

Abordagem Farmacológica Emergencial da DPOC

Clara Araujo Scalabrin¹

Guilherme Lago Miranda²

Profa. Dra. Patricia de Almeida Maroñas³

Profa. Ms. Denise Ribeiro Santos das Chagas³

Profa. Esp. Solange de Azevedo Mello Coutinho³

Resumo: A DPOC é, no Brasil, a terceira causa de morte dentre as doenças crônicas não transmissíveis. Atualmente, nos indivíduos acima de 40 anos, sua prevalência pode chegar próxima a 16% da população, sendo fortemente associada ao tabagismo, à poluição e ao histórico familiar semelhante. Esta doença é caracterizada por períodos de apresentação branda, com tosse e dispneia crônicas, e períodos em que há piora acentuada dos sintomas respiratórios, chamados de exacerbações, que contribuem para a deterioração da função pulmonar e para a má qualidade de vida dos doentes, demorando em média 7 dias para que recuperem sua capacidade pulmonar prévia. Muitas vezes, estes indivíduos buscam as emergências, queixando-se de intensa dispneia, e o conhecimento médico acerca da apresentação clínica e da abordagem do paciente agudizado se fazem importantes para o rápido abortamento da crise. Inicialmente, deve-se administrar oxigênio suplementar, partindo para o tratamento farmacológico, constituído pelos agonistas beta 2 de curta duração - salbutamol ou fenoterol, que podem ainda ser associados a um agente anticolinérgico - brometo de ipratrópio. Além disso, a antibioticoterapia e a corticoterapia também se mostraram eficazes na abordagem ao episódio de exacerbação.

Abstract: COPD represents, in Brazil, the third cause of death among the chronic noncommunicable diseases. Nowadays, the prevalence among people above 40 years old can be close to 16%, and it has shown to be strongly associated with smoking, pollution and a similar family history. This disease has periods of mild presentation, with chronic cough and dyspnea, and periods with a marked worsening of the respiratory symptoms, that are called exacerbations. They contribute to the deterioration of lung function and also have a bad effect on the quality of life. On average, after one exacerbation episode, patients need 7 days to recover their previous lung capacity. Often, these patients seek emergencies, complaining of intense dyspnea, and in this cases it is needed a great medical knowledge about the presentation and the approach of the disease, in order to cease the crisis. Initially, supplemental oxygen shall be given, moving on to the pharmacological treatment, that consists on short-acting beta 2 agonists - salbutamol or fenoterol, which may be associated with an anticholinergic agent - ipratropium bromide. In addition, antibiotics and corticosteroids can also come in hand during exacerbation episodes.

¹ Aluna do 5º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

² Aluno do 5º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

³ Professora. da disciplina de Farmacologia da Escola de Medicina Souza Marques.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo expiratório, que não é totalmente reversível, mas cuja sintomatologia pode ser tratada. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anômala dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo. Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas e suas possíveis exacerbações contribuem para a gravidade da doença. Segundo a literatura atual, a DPOC é a maior causa crônica de morbimortalidade no mundo (PERNG e CHEN, 2017).

A exposição ao tabaco é a causa principal da DPOC, todavia, outros poluentes ambientais, como partículas – a exemplo da fumaça de lenha – e gases, também são importantes e intensificados por fatores que afetam o crescimento pulmonar durante a gestação e a infância. Predisposição genética também tem sido implicada na gênese da DPOC, uma vez que apenas 15 a 20% dos tabagistas desenvolvem sintomas da doença (TERZANO. *et al.*, 2017).

A base fisiopatológica da DPOC é dada pela inflamação crônica das vias aéreas, a qual associada ao remodelamento das vias respiratórias e destruição do parênquima pulmonar, promove obstrução crônica do fluxo aéreo. A liberação de fatores quimiotáticos que atraem os monócitos – os quais se diferenciam em macrófagos e neutrófilos – é obtida através da ativação das células epiteliais e dos macrófagos pulmonares, provocada pela fumaça do cigarro. Os linfócitos são atraídos para os pulmões por ação de quimiocinas e, estando associados aos macrófagos e células epiteliais, liberam proteases destruidoras da elastina, que causam o aumento do conteúdo aéreo dos espaços alveolares e consequente hiperdistensão e ruptura dos septos alveolares (PERNG e CHEN, 2017).

