxamento da musculatura lisa e, conseqüentemente, desencadeia-se o fenómeno da broncodilatação. A ativação do  $R\beta_2A$  também potencializa a atividade anti-inflamatória dos glicocorticosteróides, aumentando a translocação do recetor de glicocorticosteróides do citoplasma para o núcleo da célula (Giembycz, Newton, 2006; Roth *et al.*, 2002).



**Figura 3.1.1.1.** Mecanismo de ação dos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

Adaptado de: Filho, 2012. GDP- difosfato de guanósina, GTP- trifosfato de guanósina, ATP- trifosfato de adenosina, AMPc- monofosfato cíclico de adenosina.

### 3.1.1.1. $\beta_2$ Agonistas de curta ação

O grupo dos broncodilatadores de curta ação, SABA, são também designados de broncodilatadores de resgate, e como referido na tabela 4, incluem os medicamentos: salbutamol, fenoterol e terbutalina. Apresentam início de ação em 1 minuto e pico de ação aos 45 minutos. Em média, o seu efeito broncodilatador, quando administrados pela via inalatória, tem início em poucos minutos e dura entre 4 a 6 horas. São recomendados para o alívio imediato dos sintomas agudos constituindo a primeira linha de opção broncodilatadora nas exacerbações. Visto que, a maioria das exacerbações é de intensidade leve a moderada, estes broncodilatadores devem ser administrados preferencialmente através de inaladores pressurizados, ou acoplados a câmaras expansoras. A nebulização está indicada apenas nos casos mais graves, nos quais há a necessidade da administração simultânea de oxigénio.

### 3.1.1.2. $\beta_2$ Agonistas de longa ação

O grupo dos broncodilatadores de longa ação, LABA, é composto pelo formoterol e salmeterol. O efeito broncodilatador em ambos os princípios ativos é de aproximadamente 12 h, mas o início de ação do formoterol (aproximadamente 5 minutos) é bem mais rápido que o do salmeterol. Devido ao facto de o salmeterol ter um início de ação mais lento que os outros  $\beta_2$  agonistas, não é utilizado para alívio sintomático imediato pois o seu efeito broncodilatador ocorre somente 15 a 30 minutos após a sua administração. Contudo, os  $\beta_2$  agonistas de longa ação são mais eficazes, proporcionando uma redução da dispneia e uma melhoria funcional mais acentuada quando comparado aos de curta duração (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004). Atualmente, apenas existe um  $\beta_2$  agonista de ultralonga ação em monoterapia no mercado, o indacaterol. O seu efeito broncodilatador tem início em poucos minutos e permanece por 24 horas. Esta ultralonga duração de ação tem como objetivo alcançar a dose diária única, que pode ser útil para estabelecer e assegurar comprometimento destes doentes com o tratamento prescrito.

A efetivação e execução de ensaios clínicos, demonstrou que o indacaterol pode ser dotado de uma maior eficácia do que o salmeterol, o formoterol e o agente anti-colinérgico tiotrópio relativamente ao aumento do FEV1, em doentes com DPOC. Além disso, não há evidência de taquifilaxia. É considerado que, a longa duração de ação associada ao indacaterol está relacionada com a sua elevada afinidade para o domínio de lipid rafts, na membrana celular, que correspondem a microdomínios enriquecidos em colesterol onde os recetores  $\beta_2$  adrenérgicos mantêm um contacto estreito com moléculas sinalizadoras e proteínas efetoras

(Lombardi, Cuenoud, Kramer, 2009). Para além disso, a rápida elevação dos níveis de AMPc comprovam também a sua eficácia intrínseca e o início de ação rápido (Rosethorne *et al.*, 2010).

O vilanterol é um ultra-LABA recentemente introduzido no mercado, que só existe em terapia combinada. Através dos ensaios clínicos realizados e executados, verificou-se ser um fármaco seguro e eficaz em doentes com DPOC pois apresenta uma rápida ação quando comparado com o salmeterol (Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012).

É também de referir que, atualmente se encontram em desenvolvimento os seguintes ultra-LABAs: olodaterol, miveterol, LAS100977, PF610355, JNJ39758979, AZD3199, agonistas  $\beta_2$  contendo saligenina e indol, UK-503590 e *Compound X* (Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012; Matera, Page, Cazzola, 2011). Encontra-se descrito que estes compostos apresentam uma duração de ação significativamente maior que o salmeterol, em modelos de traqueia de cobaio bem validados e, apresentam-se com potencial para um perfil de administração diária única em humanos (Brown, *et al.*, 2007).

O olodaterol apresenta uma longa duração de ação, devido à forte ligação que estabelece com o recetor  $\beta_2$  adrenérgico humano e à estabilização da formação do complexo ternário, sendo que, o tempo de semi-vida de dissociação é superior a 17 horas (Mak, Hanania, 2012). O AZD3199 é um derivado de benzotiazolona que apresenta uma elevada afinidade para os recetores  $\beta_2$  adrenérgicos, por oposição aos  $\beta_1$  e  $\beta_3$  (Mak, Hanania, 2012).

### 3.1.2. Anticolinérgicos

Os fármacos anticolinérgicos, também conhecidos como anti-muscarínicos, bloqueiam de forma competitiva o efeito da acetilcolina sobre os recetores da musculatura lisa da árvore brônquica, produzindo broncodilatação. A eficácia broncodilatadora dependerá do grau em que o reflexo colinérgico broncoconstritor se encontre mais exacerbado e atuante. Estes fármacos, na DPOC, produzem um efeito clínico favorável através de diversos mecanismos que incluem um efeito broncodilatador, reduzindo a hipersecreção de muco e proteção das vias aéreas, através da evicção dos estímulos broncoconstritores. Paralelamente, a eficácia terapêutica não só se valoriza a partir do aumento dos valores de FEV<sub>1</sub>, mas também, recorrendo à avaliação de outros parâmetros, como a melhoria dos sintomas, das atividades da vida quotidiana e da capacidade de exercício. Além disso, também reduzem os episódios de

exacerbações. Têm poucos efeitos colaterais, que incluem boca seca, retenção urinária, cefaleia e aumento da tensão intraocular (Calverley, *et al.*, 2003; Izquierdo, Malo, 2004).

No grupo dos anticolinérgicos também existem 2 grupos: os de curta duração de ação e os de longa duração de ação (Quadro 3.1.2.1.).

**Quadro 3.1.2.1.** Broncodilatadores Anticolinérgicos.

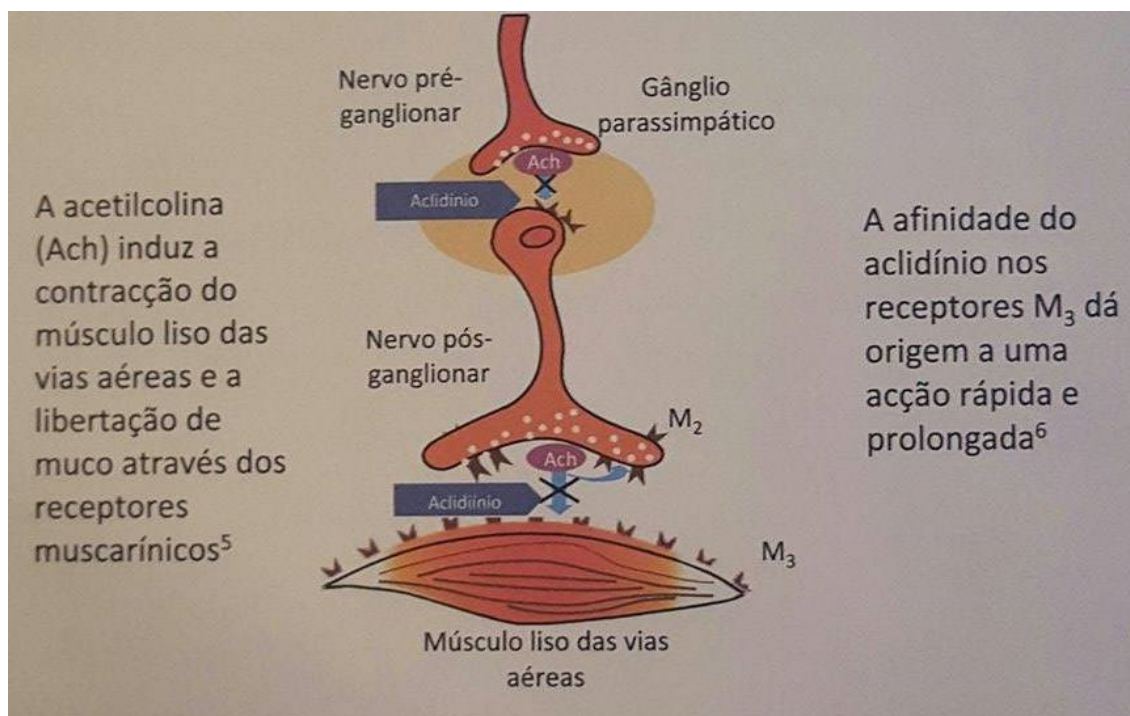
<b>Anticolinérgicos</b>		
<b>Tipo de Ação</b>	Curta <b>LAMA</b>	Longa <b>SAMA</b>
<b>Princípios Ativos e Marca Comercial</b>	✓ Brometo de Ipratrópio (Atrovent®)	✓ Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) ✓ Brometo de Glicopirrônio* (Seebri®) ✓ Brometo de Aclidínio* (Bretaris® e Eklira®)

\*Novos anticolinérgicos.

### **Mecanismo de Ação**

A estimulação do nervo vago produz a libertação de acetilcolina das terminações nervosas, que ativa os recetores muscarínicos do músculo liso brônquico e bronquiolar e das glândulas mucosas, produzindo broncoconstrição e hipersecreção de muco (White, 2007).

