

ABORDAGEM AMBULATORIAL DO PACIENTE COM DPOC E COMORBIDADES

APPROACH TO OUTPATIENT WITH COPD AND CO-MORBIDITIES

Guilhardo Fontes Ribeiro¹

¹Prof. Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, BA, Brasil

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem apresentado uma elevação progressiva dos índices de morbidade e mortalidade, sugerindo que o pulmão, como único alvo terapêutico, não tem contribuído nos últimos 20 anos, para mudanças significativas na evolução natural da doença. Direcionar o tratamento para as comorbidades, na realidade, os maiores responsáveis pelos elevados índices de insucesso terapêutico, pode significar uma nova esperança de vida aos portadores da DPOC. Nesta revisão discutiremos aspectos fisiopatológicos e futuras perspectivas terapêuticas das comorbidades mais freqüentemente associadas à DPOC.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica, inflamação e comorbidades, mortalidade.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) has shown a gradual increasing in the rates of morbidity and mortality, suggesting that the lung, as the only therapeutic target, has contributed in the past 20 years for significant changes in the natural history of the disease. Target treatments for co-morbidities, (major cause for the high rates of treatment failure), could mean a new life expectancy for COPD patients. In this review will discuss pathophysiological aspects and future perspectives of the management of co-morbidities more often associated with COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity, mortality.

Desconhecida e subestimada pela população e até mesmo por médicos não especialistas, a Bronquite Crônica e o Enfisema Pulmonar constituem a chamada "DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)", que hoje representa um sério problema de saúde pública com grave impacto econômico e social. Dados do DATASUS registram aproximadamente 270 mil hospitalizações com 33 mil óbitos anuais com gastos estimados em 100 milhões de reais aos cofres públicos. Na Bahia dados epidemiológicos atestam que existem cerca de 511.736 portadores da DPOC, sendo que 183.493 apresentam-se nos estágios moderados e grave, com 10.268 internamentos pelos SUS e com 898 óbitos anuais. Houve um crescimento no Brasil de 340% desta enfermidade entre os anos de 1980 e 2000. Fato preocupante é que grande número de indivíduos com DPOC não são diagnosticados e/ou tem o diagnóstico tardiamente, devido o caráter insidioso e pouco sintomático da doença em seus estágios iniciais, sendo os sintomas muitas vezes não valorizados pelos próprios pacientes e às vezes pelos médicos. Aliado a este fato, a grande maioria dos portadores de DPOC são de baixa renda e escolaridade e com difícil acesso aos serviços médicos. A realidade é que estes pacientes são tratados na emergência e/ou durante internamentos e não dão continuidade ao tratamento, pois os poucos ambulatorios disponíveis especializados em DPOC, não dispõem de recursos terapêuticos gratuitos específicos para controle da doença. No âmbito geral, nossos doentes ficam cada vez mais doentes,

necessitando cada vez mais das unidades de emergência e por sua vez as hospitalizações se tornam cada vez mais prolongadas, encarecendo de modo ascendente e assustador os custos hospitalares. É um ciclo vicioso, triste, mas verdadeiro. Fator relevante e adicional para os altos índices de morbimortalidade é que a terapêutica nos últimos 20 anos, tem sido direcionada para as alterações pulmonares, sendo subestimada as manifestações sistêmicas, possíveis reais responsáveis, pelos altos índices de exacerbações e mortalidade.

Hoje a DPOC deve ser avaliada como uma Síndrome e não apenas como uma doença, como vem sendo conceituada e tratada durante todos estes anos, pois apresentam fenótipos, prognósticos e manifestações clínicas distintas. Como exemplo temos doentes com predominância do padrão bronquítico e elevado índice de massa corpórea IMC e/ou pacientes que apresentam um padrão tipo enfisema com baixo IMC. Outro fato que caracteriza a Síndrome clínica são as manifestações sistêmicas graves, com grande repercussão na qualidade de vida e evolução natural da doença. Possivelmente a resposta inflamatória exacerbada do pulmão aos fatores ambientais, principalmente o tabagismo, desencadeie uma cascata inflamatória de eventos que culminam com imprevisíveis danos pulmonares e sistêmicos. O possível elo entre DPOC, manifestações sistêmicas e comorbidades é certamente a inadequada e exacerbada resposta inflamatória^(8,13,40).

As bases de dados MEDLINE e LILACS foram consultados, utilizando os uni termos relacionados aos tópicos desta revisão, até julho de 2008.

Inflamação e Manifestações Sistêmicas

Vários estudos atestam que as principais seqüências de evento da cascata inflamatória responsáveis pelas alterações

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro. Av. 7 de Setembro 2937, ed. Vila Serena apto.701, Ladeira da Barra. CEP: 40130-000. Salvador-BA. E-mail: guilhardo@terra.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 2):52-58

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

fisiopatologia da DPOC são: i) aumento do número de neutrófilos, macrófagos e linfócitos com predominância do CD8 ii) elevação da concentração de substâncias próinflamatórias tais como: leucotrieno B4, interleucina (IL) 8, fator de necrose tumoral (TNF), entre outros iii) acelerado estresse oxidativo causado pela inalação de oxidantes (fumaça de cigarro e/ou biomassa) e/ou ativação das células que participam da resposta inflamatória referida acima ^(5,12).