A elastase produzida pelos neutrófilos, além da lesão tecidual, induz hipersecreção de muco nas vias respiratórias. As células epiteliais e macrófagos liberam fator de crescimento de fibroblastos, que levam à fibrose, além de citocinas pró-inflamatórias que intensificam a inflamação. A resposta inflamatória também é agravada por estresse oxidativo e excesso de proteases no pulmão, nas exacerbações infecciosas. Mantendo-se o tabagismo, uma resposta inflamatória persistente é produzida, o que altera a estrutura e a função dos pulmões (PERNG e CHEN, 2017).

O principal estudo de prevalência da DPOC na América Latina, incluindo o Brasil, foi o estudo PLATINO. Realizado em cinco cidades latino-americanas, sendo elas: São Paulo, Cidade do México, Montevidéu, Santiago do Chile e Caracas. O estudo consistiu na aplicação de questionário validado e na realização de espirometria em indivíduos acima de 40 anos. A prevalência estimada para a DPOC no Brasil graças aos dados obtidos foi de 6 a 15,8% da população com idade igual ou superior a 40 anos, equivalente a 2.8 a 6.9 milhões de indivíduos com DPOC no país (MOREIRA *et al.*, 2014).

No Brasil, a DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com um aumento de 12% no número de óbitos entre 2005 e 2010, o que representa atualmente quase 40.000 óbitos anuais. Além disso, a DPOC foi responsável por um custo de 103 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 2011, referente a 142.635 internações. Esse custo foi superior ao de pacientes com infarto agudo do miocárdio e hipertensão arterial sistêmica, e equivalente ao de portadores de diabetes. O processo de transição epidemiológica, no qual se encontra o Brasil atualmente, é justamente o que explica esse aumento na mortalidade por conta desta DCNT, havendo diminuição concomitante dos casos de óbito por doenças infectocontagiosas (PESSOA *et al.*, 2009).

Um dos principais objetivos do tratamento adequado do paciente com DPOC é de se prevenir e tratar seus episódios de exacerbação, já que estes pioram a qualidade de vida, aceleram a queda progressiva da função pulmonar e aumentam a morbimortalidade desta doença. Nestes períodos,

ocorre piora dos sintomas respiratórios, sendo a dispnéia o principal deles, com necessidade de terapia medicamentosa adicional (PERNG e CHEN, 2017).

Infecções virais, como as do rinovírus humano, são as principais responsáveis pelos episódios de exacerbação da DPOC, sendo comumente mais severas, de maior duração e as que mais resultam em hospitalização, como visto nos meses de inverno. Em seguida, infecções bacterianas, como nos casos de *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, também podem precipitar este quadro. Além destes, outros fatores como os poluentes ambientais, a umidade relativa do ar, o uso inadequado da medicação e intercorrências de comorbidades associadas - como Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares - podem levar às exacerbações (GOLD, 2018).

No contexto clínico de exacerbação da DPOC, há hiperinflação, maior aprisionamento de gás e maior produção de muco, além de um aumento da inflamação parenquimatosa. Assim, há uma consequente redução do fluxo expiratório aliada a um quadro de dispnéia. Além disso, condições outras como pneumonia, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo pulmonar podem, além de mimetizar os quadros de exacerbação, piorá-los caso estes estejam em curso (GOLD, 2018).

Aproximadamente metade do custo do tratamento da DPOC é decorrente do manejo das exacerbações, em especial daquelas com necessidade de hospitalização. Uma vez que não seja possível controlar ou impedir a exacerbação do DPOC, é preciso que sejam tomadas as decisões terapêuticas adequadas no manejo do paciente agudizado. Portanto, a discussão dos fármacos utilizados no tratamento emergencial da exacerbação da DPOC será o enfoque do presente trabalho (WEDZICHA. *et al.*, 2017).

Discussão

O diagnóstico e estratificação da DPOC dependem de exames complementares, dentre os quais a Espirometria é o principal, evidenciando uma relação do Volume Expiratório Forçado no 1º minuto / Capacidade Vital Forçada menor que 0,7 pós-broncodilatador (VEF1/CVF < 70%). Porém, a doença deve ser considerada em qualquer paciente acima de 40 anos e que apresente: dispnéia crônica e progressiva; tosse crônica; produção de muco; histórico recorrente de infecções do Trato Respiratório Inferior (TRI); exposição aos fatores de risco, como tabaco ou poluição; histórico familiar de DPOC; ou fatores na infância, como baixo peso ao nascer e infecções respiratórias na infância. Assim, uma vez que a abordagem emergencial do paciente com DPOC visa a redução do impacto negativo desta exacerbação e a prevenção do desenvolvimento de eventos subsequentes (GOLD, 2018), o estabelecimento de um diagnóstico de acordo com os valores espirométricos não será enfoque deste artigo.