Verificou-se que no sistema nervoso parassimpático, responsável pela regulação do tónus broncomotor, a estimulação dos recetores M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub> era responsável pelo efeito broncoconstritor. Em contrapartida, a estimulação do recetor M<sub>2</sub>, contraria esse efeito, inibindo a libertação de acetilcolina e levando assim ao relaxamento muscular e ao efeito de broncodilatação. Desta forma, um medicamento antimuscarínico ideal para o tratamento da sintomatologia da dispneia, baseia a sua ação na inibição dos recetores M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub> e na estimulação dos recetores M<sub>2</sub> (Figura 3.1.2.1.)(Barnes, 2004).



**Figura 3.1.2.1.** Mecanismo de Ação dos fármacos Anticolinérgicos. Adaptado de: Gavalda et al., 2009.

### 3.1.2.1. Anticolinérgicos de curta e longa ação

O efeito broncodilatador do anticolinérgico inalado de curta duração, brometo de ipatrópio é mais duradouro que o dos  $\beta_2$  agonistas de curta duração. Porém, o brometo de ipatrópio tem uma ação bem mais curta, quando comparado com o brometo de tiotrópio que tem uma duração de ação superior a 24 horas e, pode ser utilizado, como terapêutica de manutenção a longo prazo. Este último, apresenta como propriedades fundamentais, uma afinidade mais prolongada para os recetores  $M_1$  (14,6 h de inibição) e  $M_3$  (34 h de inibição), impedindo que a acetilcolina se ligue a estes mesmo recetores e provoque broncoconstrição. Além disso, dissociam-se rapidamente do recetor  $M_2$  (4 h). Assim, ele pode ser considerado um inibidor seletivo  $M_1$  e  $M_3$  de longa duração (Gross, 2004). Desta forma, o brometo de tiotrópio reduz o número de exacerbações e hospitalizações e melhora a qualidade de vida, quando comparado com o placebo e com o brometo de ipatrópio. Além disso, verificou-se o aumento do FEV<sub>1</sub> em pacientes com DPOC estável. A crescente evidência da importância do broncodilatador brometo de tiotrópio na terapia de manutenção da DPOC, tem estimulado novas pesquisas para identificação de novos LAMA's, com um potencial de

melhoramento do perfil risco-benefício em comparação com LAMA's atuais (Cazzola, Matera, 2008; Cazzola, Matera, 2009).

Atualmente, têm vindo a ser desenvolvidos novos anticolinérgicos (brometo de glicopirrónio e aclidínio) caracterizados por uma ultra ação de longa duração. Uma qualidade importante destes novos fármacos reside, na sua elevada seletividade e numa lenta dissociação da ligação aos recetores muscarínicos  $M_3$ , conferindo-lhes assim uma maior duração do tempo de ação e a utilização posológica no regime de apenas uma ou duas vezes ao dia.

### 3.1.2.2. Novos Anticolinérgicos

Os critérios para o desenvolvimento de novos broncodilatadores incluem: boa seletividade; dissociação lenta a partir do recetor muscarínico  $M_2$ , de modo a conferir a elevada duração de ação, com um efeito broncodilatador sustentado de 24 horas, permitindo assim a aplicação de uma dose diária única (preferencialmente); ação rápida, pelo menos similar àquela que se verifica para o salbutamol e obviamente um perfil de tolerância e segurança favorável (Cazzola, Matera, 2009; Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012; Matera, Page, Cazzola, 2011). Além disso, os novos fármacos anti-muscarínicos não só deverão exercer o seu efeito farmacológico no local de ação pretendido, como também deverão ser rapidamente metabolizados à sua forma inativa após a entrada na circulação sistémica. Assim, serão rapidamente eliminados do corpo, resultando numa diminuição dos efeitos colaterais sistémicos. Estima-se e prevê-se, que os efeitos cardíacos resultantes sejam minimizados, em resultado da atuação dos antagonistas dos recetores muscarínicos  $M_3$ , (Cazzola, 2011).

Atualmente, os ultra-LAMA's são o melhor tratamento disponível para a DPOC, pois recentemente, tem sido demonstrado que estes agentes anti-muscarínicos não só têm um melhor e sustentado efeito broncodilatador, como também possuem propriedades anti-inflamatórias. Aparentemente, os LAMA's reduzem a taxa de exacerbação em doentes com DPOC e, desta forma, apresentam um significativo potencial para conter parcialmente a progressão da doença e reduzir a taxa de mortalidade (Barnes, 2008; Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012; Powrie *et al.*, 2007).

Apesar de, nem todos apresentarem uma dosagem consentânea com a administração posológica de uma vez por dia, existe a dúvida sobre se, realmente, estes novos agentes anti-muscarínicos têm uma ação mais prolongada ou, se apenas estão a ser administrados, em

doses mais elevadas quando comparados com os agentes que atuam mais rapidamente. Visto que, a opção mais fundamentada será a de termos fármacos com uma ação mais prolongada, esse efeito poderá ficar a dever-se a um mecanismo de ação que, implica a geração de um depósito do fármaco nos pulmões (Matera, Page, Cazzola, 2001).

### **Brometo de Aclidínio**

Estudos clínicos demonstraram que este fármaco apresenta um bloqueio persistente dos recetores M<sub>3</sub> e uma permanência reduzida nos recetores M<sub>2</sub>. Além disso, mostraram que a sua taxa de associação para o recetor M<sub>3</sub> é semelhante à do ipatrópio e 2,6 vezes mais rápida que a do tiotrópio (Gavalda *et al.*, 2009). Em linha com estas descobertas, pesquisas em brônquios isolados de humanos, mostraram equivalência ao ipatrópio na velocidade de início de ação, mas uma duração de ação mais longa, e um início mais rápido mas de menor duração de ação, comparativamente ao tiotrópio (Cazzola, 2009). Curiosamente, ao contrário do tiotrópio, o aclidínio é rapidamente hidrolisado (semi vida de 2,4 minutos) no plasma e os seus dois metabolitos principais, são desprovidos de qualquer afinidade significativa para os recetores muscarínicos, reduzindo assim, os efeitos secundários indesejados (Sentellas *et al.*, 2010). Deste modo, a exposição sistémica do aclidínio in vivo é baixa. Esta baixa exposição sistémica está relacionada com uma probabilidade reduzida de interações medicamentosas e contribui para uma redução do risco de efeitos sistémicos. Além disso, sabe-se que o brometo de aclidínio não está associado ao risco de segurança cardiovascular e, não apresenta interação com medicamentos metabolizados pelo sistema citocromo P450 ou outros medicamentos usados habitualmente na DPOC. É de salientar que, não é necessário proceder a ajuste posológico de doses, nos doentes idosos ou com insuficiência renal ou hepática (Sentellas *et al.*, 2010).

Foi realizado um estudo por Jones, Augusti, Bateman, et al, de fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, realizado em 9 países Europeus e na Africa do Sul. Após um período de 2 semanas, os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receberem aclidínio 200 µg, aclidínio 400 µg ou placebo duas vezes por dia, durante 24 semanas. Todos os medicamentos do estudo, foram administrados através de um inalador de pó seco multidose. Este estudo demonstrou que, em doentes com DPOC moderada a grave, o aclidínio 200 µg ou 400 µg bidiário, melhorou significativamente os parâmetros da função pulmonar ao longo de 24 semanas, comparativamente com o placebo. A melhoria do FEV<sub>1</sub> foi estatisticamente significativa em ambas as dosagens e francamente superior à conseguida com

o placebo, em todos os momentos de avaliação, desde a semana 1 à semana 24, variando de 77ml (semana 12) a 105ml (semana 18) para o aclidínio 200 µg e, de, 105ml (semana 12) a 140ml (semana 18) para o aclidínio 400 µg (a dose de 200 µg não se encontra comercializada em Portugal).

Com ambas as dosagens de aclidínio, aproximadamente mais de 15% dos doentes, obtiveram uma melhoria que excedeu a diferença mínima clinicamente significativa, no questionário respiratório de St. George, comparativamente ao placebo. Estas melhorias provavelmente traduzir-se-ão num benefício notório para os doentes e médicos aquando da sua utilização na prática clínica. O aclidínio 200 µg e 400 µg duas vezes por dia, durante 24 semanas foi bem tolerado, não se observando diferenças significativas nos perfis de segurança das duas dosagens (Jones, Augusti, Bateman, *et al.*, 2012).

Outro estudo, que compara o brometo de aclidínio com o placebo e o tiotrópio, demonstrou uma broncodilatação significativa ao longo das 24h, quer no período noturno quer no diurno, logo no primeiro dia de tratamento, pondo em evidência que as melhorias foram significativamente mais significativas com o aclidínio, comparativamente ao tiotrópio. Ao fim de 6 semanas, não se observaram diferenças significativas entre estes dois fármacos. Contudo, pôde concluir-se que houve melhorias numericamente superiores com o aclidínio em relação ao tiotrópio, no contexto sintomático da DPOC. O aclidínio foi geralmente bem tolerado (Beier, *et al.*, 2013).

### **Brometo de Glicopirrónio**

O brometo de glicopirrónio, é um antagonista de alta afinidade dos recetores muscarínicos M<sub>3</sub>. Atua, bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolona nas células do músculo liso das vias respiratórias, produzindo a dilatação das mesmas. Estudos diversificados, evidenciam um rápido início de ação e uma duração de ação intermédia, entre aquela produzida pelo tiotrópio e o ipratrópio, em brônquios isolados de humano (Villetti, *et al.*, 2006). Em conformidade com esta verificação, este broncodilatador tem uma semi-vida de dissociação do receptor M<sub>3</sub> humano significativamente mais curta comparativamente ao tiotrópio, ou ao aclidínio (Casarosa, *et al.*, 2009). Estudos, em doses que originaram eficácias semelhantes, mostraram que o brometo de glicopirrónio tem efeitos cardiovasculares significativamente menores quando comparado ao tiotrópio, podendo indicar um potencial benefício clínico em humanos (Cooper, Walker, Knowels, 2006). Além do rápido início de ação, este novo LAMA inalatório apresenta também uma absorção sistémica baixa. Ao nível geral,

verificam-se melhorias comparativas da função pulmonar tanto com o brometo de glicopirrônio como com o tiotrópio (Cazzola, Matera, 2009). Após 3 semanas de tratamento com o glicopirrônio, verificou-se uma redução da hiperinsuflação e houve um aumento de forma significativa do tempo de resistência ao exercício físico em 89 segundos (aumento de 21% comparativamente ao placebo) (Beeh, Singh, Di Scala, Drollmann, 2012).