Pacientes em quadro de exacerbação da DPOC demoram em média 7 dias para recuperarem sua função pulmonar prévia ao episódio ocorrido. No entanto, em cerca de 20% dos casos, mesmo após 8 semanas, ainda pode haver persistência dos sintomas. Entendese que esta recuperação mais lenta seja preditiva de uma progressão da doença para estágios mais graves, podendo ocorrer devido à persistência do agente causador ou por conta de um tratamento inadequado (WESTERICK. *et al.* 2017).

Além de ser considerada a duração de cada episódio, outro aspecto importante é a frequência com a qual estes ocorrem. Assim, as exacerbações se tornam frequentes quando acontecem 2 ou mais vezes por ano, o que normalmente é observado em pacientes com comorbidades associadas ou num estágio mais avançado da DPOC. É, inclusive, o número de exacerbações do indivíduo no ano anterior que melhor prediz o risco de uma frequência futura de quadros semelhantes (PERNG e CHEN, 2017).

De acordo com a Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease (GOLD), 2018, estes episódios de exacerbação podem ser divididos em 3 categorias, sendo (1) Suave, quando podem

ser tratados apenas com broncodilatadores de ação curta (short acting bronchodilators - SABDs), geralmente não levando o paciente à emergência; (2) Moderado, em que deve haver administração de SABDs associados a antibioticoterapia e/ou corticoterapia oral; e (3) Severo, classificando os casos que chegam às emergências médicas e podem requerer internação hospitalar, podendo ou não estarem associadas a falência respiratória aguda. Com relação à gravidade dos casos, em mais de 80% das exacerbações, pode ser feito o manejo ambulatorial dos pacientes, por meio de estratégias farmacológicas, dispensando internações hospitalares. Embora a espirometria auxilie na classificação quanto à gravidade da doença, não tem utilidade na sua apresentação aguda, sendo a clínica do paciente a principal forma de estratificação (ZOPPI e ARAÚJO-FILHO, 2017).

A apresentação clínica dos episódios de exacerbação da DPOC é heterogênea, por isso, conforme o GOLD 2018, há uma classificação para os episódios de exacerbação baseada em sinais clínicos e parâmetros ventilatórios de pacientes internados, sendo ela: exacerbação sem insuficiência respiratória (IR); com IR aguda não-fatal; e com IR aguda e risco de vida.

Na exacerbação sem IR, encontra-se frequência respiratória (FR) de 20 a 30 incursões respiratórias por minuto (irpm), não há uso de musculatura acessória, não há alterações no estado mental, a hipoxemia apresenta melhora com o uso de oxigênio suplementar administrado via máscara e a pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂) permanece inalterada. Já na exacerbação com IR não fatal, a FR é > 30 irpm, há uso de musculatura acessória, não há alterações no estado de consciência, a hipoxemia melhora com o uso de O₂ suplementar e a PaCO₂ apresenta-se aumentada (> 50 - 60mmHg). Na IR aguda com risco de vida, tem-se FR > 30 irpm, uso de músculos acessórios, mudanças agudas no estado mental, hipoxemia sem melhora com O₂ suplementar ou necessitando de fração inspiratória de O₂ > 40%, hipercarbia (com PaCO₂ > 60 mmHg) ou a presença de acidose (pH < 7,25) (GOLD, 2018).

No aspecto dos episódios de agravo dos sintomas respiratórios que chegam às emergências, a primeira medida a ser tomada deve ser a administração de O₂ suplementar. Em seguida, é preciso que se avalie se o caso de exacerbação é ou não uma ameaça à vida do paciente e, conseqüentemente, se haverá necessidade de uso de ventilação mecânica invasiva (GOLD, 2018).