Num estudo recente, realizado por Karabis, Linder *et al.* em 2013, verificou-se que a eficácia do glicopirrônio no tratamento da DPOC é muito similar ao tiotrópio e ao aclidínio. A grande diferença é a nível de comodidade posológica, em que o glicopirrônio e o tiotrópio se administram uma vez por dia, enquanto que, o aclidínio requer duas administrações diárias, o que poderá levar a uma menor adesão e a um menor cumprimento terapêuticos. Acresce ainda, a verificação a nível económico e da farmacoeconomia, de que a terapêutica com o glicopirrônio e o aclidínio têm um custo anual idêntico (580,35€), que é inferior ao gasto com o tiotrópio (594,95€) e o indacaterol (609,55€).

Outro estudo efetuado em 2014, que compara a eficácia do glicopirrônio em relação ao tiotrópio, não demonstrou inferioridade do glicopirrônio em relação ao tiotrópio, mas também não evidenciou superioridade, o que veio demonstrar mais uma vez, a semelhança entre eles (Champman, 2014).

### 3.1.3. Xantinas

As xantinas, tais como a teofilina e aminofilina, têm vindo a ser utilizadas no tratamento de doenças pulmonares desde o início do século XX. Atualmente, estão recomendadas como opção terapêutica de terceira linha, devido à sua alta carga e incidência de efeitos adversos, por apresentarem uma estreita janela terapêutica (os seus benefícios só ocorrem em doses próximas dos níveis tóxicos), diversas interações fármaco-fármaco e, por, o seu efeito broncodilatador ser claramente inferior ao das outras classes anteriormente apresentadas. Por estas razões, só estão recomendados para quadros muito graves da doença, sendo utilizadas em pequena escala (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004; Van Mastbergen, *et al.*, 2012).

A eficácia clínica das xantina é devida à sua capacidade de broncodilatação, embora também seja conhecido que estes fármacos, apresentam relevantes ações anti- inflamatórias (Sullivan[101]. Os principais efeitos terapêuticos associados à administração de xantinas, são o relaxamento do músculo liso brônquico, redução da libertação de mediadores inflamatórios mastocitários, melhoria da contractilidade do diafragma e estimulação dos centros respiratórios medulares. Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleias, insónias, náuseas

e azia, que podem ocorrer dentro da margem terapêutica da teofilina (Decramer, Reid, Singh, 2010).

A aminofilina, é composta por um complexo de teofilina com etilenodiamina, que é responsável pela rápida libertação da teofilina no organismo. Alguns estudos sugerem que a etilenodiamina não afeta a farmacocinética da teofilina após administração oral (Aslaksen, Bakke, Vigander, 1998).

A teofilina é uma metilxantina, que tem sido comumente utilizada no tratamento de doentes com DPOC, fazendo aumentar a contratilidade da musculatura estriada. A teofilina tem assim, a capacidade de reduzir a fadiga muscular respiratória nestes doentes. O mecanismo de ação da teofilina atribui-se a uma inibição não seletiva das enzimas fosfodiesterases (o que explica o seu amplo perfil de efeitos tóxicos), mas existem evidências que apontam para outros mecanismos como o aumento da atividade das enzimas histona desacetilases, ou a interferência com determinadas cinases intracelulares (Ito, *et al.*, 2002; To, *et al.*, 2010). Todavia, apesar dos possíveis efeitos adversos, a teofilina pode ter benefícios para além da broncodilatação e continua a ser importante na manutenção do controlo da doença (Barnes, 2005). A teofilina é rápida e completamente absorvida quer na forma farmacêutica líquida, quer na forma de comprimidos. Mas a sua absorção pode estar diminuída quando ingerida com alimentos, pois, as concentrações séricas do pico da teofilina ocorrem 1 a 2 horas após a sua ingestão e, geralmente, aproximadamente 4 horas, quando ingerida com alimentos (Delhotal-Landes, *et al.*, 1998).

Existem também estudos, que descrevem e parecem demonstrar que, a administração de teofilina ou de broncodilatadores  $\beta_2$  agonistas em separado, promove melhorias notórias nos sintomas, em doentes que vão dos estádios moderado ao severo (Van Mastbergen, *et al.*, 2012). Existe também, um benefício adicional quando administrados em conjunto (Zuwallack, *et al.*, 2011). Para além disso, encontra-se descrito que uma terapia assente na combinação de um corticosteróide inalado com uma baixa dose de teofilina, pode atenuar a inflamação das vias aéreas nos doentes com DPOC (Ford, *et al.*, 2010).

Os efeitos clínicos positivos da teofilina no tratamento destas doenças, combinados com a sua vantajosa biodisponibilidade oral, levaram ao desenvolvimento de outras xantinas como a enprofilina, bamifilina, acebrofilina e doxofilina (não comercializadas em Portugal), numa antevisão de que estes fármacos apresentam uma maior eficácia

terapêutica relativamente à teofilina e, possuem um melhor perfil de efeitos adversos (Matera, Page, Cazzola, 2001).

#### **3.1.4. Inibidores das Fosfodiesterases**

Foram descobertos recentemente broncodilatadores que se caracterizam pela inibição seletiva da enzima PDE 4. Esta isoenzima das fosfodiesterases foi identificada como um alvo terapêutico de extrema importância, visto que, são as isoenzimas predominantemente expressas na maioria das células pró-inflamatórias, incluindo neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, mastócitos e linfócitos, que estão envolvidas na patogénese da DPOC (Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012; Matera, Page, Cazzola, 2001). Como consequência, a inibição seletiva destas enzimas, pode ter efeitos inibitórios sobre as várias células inflamatórias e imunomoduladoras, provocando o relaxamento da musculatura lisa (Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012). Atualmente, não são utilizados em Portugal. Contudo, vários ensaios clínicos mostraram que o roflumilaste desencadeia uma melhoria no FEV<sub>1</sub> pré e pós-broncodilatador, em doentes com DPOC em estado grave, (Celli, 2006) pois, o roflumilaste está associado a uma atividade celular inflamatória reduzida, e os seus efeitos terapêuticos incluem: broncodilatação, indução da libertação de citocinas e quimiocinas a partir de células inflamatórias, e inibição do vazamento microvascular e do tráfico celular. Estudos clínicos em monoterapia com o roflumilaste, demonstraram uma franca melhoria da função pulmonar, redução das exacerbações, menor necessidade de medicamentos anti-inflamatórios e anti-infecciosos, e uma melhoria da qualidade de vida global (Russell, Anzueto, Weisman, 2011).

#### **3.1.5. Terapia Combinada**

A combinação de diferentes classes de broncodilatadores numa só terapia é uma mais valia, em termos de opção para os doentes com persistência sintomática e com um controlo inadequado das suas alterações e disfunções respiratórias. O uso deste tipo de terapia permite diminuir a dose dos fármacos de dose individualizada, reduzir os efeitos secundários, simplificar os regimes posológicos de medicação e melhorar o desenvolvimento e comprometimento do doente em termos de adesão terapêutica nesta matéria. Em termos farmacológicos, existem evidências que permitem afirmar que a combinação de fármacos com

diferentes mecanismos e durabilidades de ação pode ser benéfico, uma vez que, poderá haver um aumento do grau de broncodilatação, com eventuais efeitos adversos similares ou menores, quando comparados com os estabelecidos individualmente, devido ao aumento da segurança dos mesmos (Vogelmeier, *et al.*, 2008). Verifica-se ainda, existirem, doentes com DPOC que respondem melhor aos LABA's, enquanto que, outros apresentam uma melhor resposta aos LAMA's. Tal facto, encontra-se relacionado com uma predominância de recetores  $\beta$ -adrenérgicos ou muscarínicos nestes indivíduos (Kodgule, Vaidya, Salvi, 2012; Proskocil, Fryer, 2005). Por este motivo, verificou-se recentemente que a combinação de dois fármacos com ações distintas pode contornar e resolver, o problema da variação da resposta dos doentes ao tratamento com os broncodilatadores em questão.

Além das novas classes de broncodilatadores inalados já anteriormente mencionados, os inibidores das fosfodiesterases e corticosteróides inalados (ICS) têm assumido um papel de extrema importância na terapia combinada (Mak, Hanania, 2012). É inclusivamente recomendada, a administração de LABA's com ICS (Quadro 3.1.5.1) aos doentes sintomáticos com um valor de FEV<sub>1</sub> menor que 50% do normal, sobretudo se existirem exacerbações frequentes (Rabe, *et al.*, 2007). A adição de ICS ao tratamento, parece ter um efeito positivo adicional, em relação à monoterapia só com LABA ou LAMA, visto que, se verificou uma melhoria significativa da função pulmonar e uma redução não menos significativa, do número de exacerbações moderadas a graves, com necessidade de internamento e recurso ao uso de corticosteroides sistêmicos (Anzueto, *et al.*, 2009; Rennard, 2009).

Existem estudos que demonstraram que os LAMA's e os LABA's apresentam efeitos sinérgicos (Matera, Page, Cazzola, 2011; Proskocil, Fryer, 2005). A combinação LABA/LAMA (Quadro 3.1.5.2.) parece ser relevante na maximização da broncodilatação pois, há uma melhoria significativa da função pulmonar e, diversos estudos realizados demonstram que esta é bem tolerada, pelos doentes com DPOC moderada a severa (Matera, Page, Cazzola, 2011). Contudo, há ainda poucas evidências que determinem se a combinação de broncodilatadores de longa ação é mais eficaz do que a utilização de um broncodilatador anticolinérgico de longa ação isolado para a prevenção de exacerbações.

**Quadro 3.1.5.1.** Broncodilatadores Combinados: associação LABA + ICS.

<b>Associação LABA + ICS</b>		
<b>Molécula</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Posologia</b>
Formoterol + Budesonida	Symbicort <sup>®</sup>	1-2 inal 2xdia
Salmeterol + Fluticasona	Seretaide <sup>®</sup> Brisomax <sup>®</sup> Maizar <sup>®</sup> Veraspir <sup>®</sup>	1 inal 2xdia
Vilanterol + Fluticasona	Relvar <sup>®</sup>	1 inal 1xdia

A administração concomitante de um  $\beta_2$  agonista com um anticolinérgico diminui a liberação de acetilcolina pela modulação da neurotransmissão colinérgica, através dos receptores  $\beta_2$  pré-juncionais. Assim, existe uma diminuição do efeito broncoconstritor por parte da acetilcolina, além de ocorrer uma exacerbação do relaxamento musculobrônquico, induzido pelo antagonista muscarínico (Cazzola, Molimard, 2010; Matera, Page, Cazzola, 2011).

Atualmente, só está disponível no mercado uma associação de SAMA + SABA, composto por brometo de ipatrópio e salbutamol (Combivent<sup>®</sup>). A combinação de um anticolinérgico de curta ação, com um  $\beta_2$  agonista de curta ação, produz melhorias sustentadas no FEV<sub>1</sub> relativamente a qualquer um dos fármacos isoladamente. Além disso, não existem evidências de habituação e de aumento da tolerância aos fármacos, durante um período de 90 dias de tratamento em contínuo (Anzueto, *et al.*, 2009).

**Quadro 3.1.5.2.** Broncodilatadores Combinados: associação LAMA + LABA

<b>Associação LAMA + LABA</b>		
<b>Molécula</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Posologia</b>
Glicopirrônio + Indacaterol	Ultibro® Xoterna®	1 inal 1xdia
Aclidínio + Indecaderol	Brimica® Duaklira®	1 inal 2xdia

**3.1.6. Corticosteróides**

Como a DPOC está intrinsecamente associada a uma resposta inflamatória pulmonar exacerbada, o uso de fármacos anti inflamatórios está aconselhado nestes casos. Por esse motivo, os corticosteróides inalados têm sido amplamente utilizados na última década para tratar a DPOC (Vestbo, Hurd, Agusti *et al.*, 2013). Verificou-se a ocorrência da diminuição do número de exacerbações, porém sem alteração da taxa de mortalidade e com um maior índice de efeitos colaterais do que com o placebo (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004). Contudo, algumas diretrizes de tratamento, aconselham que estes só devem ser utilizados, conjuntamente com os broncodilatadores de longa ação, em pacientes com alto risco de exacerbação, devido aos graves efeitos adversos que podem ter lugar, o que não se tem verificado na prática clínica, pois são utilizados em até 85% dos doentes com DPOC. Enquanto o uso de ICS pode ser apropriado e indicado para doentes propensos a exacerbações, outro tanto não acontece em termos de indicação terapêutica, relativamente à maioria dos doentes com DPOC (Izquierdo, Martin, Rodriguez-Gonzalez-Moro, Almonacid, Paravisini, 2010). Os corticóides na DPOC, ao contrário do que acontece nos pacientes com asma, apresentam uma baixa eficácia, dado que, não exibem uma significativa reação anti-inflamatória, e não reduzem a progressão da doença (Drummond, Dasenbrook, Pitz, Murphy, Fan, 2008). Todavia, os corticóides sistêmicos são benéficos no tratamento das exacerbações da DPOC, visto que reduzem o tempo de recuperação pós-exacerbação, melhoram a função pulmonar (FEV<sub>1</sub>) e a hipoxemia (PaO<sub>2</sub>) mais rapidamente e, podem reduzir o risco de recaída precoce, colmatando falhas no tratamento e reduzem o tempo de duração de internamento. Nas agudizações que

não requeiram internamento, usam-se geralmente a prednisolona ou a metilprednisolona (Maltais, Ostinelli, *et al.*, 2002).

Os corticosteróides inalados não têm tantos efeitos sistêmicos como os corticosteróides orais. Porém, em doses elevadas e por períodos prolongados, podem induzir supressão adrenal e em alguns doentes, sobretudo idosos, aumentam a incidência de infeções do trato respiratório, incluindo pneumonias. Outro efeito colateral, devido ao uso prolongado de doses elevadas de corticosteróides, reside na redução da densidade mineral óssea, predispondo o doente a osteopenia e osteoporose (Drummond, Dasenbrook, Pitz, Murphy, Fan, 2008; Ferguson, Calverley, Anderson, *et al.*, 2009; Singh, Amin, Loke, 2009).

Ensaio recentes, que procederam à avaliação dos efeitos do desmame destes pacientes com DPOC aos ICS, verificaram uma baixa incidência ou a inexistência de consequências negativas, após a descontinuação ou substituição por broncodilatadores de longa ação. Afigura-se da maior importância, a suspensão dos ICS quando a sua utilização não se revela particularmente necessária, de forma a evitar os efeitos secundários sistêmicos, nomeadamente, o risco aumentado do desenvolvimento de pneumonias (Magnussen, Disse, Rodriguez-Roisin, *et al.*, 2014; Van der Valk, *et al.*, 2002).

### 3.1.7. N-acetilcisteína

Como já foi referido, o processo oxidativo na patogénese da DPOC inicia-se ainda antes do processo inflamatório, devido à inalação de radicais livres presentes no fumo do tabaco (Repine, Bast, Lankhorst, 2000). Porém, permanece e intensifica-se ao longo deste processo inflamatório. Ensaio randomizados que compararam a N-acetilcisteína (NAC) oral com placebo, em doentes com DPOC demonstraram uma diminuição das exacerbações e do número de dias de internamento de pacientes que utilizaram a NAC (Jardim, Oliveira, Nascimento, 2004; Tse, *et al.*, 20013).

A NAC tem propriedades antioxidantes diretas e indiretas, pois, o seu grupo tiol livre é capaz de interagir com os grupos eletrofílicos das EROs, tendo o potencial de interagir diretamente com oxidantes como o peróxido de hidrogénio, o radical hidroxila e o ácido hipoclorito. Durante o processo de absorção, a NAC é rapidamente metabolizada a cisteína, cujo grupo tiol apresenta propriedades antioxidantes e é o precursor direto da glutathione. A glutathione por sua vez, é um antioxidante tripéptideo que tem como função principal a proteção contra xenobióticos, que podem ser agentes tóxicos internos (tais como respiração aeróbica celular e o metabolismo de fagócitos) e agentes externos (tais como óxido nítrico,

óxido de enxofre, e outros componentes do fumo do cigarro, e poluição). Além disso, devido à sua capacidade de clivar as pontes dissulfureto, a NAC tem propriedades mucolíticas e é amplamente utilizada como redutora da viscosidade e elasticidade do muco. Tem sido também sugerido que a NAC, poderá atuar na adesividade bacteriana, reduzindo a possibilidade de colonização/infeção em doentes com DPOC (Decramer, Rutten-van, Dekhuijzen, *et al.* 2005; Zheng, *et al.*, 2014).

### **3.2. Dispositivos Inaladores**

A administração de medicamentos por via inalatória, permite que elevadas concentrações do fármaco penetrem diretamente nas vias aéreas, reduzindo os efeitos sistêmicos adversos (GOLD, 2015). É importante, ter em conta a libertação efetiva do fármaco e a técnica inalatória a utilizar, pois, existem diversos inaladores disponíveis no mercado, cada um com as suas vantagens e desvantagens e, algumas divergências na literatura relativamente à sua eficácia terapêutica. A escolha do dispositivo vai depender da disponibilidade, do custo, do médico e da compreensão e habilidade do doente (Decramer, Reid, Singh, 2010; Brocklebank, *et al.* 2011). Salienta-se que, a utilização correta do dispositivo inalador é da máxima importância para a administração eficaz da terapêutica, minimizando os sintomas e prevenindo as exacerbações e maximizando o controlo da doença. Assim, é imprescindível que os profissionais de saúde que contactam com os doentes, possuam conhecimentos sobre a técnica e sobre o uso correto dos dispositivos inalatórios e assegurem o seu ensino aos doentes e familiares (Al-Jahdali *et al.*, 2013).

O inalador dosimetrado pressurizado (do inglês pressurized Metered Dose Inhalers- pMDI) é o sistema de inalação mais utilizado, contudo, necessita de treino para assegurar uma adequada coordenação do seu uso. O inalador de pó seco (do inglês Dry Powder Inhalers -DPI) é mais fácil de utilizar do que o pMDI, mas, a sua eficácia pode variar de acordo com o fluxo inspiratório. Os inaladores de névoa suaves (do inglês Soft mist inhaler- SMI) foram desenvolvidos com o intuito de promover uma melhor deposição pulmonar, do que aquela que resulta da utilização dos pMDIs e DPIs, e reduzir a deposição de medicamento na orofaringe. Os nebulizadores ou aerossóis, dispensam uma manobra respiratória coordenada ou um grande esforço respiratório. Além disso, são pesados e o seu uso requer algum tempo de adaptação. (Newman, Weisz, Talae, Clark, 1991; Oliveira, Zin, Rocco, 2005).

Após a administração da medicação, e sabendo que há deposição na cavidade orofaríngea, deve recomendar-se o cuidado de bochechar a boca. Este é um cuidado

necessário, que todos os doentes devem ter após a administração da medicação por via inalatória, sobretudo, aquando da administração de corticosteróides inalados, que muitas vezes causam uma rouquidão persistente, irritação e candidíase da orofaringe (Dolovich, 2002).