O tratamento farmacológico de um quadro de agudização da DPOC, por sua vez, será iniciado a partir do uso de agonistas do receptor adrenérgico beta 2, preferencialmente, os de curta duração — salbutamol, fenoterol e terbutalina. Administrados por via inalatória, são considerados medicação broncodilatadora de primeira escolha para o tratamento do paciente com DPOC agudizada. Caso a resposta a estes fármacos seja insuficiente, recomenda-se a adição de um anticolinérgico, como o brometo de ipratrópio (GOLD, 2018).

No Brasil, o Ministério Público da Saúde oferece salbutamol e fenoterol como opções de agonistas beta 2 de curta ação, sendo eles administrados em solução a 0,5% para nebulização. A dose utilizada varia de 0,5 ml (10 gotas) a 1 ml (20 gotas), associada a 1 ou 2 ml de soro fisiológico, dose essa que é repetida com intervalos variáveis de trinta minutos a 6 horas, de acordo com a gravidade do quadro apresentado. O brometo de ipratrópio, com sua ação aditiva aos β₂ adrenérgicos, também é administrado por via inalatória, sob a forma de solução para nebulização a 0,025%, 1ml (20 gotas) a 2ml (40 gotas) concomitantemente ao agonista beta 2 (GOLD, 2018).

No passado, a literatura aceitava o uso de metilxantinas — teofilina ou aminofilina, antagonistas dos receptores de adenosina — para a realização de broncodilatação nos casos de agudização que não obtivessem a resposta esperada aos agonistas beta 2 de curta ação e ao brometo de ipratrópio. Contudo, estudos mais recentes, como o GOLD de 2018, já contra-indicam o uso destes fármacos, pois seus efeitos benéficos em se tratando de função pulmonar e desfecho clínico são modestos e inconsistentes, ao passo que podem causar uma gama de efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, enxaquecas, insônia e arritmias.

Nos quadros moderados de agudização da DPOC, os broncodilatadores agonistas beta 2 de curta ação devem ser associados à corticoterapia e/ou antibioticoterapia. A corticoterapia sistêmica pode ser feita a partir de administração oral ou intravenosa, e serve, por exemplo, nos casos em

que a exacerbação requer internação hospitalar decorrente de agravos da função respiratória. Não há estudos que demonstrem superioridade da administração endovenosa em relação à administração oral, e seu uso está associado a melhora da função pulmonar, diminuição do tempo de recuperação, da internação e redução tanto da hipoxemia quanto do risco de recaída.

A via inalatória, entretanto, não é indicada (MARCHIORI et al, 2010).

Nas agudizações cuja necessidade de hospitalização não se faz presente, usa-se geralmente prednisona, na dose de 40mg, uma vez ao dia, por 5 dias, com suspensão abrupta, sem necessidade de redução progressiva (GOLD, 2018). Tornando-se necessária a internação, utiliza-se a via endovenosa, podendo ser feito o uso de metilprednisolona, 0,5mg/kg em dose única diária, por até 72 horas, passando-se posteriormente para prednisona 40mg/dia por mais 10 dias (MARCHIORI et al, 2010).

Assim como a corticoterapia, pode ser requerido o uso de antibioticoterapia, na presença de 3 sinais clínicos de infecção bacteriana, sendo eles: aumento da dispneia, aumento do volume do escarro e aumento da purulência do escarro. O antibiótico deve ser iniciado caso o paciente apresente pelo menos 2 dos sintomas acima, sendo um deles o aumento da purulência do escarro (GOLD, 2018).

O tempo de terapia com antibióticos deve ser de 5-7 dias, preferencialmente pela via oral, baseado no padrão local de resistência bacteriana. Geralmente, o tratamento empírico inicial é uma aminopenicilina com ácido clavulânico, macrolídeo ou tetraciclina. Nos pacientes com exacerbações frequentes, limitação severa do fluxo aéreo e/ou exacerbações que exijam ventilação mecânica, culturas de escarro ou outros materiais do pulmão devem ser realizadas, podendo apresentar bactérias gram-negativas (espécies de *Pseudomonas*) ou patógenos resistentes que não são sensíveis aos antibióticos supracitados. Nos episódios severos de exacerbação, nos quais seja preciso ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) também é indicada a antibioticoterapia. Ademais, tais quadros podem ter manejo ambulatorial, visto que não haja falência respiratória aguda (GOLD, 2018).