Segundo as diretrizes sugeridas pela Global Initiative on Asthma, os inaladores devem ser portáteis, exigir uma técnica de inalação simples, com mínima necessidade de cooperação e coordenação, não necessitar de energia e ser de fácil manutenção. Portanto, são fundamentais novas pesquisas para desenvolver inaladores capazes de produzir uma ampla distribuição pulmonar e, ao mesmo tempo, serem acessíveis a diferentes classes de utilizadores (GINA, 2015).

### **Inalador pressurizado de dose calibrada (pMDI)**

O inalador é vertical (Figura 3.2.1.), na forma de L e para a sua utilização, é necessário agitar o inalador e colocar, o dedo polegar no ramo horizontal e o indicador na parte superior. São pequenos, portáteis, de manobra inalatória de curta duração e de mais baixo custo que os DPIs. Neste tipo de dispositivos, a principal desvantagem prende-se com o facto de que requerem uma manobra inalatória coordenada entre o momento do disparo e a inalação. Além disso, existe uma alta deposição de fármaco na orofaringe e esta apresentação não está disponível para todas as formulações utilizadas no controle da DPOC (GRESF, 2015).



**Figura 3.2.1.** Inalador pressurizado de dose calibrada.

Adaptado de: <http://www.comicb.com/metered-dose-lista-inalador/>

Quando há dificuldades na manobra inalatória coordenada, utiliza-se uma câmara expansora anti estática, com máscara, que mantém a medicação no seu interior, permitindo um maior tempo de inalação por parte do doente, garantindo a penetração do(s) princípio(s) ativo(s) até atingirem a árvore intrapulmonar. Esta câmara expansora é pequena, portátil e fácil de utilizar (Mesquita, Gomes, Cunha, Lopes, 2004).



**Figura 3.2.2.** Câmara expansora.

Adaptado de: [http://farmaciariodriguesrocha.com/online/images/aerochamber\\_med.jpg](http://farmaciariodriguesrocha.com/online/images/aerochamber_med.jpg)

### **Inalador de Pó Seco (DPI)**

São também pequenos, portáteis e de manobra inalatória de curta duração (Figura 3.2.3.). Não necessitam de agitação antes da sua utilização e existem vários modelos de inaladores DPI:

- ✓ Aeroliser- coloca-se uma cápsula e perfura-se (1ª imagem);
- ✓ Diskus- desliza-se a alavanca até ouvir um estalido (2ª imagem);
- ✓ Turbohaler- rodar a base nos dois sentidos (3ª imagem);
- ✓ Novolizer- premir o botão e soltar (4ª imagem).



**Figura 3.2.3.** Imagens de inaladores de pó seco.

Adaptado de: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=32435&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32435&tipo_doc=fi)

O principal problema nestes dispositivos está relacionado com a necessidade de alto fluxo inspiratório para um ótimo desempenho, o que acaba por influenciar a variabilidade da dose que chega até aos pulmões. Além disso, alguns doentes sensíveis à inalação do pó seco manifestam sinais de irritação nas vias aéreas. Tal como nos pMDI, esta apresentação não está disponível para todas as formulações utilizadas no controle da DPOC (GRES P, 2015).

### **Inalador de névoa suave (SMI)**

Não necessita de agitação antes da administração. Neste tipo de dispositivo apenas é necessário rodar (meia volta) a base, na direção da seta que se encontra na zona da etiqueta, até ouvir um clique (Figura 3.2.4.). Este tipo de inalador, utiliza as propriedades mecânicas de uma mola para gerar uma nuvem de aerossol a partir de uma solução, o que facilita a sua utilização. Deve iniciar-se a inspiração e comprimir o inalador (coordenação mão-pulmão), fazendo uma inspiração lenta (4-5 segundos) e profunda (GRES P, 2015).

Este tipo de inalador, é também conhecido como Respimat e gera uma nuvem de aerossol cinco vezes mais lenta do que o pMDI convencional, com uma alta fração de partículas finas (menores que 5,8 mm de diâmetro), facilitando a sua entrada nas vias aéreas. Num estudo randomizado de fase II, o inalador Respimat provocou um aumento do FEV<sub>1</sub> significativamente maior do que o obtido com a maior dose do pMDI (Kunkel,2000). Outro estudo, feito com cintigrafia pulmonar constatou que o dispositivo Respimat apresentou maior deposição pulmonar e menor deposição na orofaringe do princípio ativo, em comparação com o pMDI (Newman, Brown, Steed, Reader, Kladders, 2002).



**Figura 3.2.4.** Inalador de névoa suave.

Adaptado de: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=42521&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42521&tipo_doc=rcm)

Em todos estes 3 tipos de dispositivos, é importante fazer uma expiração forçada previa à inalação para esvaziar todo o ar contido nos pulmões. Posteriormente, no final da inspiração, coloca-se o bucal entre os dentes com a língua por baixo e, deve-se fazer uma pequena contenção inspiratória durante cerca de 10s, de forma a garantir a penetração do fármaco nas vias aéreas. Se for necessária outra dose, deve-se esperar 30-60 segundos e repetir o procedimento (GRESP,2015).

É importante, sempre que possível, utilizar inaladores com a mesma técnica, quer na medicação de manutenção, quer na de urgência, sobretudo em doentes mais idosos. O médico deve avaliar entre inspirador lento ou inspirador rápido e vigoroso e escolher o inalador que mais se adequa ao doente, de acordo com as características do mesmo. Deve rever-se periodicamente a técnica de inalação, pois, a revisão frequente aumenta a adesão à terapêutica (GRESP,2015).

### **Nebulizador ou Aerossol**

Os nebulizadores precederam os inaladores dosimetrados, sendo predominantes no final do século XIX até 1955, quando foi lançado o primeiro MDI (Dessanges, 2001). Estes instrumentos permitem administrar fármacos sob a forma de vapor, que são inalados para as vias aéreas pelo paciente, através de uma máscara ligada ao equipamento e, representam uma alternativa sem propulsores para a terapia inalatória (Figura 3.2.5.). A sua maior valia, é que, não necessitam de uma manobra respiratória coordenada ou grande esforço inspiratório. Por estes motivos, são bastante utilizados em idosos, crianças e pacientes hospitalizados. Além disso, os aerossóis são a única forma disponível para se administrar doses muito elevadas de alguns fármacos inalados (Melani, *et al.*, 2004. Reychler, Keyeux, 2004).

Apesar de dispendiosos, pesados, incómodos e consumirem tempo, estes aparelhos continuam a ser utilizados com alguma frequência, sobretudo em crianças e idosos (Mesquita, Gomes, Cunha, Lopes, 2004).



**Figura 3.2.5.** Nebulizador.

Adaptado de: <http://tuenfermeraclick.com/wp-content/uploads/2015/08/Nebulizador-Silfab-S%C3%BAper-2-max.jpg>

### 3.3. Aconselhamento Farmacêutico

A farmácia de oficina, também conhecida por farmácia comunitária, é um dos serviços de saúde mais acessíveis à população e o farmacêutico tem um papel de grande relevância, pois, para além da dispensa adequada dos medicamentos que visa o uso racional dos mesmos, é também, responsável pela educação, promoção e recuperação da saúde dos doentes, tendo em vista promover a melhoria da sua qualidade de vida (Bergsten-Mendes, 2008).

Recentemente, em alguns países dos quais Portugal faz parte, as farmácias comunitárias proporcionam o serviço de seguimento farmacoterapêutico, em que os farmacêuticos realizam consultas de acompanhamento aos doentes. Nestas consultas, o farmacêutico analisa toda a medicação efetuada pelo doente, bem como o seu historial médico-clínico, de modo a prestar o seu aconselhamento personalizado no que diz respeito ao benefício da medicação, à revisão do número de doses que o doente deve tomar por dia (revisão posológica), aos efeitos secundários indesejados, interações medicamentosas e sugestões, bem como recomendações para alterações e mudanças do plano terapêutico. Relativamente aos problemas de adesão à terapêutica existentes, o farmacêutico também deve auxiliar os doentes, através de intervenções educacionais que utilizem sugestões e lembretes como reforço da toma da medicação (Cordeiro, 2012).

Quando falamos em DPOC, apesar da crescente consciencialização desta doença entre os profissionais de cuidados de saúde primários, o subdiagnóstico ainda é considerado um problema significativo. Desta forma, o farmacêutico pode ser útil na identificação de doentes com queixas de tosse, com expectoração ou com dispneia, que possam apresentar alto risco de apresentarem doenças do foro respiratório. O mais importante além da prevenção, é a

necessidade de diminuir os hábitos tabágicos na população e diagnosticar a doença o mais precocemente possível, com o objetivo de diminuir a prevalência desta doença e minimizar as suas complicações e consequências nefastas. Para tal, é essencial fazer um aconselhamento preventivo, aplicando todas as abordagens antitabágicas especificamente mais indicadas. Contudo, este é um processo complexo que deve assentar na motivação, na intenção deliberada e no esforço pessoal do doente. Se os doentes apresentarem mais de 40 anos de idade, forem fumadores ou ex fumadores e responderem sim, a qualquer uma das seguintes perguntas, devem ser encaminhados para o seu médico assistente para realizarem um teste espirométrico:

- tosse regularmente?;
- se sim, tem tosse com expectoração?;
- tem falta de ar quando realiza tarefas simples?;
- tem apneia quando se esforça, ou à noite?;
- quando se constipa, os sintomas persistem mais do que aqueles de outras pessoas que conhece? (Cordeiro, 2012; Silva, 2007).

No que diz respeito à terapêutica desta doença, o farmacêutico, desempenha uma importante função no que concerne à terapêutica inalatória, a qual constitui a base do tratamento da DPOC. Assim, é crucial efetuar o ensino ao doente, tendo em vista a correta utilização dos dispositivos inalatórios, no que se refere às respetivas especificações técnicas, com o objetivo deste se sentir à vontade no manuseamento destes dispositivos, do esclarecimento e dissipação de todas as dúvidas suscitadas, na adaptação aos mesmos em função das suas capacidades, particularmente, quando falamos de doentes idosos ou com dificuldades ou défices musculares. Para tal, devem instruir-se cuidadosamente os doentes sobre a importância da correta e adequada técnica inalatória, efetuando-se e utilizando-se as necessárias demonstrações e recorrendo às imagens disponíveis acerca de como utilizar os dispositivos. Caso seja necessário, também é importante a recomendação da câmara expansora. O farmacêutico deve verificar e avaliar a técnica dos doentes a cada visita. Tudo isto, visando, a maximização da eficácia terapêutica, reduzindo a frequência e gravidade da falta de ar e das exacerbações, melhorando a tolerância ao exercício e atividade diária, com o objetivo de controlar a doença, de proporcionar o máximo de bem-estar possível aos doentes e de reduzir a taxa de mortalidade.

A educação por si só, não está associada a uma melhoria da função pulmonar. Contudo, a educação quando combinada e associada a um abrangente programa de reabilitação, demonstrou significativas mais-valias. Idealmente, todos os farmacêuticos deveriam avaliar os

doentes relativamente ao uso do tabaco e documentar o seu estado tabágico. Os doentes que relatam o consumo frequente de tabaco devem ser aconselhados sobre os riscos de saúde associados a esta prática. Caso demonstrem vontade de deixar de fumar, devem ser-lhes apresentados toda a informação sobre os recursos disponíveis e/ou devem ser encaminhados para as consultas de cessação tabágica. Devido às potenciais contribuições para a melhoria dos doentes com DPOC, através de abordagens inovadoras, os farmacêuticos devem ser integrados na equipa de cuidados de DPOC (American Pharmacist Association, 2011).

Um estudo efetuado entre Outubro de 2006 e Maio de 2008 com doentes do Hospital de Mater, foi realizado com o intuito de avaliar o impacto que um programa de intervenção farmacêutica (avaliado por um farmacêutico clínico) teria em doentes com DPOC. Os critérios de entrada para o estudo foram os seguintes: diagnóstico confirmado de DPOC de pelo menos um ano, tendo um FEV<sub>1</sub> de 30-80% do valor previsto normal e idade superior a 45 anos de idade. Os critérios de exclusão foram: ter insuficiência cardíaca congestiva, ter dificuldades de aprendizagem de grau moderada a severa, ter participado num programa de reabilitação pulmonar nos últimos 6 meses, ter problemas de mobilidade grave ou uma doença terminal (Khdour *et al.*, 2009).

Os doentes foram selecionados aleatoriamente para um de dois grupos: o grupo de tratamento usual (grupo controlo) e o grupo de intervenção. Ambos os grupos foram comparados relativamente aos seguintes parâmetros: gravidade da DPOC (medido de acordo com o FEV<sub>1</sub>), idade, sexo e outras doenças simultâneas (Khdour *et al.*, 2009).

Durante os meses de seguimento, os doentes do grupo de intervenção tiveram uma redução significativa nos internamentos hospitalares e nos atendimentos de emergência para exacerbação aguda da DPOC. Relativamente às visitas não programadas ao médico de clínica geral, estas foram significativamente superiores no grupo de tratamento usual nos primeiros 6 meses de seguimento (Khdour *et al.*, 2009).

Relativamente à adesão à terapêutica prescrita, numa avaliação inicial, tanto o grupo de intervenção como o grupo de controlo apresentaram uma reduzida adesão à mesma. Entre o 6º e o 12º meses de seguimento, uma maior proporção de doentes do grupo de intervenção apresentaram uma maior adesão face aos doentes do grupo de controlo. Respetivamente, 81% vs 63% e 77,8% vs 60%. A grande mais-valia neste estudo, foi a redução de 50% nos atendimentos de emergência e de 59% nos internamentos hospitalares e, a redução de 39% em visitas não programadas ao médico de família nos doentes dos grupo de intervenção, quando comparado com o grupo de controlo durante o primeiro ano de seguimento (Khdour *et al.*, 2009).

Os resultados revelaram que houve uma forte tendência para a melhoria geral dos doentes do grupo de intervenção quando comparados com os doentes do grupo controlo. As evidências sugerem uma queda na eficácia do programa ao longo do tempo, destacando a necessidade de existirem mais farmacêuticos no acompanhamento clínico dos doentes (Khdour *et al.*, 2009).

#### **4. Conclusão**

A DPOC é um importante problema de saúde pública, não só devido à sua elevada prevalência e incidência, mas sobretudo em resultado da sua alta morbilidade e mortalidade, não obstante tratar-se de uma patologia prevenível. É uma doença cuja história natural e curso evolutivo assenta na progressividade e irreversibilidade, após a ocorrência de um certo número de danos terem ocorrido a nível pulmonar, caso em que o tratamento terapêutico, pode apenas aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Atualmente, é a quarta maior causa de morte no mundo, estando previsto um aumento substancial nas próximas décadas, a menos que, sejam tomadas medidas preventivas urgentes, para reduzir os fatores de risco subjacentes, em especial o elevado consumo de tabaco (85% a 90% de mortes por DPOC são atribuíveis ao tabaco). A cessação tabágica é o meio mais eficaz de prevenção e a única forma comprovadamente eficaz de modificar o curso natural de evolução desta doença, podendo levar à prevenção de milhões de casos.

Por isso, é de extrema importância o diagnóstico precoce e preciso da DPOC, para impedir o impacto e a progressão da doença. Para o efeito, a espirometria é um instrumento fundamental para o diagnóstico e classificação da severidade da mesma.

A terapêutica assenta e decorre fundamentalmente da classificação GOLD. O tratamento de base consiste no recurso à utilização de broncodilatadores  $\beta_2$  de longa ação (LABA), que quando se revela insuficiente é complementado, pela utilização de fármacos anticolinérgicos broncodilatadores preferencialmente de ação longa (LAMA), seguindo-se o recurso ao uso de corticosteroides inalados, como complemento sinérgico das duas classes farmacológicas anteriormente referenciadas. Ante a insuficiência desta tripla associação, poder-se-á ainda lançar mão de fármacos do tipo das metilxantinas, deixando os corticosteroides orais como último recurso em resultado dos seus elevados efeitos colaterais, com particular relevância e incidência para as pneumonias. Atualmente, os inibidores da fosfodiesterase tipo 4 não integram o arsenal terapêutico disponível em Portugal para o combate e tratamento dos

doentes com esta patologia. Relativamente, à NAC, é um fármaco que ao não integrar o quadro GOLD/tratamento farmacológico da DPOC, pode ser integrado no domínio dos outros possíveis tratamentos, verificando-se contudo, uma ainda diminuta utilização por parte dos clínicos.

No que respeita aos novos LABA, com uma ação ultralonga, existem em Portugal dois novos fármacos: o indacaterol e o vilanterol. O primeiro tem uma duração de ação de 24 horas, permitindo uma única utilização diária, uma forte comodidade e adesão posológica e uma elevada eficácia terapêutica, aferida por um rápido início de ação com alívio sintomático igualmente rápido e prolongado, com um significativo aumento da tolerância ao esforço por parte dos doentes com DPOC. Apresenta também, uma associação posológica com o glicopirrónio aumentando assim, o potencial de oferta de soluções com ação sinérgica; por sua vez, o vilanterol apenas existe em associação com um corticoide inalado- a fluticasona-, não proporcionando portanto, o potencial de flexibilização resultante da sua utilização isoladamente como LABA, pelo que, o recurso à sua utilização terapêutica, terá que ser feita sempre recorrendo, ao sinergismo de ação obtido pela associação vilanterol mais fluticasona. É expectável que, devido ao seu rápido início de ação bem como ao seu prolongamento duradouro, possa ser considerado equipotente comparativamente ao indacaterol, em termos de eficácia e de controlo sintomático dos doentes com DPOC.

Ao nível dos novos fármacos anticolinérgicos, as principais diferenças assentam na comodidade posológica e nas diferenças de custo, dado que, são sobreponíveis ao nível da eficácia terapêutica broncodilatadora, do alívio sintomático e do incremento da tolerância ao esforço, por parte dos doentes com DPOC. Enquanto que o glicopirrónio se administra uma vez por dia, o aclidínio requer duas administrações diárias, o que poderá levar a uma menor adesão e a um menor cumprimento terapêuticos. Em termos de custos fármaco-económicos, a terapêutica com o glicopirrónio e o aclidínio têm um custo anual idêntico, que é inferior ao gasto com o tiotrópio.

Relativamente ao aparecimento de novos fármacos broncodilatadores inovadores, não parece ser expectável o seu aparecimento atendendo ao alargado número daqueles que já integram o atual vasto leque terapêutico disponível. Assim, o rol de fármacos atualmente disponibilizados para a DPOC, revela-se suficientemente adequado para dar resposta aos diversos estádios desta patologia, em ordem a obter um bom controlo da doença e a proporcionar o melhor nível de bem-estar possível a estes doentes.

Um dos papéis primordiais da atuação do farmacêutico prende-se com a deteção, identificação e diagnóstico precoce dos doentes em risco ou em estádios iniciais da doença,

quando o diagnóstico da mesma se afigura menos suscetível e mais difícil de ser efetuado. Sendo certo que, quanto mais precocemente for efetuado o diagnóstico e implementada a respetiva terapêutica, maiores serão os benefícios esperados, o custo-efetividade em termos de farmacoeconomia, um mais efetivo retardar da progressão e um melhor controlo da doença, proporcionando conseqüentemente, mais anos de vida com melhores níveis de saúde. Mais do que um mero e simples aconselhamento preventivo, recorrendo a todas as abordagens de cessação tabágicas, é importante transmitir ao doente a perceção e a compreensão de que o farmacêutico, quando devidamente preparado e documentado constitui uma alternativa credível relativamente a esta temática. Como profissional de saúde transmissor deste tipo de informação, tem de veicular as suas abordagens através da demonstração das técnicas de inalação mais adequadas à terapêutica prescrita na DPOC, bem como a prestação dos esclarecimentos e as resoluções relativas a todas as dúvidas que possam surgir por parte dos doentes.