Conclusão

Entendendo o impacto negativo dos episódios de agudização da DPOC na qualidade de vida e na evolução natural da doença, o presente trabalho objetivou descrever a abordagem farmacológica mais atual e eficaz para o correto tratamento do paciente com quadro agudizado de doença obstrutiva crônica e, a partir disso, esclarecer os fármacos propícios para o manejo das diferentes categorias de exacerbação elaboradas pelo documento Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2018.

Mesmo que as exacerbações sejam de curta duração, podem inferir impactos significativos para a função respiratória do paciente caso não seja feito o tratamento adequado das mesmas. Assim, não devem restar dúvidas sobre a alta relevância do correto tratamento emergencial da DPOC agudizada, para que não haja deterioração do quadro de saúde do paciente.

Sabe-se que muitos casos de exacerbação não são reportados a profissionais de saúde e, conseqüentemente, não recebem a terapêutica necessária. Assim, para além de um bom domínio médico dos episódios de exacerbação, é importante que seja feita a capacitação dos pacientes acerca da doença e das suas manifestações, pois através da compreensão dos sintomas característicos haverá mais sabedoria e eficácia na procura por auxílio médico.

Tendo visto o papel do paciente diante da doença que o aflige, cabe ainda sintetizar a abordagem farmacológica emergencial feita pelos profissionais de saúde mediante quadro agudizado de DPOC, que é essencial na manutenção da qualidade de vida do paciente e na redução da morbimortalidade desta doença. O tratamento é iniciado com o uso de agonistas do receptor

beta 2 de curta duração — salbutamol ou fenoterol — administrados por via inalatória e, em caso de resposta falha, faz-se a adição de um anticolinérgico — brometo de ipratrópio — também administrado por via inalatória. Após atendimento inicial da exacerbação e avaliação da categoria em que ela se encontra, o tratamento com fármacos poderá sofrer algumas variações. Os episódios de exacerbação tidos como suaves, terão mantido o tratamento com broncodilatadores de ação curta. Os quadros considerados moderados receberão em associação a estes, antibioticoterapia e/ou corticoterapia oral. E, por fim, episódios severos, os quais podem requerer internação hospitalar, terão como componentes de sua prescrição os broncodilatadores, a antibioticoterapia e a corticoterapia, oral ou intravenosa.

Referências bibliográficas

- MARCHIORI, R. C.; SUSIN, C. F.; DAL LAGO, L.; FELICE, C. D.; DA SILVA, D. B.; SEVERO, M. D. **Diagnóstico e tratamento da DPOC exacerbada na emergência.** Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 54 (2): 214-223, abr.-jun. 2010.
- MOREIRA, G. L.; MANZANO, B. M.; GAZZOTTI, M. R.; NASCIMENTO, O. A.; PEREZ-PADILLA, R.; MENEZES, A. M. B.; JARDIM, J. R. **PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico.** J. bras. pneumol. vol.40 no.1 40 (1): 30-37. São Paulo Jan./ Feb. 2014.
- PERNG, D. W. e CHEN, P. K. **The Relationship between Airway Inflammation and Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** Tuberc Respir Dis 2017;80:325-335.
- PESSOA, C. L. C e PESSOA, R. S. **Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais.** Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009;1(1):7-12. TERZANO, C.; COLAMESTA, V.; UNIM, B.; ROMANI, S.; MENEGHINI, A.; VOLPE, G.; LA TORRE, G. **Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation: impact of comorbidities on length and costs during hospitalization.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Aug; v. 21(16):3680-3689.
- WEDZICHA, J. A.; CALVERLEY, P. M. A.; ALBERT, R. K.; ANZUETO, A.; CRINER, G. J.; HURST, J. R.; MIRAVITLLES, M.; PAPI, A.; RABE, K. F.; RIGAU, D.; SLIWINSKI, P.; TONIA, T.; VESTBO, J.; WILSON, K. C.; KRISHNAN, J. A. **Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline.** Eur Respir J 2017; 50: 1602265.
- WESTERICK, J.; METTING, E. I.; van BOVEN, J. F.; TIERSMA, W.; KOCKS, J. W.; SCHERMER, T. R. **Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD.** Respiratory Research, 2017, 18:31. ZOPPI, D. e ARAÚJO-FILHO, A B. **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – Exacerbação Aguda na Sala de Urgência.** Revista Qualidade HC, FMRP-USP, Ribeirão Preto. 2017. **2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Disponível em: https://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINALrevised-20-Nov_WMS.pdf. Acessado em 05/09/2018.