## 5. Bibliografia

- Abboud R. T. & Vimalanathan S. (2008). Pathogenesis of COPD-Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, 12(4): 361-7.
- Al-Jahdali, et al (2013). Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visit. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 9:8.
- Almeida, P, et al (2014). Aprenda a viver com a DPOC. *Comissão de reabilitação Respiratória da Sociedade Portuguesa de Pneumologia*.
- American Pharmacists Association. (2011). White paper on expanding the role of pharmacists in chronic obstructive pulmonary disease: American Pharmacists Association Foundation. *Journal American Pharmacists Association*, 51 (2): 203-211.
- Ancochea, J., García, T. & Díez, J. (2010). Hacia um tratamento individualizado y integrado del paciente con EPOC. *Archivo Bronconeumol*, 46, 14-18.
- Anderson, D. & Macnee, W. (2009). Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. *International Journal of COPD*, 4, 321–335.
- Anzueto A., et al. (2009). Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 6(5):320-9.
- Araújo, A. (2009). Epidemiologia da DPOC em Portugal e no mundo. *Observatório Nacional das Doenças Respiratórias e da Associação Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias*.
- Areias V., Carreira S., Anciães M., Pinto P. & Bárbara C. (2014). Comorbilidades em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica estágio IV. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 20 (1): 5-11.
- Aslaksen, A., Bakke, O. M. & Vigander, T. (1998). Comparative Pharmacokinetics of Theophylline and Aminophylline in man. *British Journal of Pharmacology*. 11: 269-273.
- Asociación Latinoamericana del Tórax-ALAT (2004). Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC. *Archivo Bronconeumol*, 40, 315-325.
- Barbara, C., et al. (2013). Chronic Obstructive Pulmonar Disease Prevalence in Lisbon, Portugal: The burden of obstructive lung disease study. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 19: 96-105.
- Bárbara C. & Gomes, E. M. (2014). Portugal Doenças Respiratórias em números-2014. Direção Geral de Saúde. Retirado de: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt).

- Barbara, P. (2014). Diagnóstico da DPOC: A importância da espirometria e da história clínica. *Postgraduate Medicine. Doença pulmonar obstrutiva crônica*, 41, 5-12.
- Barnes P. J. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Journal Archive-PLOS Medicine*, 7, 100-220.
- Barnes, P. J. (2004). Distribution of receptor targets in the lung. *Annals of the American Thoracic Society*. 1(4):345-51.
- Barnes, P. J. (2005). Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), 334-9.
- Barnes, P. J. (2008, Dezembro). Emerging pharmacotherapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*, 134(6), 1278-86.
- Barnes, P. J., Shapiro, S. D. & Pauwels, R. A. (2003). Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*, 22, 672-688.
- Beeh, K., Singh, D., Di Scala, L. & Drollmann, A. (2012). Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7:503-13.
- Beier, J., et al. (2013). Efficacy and Safety of Aciclidinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10, 511-522.
- Bergsten-Mendes, G. (2008). Uso racional de medicamentos: o papel fundamental do farmacêutico. *Ciência & saúde coletiva*, 13, 569-577.
- Bestall J. C., et al. (1999). Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54, 581-6.
- Briggs, D. D. (2004, Julho). Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overview: Prevalence, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 10.
- Brocklebank, F., et al. (2011). Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technology Assessment*, 5.

- Brown, A. D., et al. (2007). The discovery of long acting beta2-adrenoreceptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(14), 4012-5.
- Buist, A. S. (2007). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy For The Diagnosis, Management, and Prevention Of Chronic Obstructive Lung Disease. *Medical Communications Resources*.
- Calverley P. M., Burge P. S., Spencer S., Anderson J. A. & Jones P. W. (2003). Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 58, 659-64.
- Camelier, A. A, et al. (2008). Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(7), 514-527.
- Campos, S. H. (2013, Maio/Junho). DPOC- Sigla pequena para um enorme problema. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 101, 15-32.
- Campos, S. H. (2004). O preço da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Revista pulmão RJ*, 13.
- Canadian Thoracic Society Workshop Group (1992). Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Medical Association Journal*, 147.
- Caramori, G., et al. (2009, Setembro). MUC5AC expression is increased in bronchial submucosal glands of stable COPD patients. *Histopathology*, 55(3), 321-31.
- Cataluña, J. & García, M. (2007, Dezembro). Prognostic Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivo Bronconeumol*, 43(12), 680-691.
- Casarosa, P., et al. (2009). Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 330(2), 660-8.
- Cazzola, M. (2009). Aclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic M3 antagonist for the treatment of COPD. *Current opinion in investigational drugs*, 10(5), 482-90.
- Cazzola, M., Donner, C. F. & Hanania, A. (2007). One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine*, 101(6), 1049-1065.
- Cazzola, M. & Matera, M. G. (2009). Emerging inhaled bronchodilators: an update. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 34(3), 757-69.
- Cazzola, M. & Matera, M. G. (2008). Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *British Journal of Pharmacology*, 155(3), 291-9.

- Cazzola, M. & Molimard, M. (2010). The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics* 23(4), 257-67.
- Celli, B. (2006). COPD, inflammation and its modulation by phosphodiesterase 4 inhibitors: time to look beyond the FEV1. *Chest*, 129(1), 5-6.
- Celli, B. R., Cote, C. G. & Marin, J. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350 (10), 1005-1012.
- Celli, B. R., Halbert, R. J., Nordyke, R. J., Schan, B. (2005). Airway obstruction in never smokers: results from the third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Medicine*. 118, 1364-72.
- Chapman, K. R., et al. (2014). A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulmonary Medicine*, 14:4.
- Chatila, W., Thomashow, B., Minai, O., Criner, G. & Make, B. (2008). Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* ,5, 549-55.
- Cheng, S., Yu, C. & Yang, P. (2009, Junho- Agosto). Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochemical Genetics*, 47(7-8), 591-601.
- Churg, A., Cosio, M. & Wright, J. (2008, Janeiro-Abril). Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *AJP Lung Cellular and Molecular Physiology*, 294(4), 612-31.
- Cordeiro, C. R. (2012, Janeiro-Fevereiro). DPOC: uma doença progressiva. *Sociedade Portuguesa de Pneumologia*.
- Cosio, B. G. & Agustí, A. (2010, Abril). Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2009. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 181, 7, 655-660.
- Daheshia, M. (2010). Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Clinical and Applied Immunology Review*, 5, 339-351.
- Dales, R. E., et al. (2005). Spirometry in the primary care setting: influence on clinical diagnosis and management of airflow obstruction. *Chest*, 128, 2443-7.

- Decramer, M., Reid, J. & Singh, D. (2010). Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. *A clínica do século 21*, Limetree.
- Decramer, M., et al. (2005). Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-utility study, Broncus): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 365, 1552-60.
- Delhotal-Landes, et al. (1998). Influence of food on the absorption of theophylline administered in the form of sustained release tablet and microgranules. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 9, 19-29.
- Dessanges, J. F. (2001). A history of nebulization. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 14(1), 65-71.
- DGS- Direção Geral de Saúde (2014). Portugal, Doenças Respiratórias em números-2014. *Governo de Portugal, Ministério da Saúde*, 2183-0673.
- Dolovich, M. B. (2002). Aerosol delivery devices and airways/lung deposition In: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. eds *Drug Delivery to the Lung*. New York Marcel Dekker, 162, 169-205.
- Domagala-Kulawik, J. (2008, Dezembro). Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59, 6, 19-34.
- Dourado, V. Z., Tanni, S. E., Vale, S. A., Faganello, M. M., Sanchez, F. F. & Godoy, I. (2006). Manifestações sistémicas na doença pulmonar obstrutiva crónica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 32, 2, 161-171.
- Drummond, M. B., Dasenbrook, E. C., Pitz, M. W., Murphy, D. J. & Fan, E. (2008, Janeiro). Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 300, 2407-16.
- Fabbri, L., Luppi, F., Beghé, B. & Rabe, K. (2007). Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*, 30, 993-1013.
- Ferguson, G. T., et al. (2009). Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest*, 136, 1456-65.
- Ferguson, G. T., et al. (2000). Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*, 117, 1146-61.

- Figueiredo, A. & Ferreira, C. P. (2012). Guia de Consulta Rápida- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. USF Horizonte- Unidade local de Matosinhos.
- Fischer, B. M., Pavlisko, E. & Voynow, J. A. (2011). Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6, 413-421.
- Ford, P. A., et al. (2010). Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*, 137(6), 1338-44.
- Franchi, M. (2009). EFA: Livro sobre a DPOC. *Respira*.
- Gavalda, A., et al. (2009). Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 331(2), 740-51.
- Giembycz, M. & Newton, R. (2006). Beyond the dogma: novel beta2-adrenoceptor signalling in the airways. *European Respiratory Journal*, 27(6), 1286-306.
- GINA Executive Committee (2015, Abril). Inhaler charts for use with GINA documents. [Acedido em Dezembro de 2015]. Disponível em: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
- GOLD - The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (2015). Documents & Resources. [Acedido em 20 de Fevereiro e 10 de Outubro de 2015]. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>.
- GRES P (2015). Respirar mais- Técnica Inalatória. Retirado de: <https://sites.google.com/site/respirarmais/resources>.
- Gross, N. J. (2014). Tiotropium bromide. *Chest*, 126(6), 1946-53.
- Gudmundsson, G., et al. (2006, Agosto). Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respiratory Research*, 16, 7, 109.
- Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S. & Mannino, D. M. (2006). Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 28, 3, 523-532.
- Hanania, N. A. & Donohue, J. F. (2007). Pharmacologic Interventions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Bronchodilators. *Proceedings of American Thoracic Society*, 4, 526-534.
- Hizawa & Nobuyuki (2009). Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. *Allergology International*, 58, 3, 315-322.

- Hurst, J. R., et al. (2010). Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of medicine*, 363(12), 1128-38.
- Ischaki, E., et al. (2007). Body Mass and Fat-Free Mass Indices in COPD. *Chest*, 132, 164- 9.
- Ito, K., et al. (2002). A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 99(13), 8921-6.
- Izquierdo, J. L. & Malo, R. (2004). Otras formas de broncodilatación. *Archivo Bronconeumology*, 40, 23-9.
- Izquierdo, J. L., Martin, A., Rodriguez, J. M., Almonacid, C. & Paravisini, A. (2010). Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5, 241-249.
- Jardim, J., Oliveira, J. & Nascimento, O. (2004). Il Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 30, S1-S42.
- Jones, P. W., et al. (2012). Acclidinium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety results from ATTAIN. *European Respiratory Journal*, 40, 830-6.
- Jones, R. C., et al. (2008). Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the devon primary care audit. *Respiratory Research*, 9(1), 62.
- Kemp, S. V., Polkey, M. I. & Shah, P. L. (2009). The Epidemiology, Etiology, Clinical Features, and Natural History of Emphysema. *Thoracic Surgery Clinics*, 149–158.
- Khdour, M. R., Kidney, J. C., Smyth, B. M., McElnay, J. C. (2009). Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *British Journal Clinical Pharmacology*. 68(4): 588-598.
- Kodgule, R., Vaidya, A. & Salvi, S. (2012). Newer Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the Association of Physicians of India*, 60, 8-13.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Robbins & Cotran (2005). *Patologias - Bases Patológicas das Doenças (7ª edição)*. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Kunkel, G., et al. (2000). Respimat (a new soft mist inhaler) delivering fenoterol plus ipratropium bromide provides equivalent bronchodilation at half the cumulative dose compared with a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. *Respiration*, 67(3), 306-14.

- Laizo, A. (2009, Novembro/Dezembro). Doença pulmonar obstrutiva crónica- uma revisão. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, v. XV, nº 6.
- Lane, N., Robins, R. A., Corne, J. & Fairclough, L. (2010). Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T-cells and Th17 cells. *Clinical Science*, 119, 75-86.
- Last, J. (2001). A dictionary of Epidemiology (4ª edição). New York: Oxford University Press.
- Lebowitz, M. D. & Burrows, B. (1975). Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases. II: Effects of in-migration factors on the prevalence of obstructive lung diseases. *American Journal Epidemiology*, 102(2), 153-163.
- Lee, E. J., et al. (2008, Agosto). Proteomic analysis in lung tissue of smokers and COPD patients. *Chest*, 135(2), 344-52.
- Lombardi, D., Cuenoud, B. & Kramer, S. D. (2009). Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(5), 533-47.
- MacNee, W. (2009, Agosto). Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biochemical Society Transactions*, 37, 819-23.
- Magnussen, H., et al. (2014). Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, 371(14), 1285-1294.
- Magnussen, H. & Watz, H. (2009). Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Relation with comorbidities. *Annals of the American Thoracic Society*, 6, 651-84.
- Mak, G. & Hanania, N. A. (2012, Junho). New bronchodilators. *Current Opinion Pharmacology Journals*, 12(3), 238-45.
- Manço, J. C. (1998, Abril/Junho). Fisiologia e fisiopatologia respiratórias- Capítulo I. *Simpósio Doenças Pulmonares*, 31, 177-190.
- Maltais, F., et al. (2002). Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165, 698-703.
- Mannino, D. M. & Buist, A. S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trend. *Lancet*, 370, 765-773.

- Marwick, J. A. & Chung, K. F. (2010). Glucocorticoid insensitivity as a future target of therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5, 297–309.
- Matera, M. G., Page, C. P. & Cazzola, M. (2011). Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends in pharmacological sciences*, 32(8), 495-506.
- Maurer, J. et al. (2009, Julho/Agosto). Ansiedade e depressão na DPOC: o conhecimento atual, questões não respondidas e investigação necessária. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, XV, 4, 740-42.
- Meirelles, R. H. (2009, Janeiro). Tabagismo e DPOC – dependência e doença – fato consumado. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas*,1, 13-19.
- Melani, A. S., et al. (2004). Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 93(5), 439-46.
- Mesquita, S., Gomes, E., Cunha, L. & Lopes, I. (2004). Dispositivos para terapêutica inalatória na criança. *Nascer e crescer, revista do Hospital de Crianças Maria Pia*, XIII, 2, 121-126.
- Murthy, K. J. R. & Sastry, J. G. (2004). Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Burden of disease in India*, 264-274.
- Najafzadeh, M., et al. (2008). Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax*, 63(11), 962-967.
- Newman, S. P., Brown, J., Steed, K. P., Reader, S. J. & Kladders, H. (2002). Comparison of respimat with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest*, 113(4), 957-63.
- Newman, S. P., Weisz, A. W., Talaei, N. & Clark, S. W. (1991). Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 46(10), 712-6.
- Oca, M. (2011). Bronquitis crónica en la EPOC: prevalência e impacto sobre la enfermedad. *Medicina Respiratória*. 4(2), 57-64.
- Oliveira, G. P., Zin, W. A. & Rocco, P. R. (2005). Sistemas de inalação na asma, vantagens e desvantagens. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas*, 14(3), 25-57.
- Pereira, C. A. C. (2002, Outubro). Espirometria. *Jornal de Pneumologia*, 28, 1-82.

- Pereira, P., Sousa, M. & Barros, R. (2013). Caracterização do volume expiratório máximo no 1º segundo, da capacidade de transferência alvéolo-capilar para o monóxido de carbono e da pressão parcial de oxigénio no sangue arterial em doentes com DPOC. *Revista de Ciências da Saúde da ESSCVP*, 5, 24-31.
- Pessôa, C. & Pessôa, R. (2009). Epidemiologia da DPOC nos presentes aspetos nacionais e internacionais. *Pulmão RJ- Atualizações Temáticas*, 1(1), 7-12.
- Powrie, D. J., et al. (2007). Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 30(3), 472-8.
- Prince, et al. (2013). Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five european countries. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 8, 595-603.
- Proskocil, B. J. & Fryer, A. D. (2005). Beta2-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 2(4), 305-10.
- Rabe, K. F., et al. (2007). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(6), 532-55.
- Rennard, S. I., et al. (2009). Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs*, 69(5), 549-65.
- Rennard, S. I., Togo, S. & Holz, O. (2006). Cigarette Smoke Inhibits Alveolar Repair. A Mechanism for the Development of Emphysema. *Annals of the American Thoracic Society*, 3, 703–708.
- Repine, J., Bast, A. & Lankhorst, I. (2000). Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 341-357.
- Reychler, G., et al. (2004). Comparison of lung deposition in two types of nebulization. intrapulmonary percussive ventilation vs jet nebulization. *Chest*, 125(2), 502-8.
- Rosethorne, E. M., et al. (2010). Efficacy is a contributing factor to the clinical onset of bronchodilation of inhaled beta(2)-adrenoceptor agonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 382(3), 255-63.

- Roth, M., et al. (2002). Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronized cellular signaling. *Lancet*, 360(9342), 1293-9.
- Russell, R., Anzueto, A. & Weisman, I. (2011). Optimizing management of chronic obstructive pulmonary disease in the upcoming decade. *International Journal of COPD*, 6, 47–61.
- Salvi, S. S. & Barnes, P. J. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smoker. *Lancet*, 374(9691), 733-743.
- Sentellas, S., et al. (2010). Aclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. *Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 39(5), 283-90.
- Silva, E. V. (2007, Maio-Agosto). O papel do farmacêutico comunitário na cessação do tabagismo. *Farmacoterapêutica, Centro Brasileiro de informação sobre medicamento*, 3, Ano XII.
- Sin, D., et al. (2003). Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *Journal of the American Medical Association*, 290(17), 2301-2312.
- Sindi, A., Todd, D. & Nair, P. (2009). Anti-inflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 136(1), 145-54.
- Singh, S., Amin, A. V. & Loke, Y. K. (2009). Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 169, 219-29.
- Smith, B., et al. (2014, Janeiro). Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *The American Journal of Medicine*, 127, 94-7.
- Taylor, J. D. (2010). COPD and the response of the lung to tabaco smoke exposure. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 23(5), 376-383.
- Filho, P. (2015). Asma brônquica: Tratamento da asma. Tratamento Hospitalar da Asma na Sala de Emergência, considerações importantes. [Acedido a Novembro de 2015]. Retirado de: [http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento\\_asma\\_broncodilatadores.html](http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento_asma_broncodilatadores.html)
- Tse, H. N., et al. (2013, Julho). High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*, 144(1), 106-18.

- Van der Valk, P., Monninkhof, E., Palen, J., Zielhuis, G. & Herwaeden., C. (2002). Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 1358-63.
- Van Mastbergen, J., et al. (2012). The mechanism of action of doxofylline is unrelated to HDAC inhibition, PDE inhibition or adenosine receptor antagonism. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics Journal*, 25(1), 55-61.
- Vestbo, J., et al. (2013). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(4), 347-365.
- Villetti, G., et al. (2006). Pharmacological assessment of the duration of action of glycopyrrolate vs tiotropium and ipratropium in guinea-pig and human airways. *British Journal of Pharmacology*, 148(3), 291-8.
- Vogelmeier, C., et al (2008). Formoterol mono and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respiratory Medicine Journal*, 102, 1511-20.
- Wanner, A. (2009, Maio). COPD: new lessons from alpha1-antitrypsin deficiency? *Chest*, 135(5), 1342-4.
- White, M. V. (2007). Muscarinic receptors in human airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95, 1065-8.
- WHO- World Health Organization (2010). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [Acedido em 20 de Fevereiro e 10 de Outubro de 2015]. Retirado de: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>
- Yoshida, T. & Tuder, R. M. (2007, Julho). Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiological Reviews*, 87(3), 1047-82.
- Zheng, J. P., et al. (2014, Março). Pantheon study group. Twice daily N-acetylcysteine 600mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(3), 187-94.