A resposta inflamatória sistêmica pode ser caracterizada também pela estimulação do sistema hematopoiético, especificamente da medula óssea, com liberação de leucócitos e plaquetas. Outros estudos têm demonstrado aumento da contagem de leucócitos, principalmente devido a elevação dos neutrófilos, sendo que alguns destes neutrófilos são liberados ainda em sua formas jovens, que apresentam alto nível de mieloperoxidase, favorecendo ao desequilíbrio protease anti-protease. Eeden et al. especulam que a interleucina (IL)-1B e IL-6, induzidas pela inflamação pulmonar são as responsáveis pela estimulação medular das células referidas ^(2,20,40).

A identificação destes mediadores e participantes da cascata inflamatória na circulação sistêmica, descritos acima, podem ser a chave do entendimento das manifestações sistêmicas e comorbidades associadas à DPOC ^(22,31,19,24).

DPOC e Comorbidades

Não existe definição universalmente aceita para comorbidade. Tradicionalmente aceitamos como comorbidade doenças que estão associadas a uma doença primária de interesse. Em DPOC a definição é ainda mais problemática, pois, muitas das comorbidades podem fazer parte do espectro sistêmico da doença ^(29,30).

Atualmente a terapêutica dos pacientes portadores de DPOC, tem sido insatisfatória, direcionada apenas para controle dos sintomas, e as complicações respiratórias. A possível consequência desta conduta é o aumento crescente da mortalidade, sinalizando que os fatores responsáveis pelas mortes na DPOC, estão sendo ignorados e conseqüentemente não avaliados e tratados. Com as evidências cada vez mais consistentes em definir a DPOC como uma "Síndrome Inflamatória Sistêmica Crônica", torna-se mandatário no momento, uma nova e ampla visão diagnóstica. As enfermidades habitualmente associadas à DPOC devem ser investigadas e avaliadas como parte do espectro da doença, não devendo ser consideradas condições médicas dissociadas ou isoladas. Afinal, são as doenças extra pulmonares, as principais responsáveis pelos altos índices de mortalidade na DPOC.

Em suma, nossa meta atual na abordagem da DPOC, é o diagnóstico e terapêutica precoce, do envolvimento pulmonar e sistêmico ^(6,10).

Os Principais Indicadores Relacionados à Síndrome Inflamatória Sistêmica Crônica (SISC) ^(13,31)

- 1- idade maior que 40 anos.
- 2- fumo por mais que 10 maços / ano

- 3- sintomas e anormalidades da função pulmonar compatíveis com DPOC.
- 4- doença cardiovascular
- 5- aumento da proteína C reativa
- 6- síndrome metabólica

Pacientes com três ou mais destes indicadores acima referidos, podem ser considerados portadores da SISC, sendo aconselhável à realização de uma criteriosa avaliação clínica e laboratorial, objetivando a elucidação precoce da associação e gravidade de comorbidades.

Sabemos que o fumo é o maior fator de risco para DPOC e embora não seja o único, é o maior responsável pela SISC, assim podemos especular que a DPOC e suas comorbidades são em última análise comorbidade do tabagismo. Podemos agora entender com clareza porque a cessação do tabagismo é uma das duas únicas terapêuticas que tem impacto na melhora da sobrevida dos portadores desta enfermidade. A abstenção do fumo diminui a SISC, com conseqüente redução de risco de morte por eventos cardiovasculares. A oxigenioterapia é a segunda arma terapêutica capaz de ampliar a expectativa de vida, pois reduz a morte súbita, relacionada principalmente a arritmia e insuficiência cérebro e cardiovascular ^(13,21,40).

A ocorrência de comorbidades aumenta: i) nos estágios mais graves da doença, ii) com os efeitos colaterais das medicações cronicamente utilizadas, e iii) estilo sedentário de vida.

As Principais Comorbidades Relacionadas à DPOC

- Doenças cardiovasculares;
- Câncer de pulmão;
- Doença muscular;
- Distúrbios Metabólicos (carboidratos, lipídios, proteínas, ósseo, insulina e outros hormônios anabólicos);
- Ativação Neurohormonal.

Relação entre DPOC e Doença Cardiovascular

Existem inúmeros estudos que demonstram o aumento de morte por eventos cardiovasculares em portadores de DPOC (referir aqui alguns). Um destes estudos acompanhou 4.284 pacientes que foram hospitalizados para tratamento de doenças coronarianas e observaram um índice de mortalidade de 21% nos portadores de DPOC versus 9% nos não portadores de DPOC ($p < 0,001$) ⁽⁷⁾.

Em outro estudo de coorte que incluiu 11.493 pacientes com DPOC, observou-se aproximadamente de duas a quatro vezes aumento de risco de morte num período de três anos de acompanhamento por eventos cardiovasculares (RR=2,07;IC 1.82-2.36), quando comparado com amostra semelhante sem DPOC. Especificamente pacientes com DPOC tem significativo auto risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (RR=2,07;IC=1.82-2.36), arritmia (RR=2.81) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (RR=1.51) ⁽⁹⁾. O *Lung Health Study* ⁽³⁾, demonstrou que causas cardiovasculares, foram responsáveis por 42% da primeira hospitalização e 44% da

segunda hospitalização nos portadores de DPOC leve. Outro estudo em pacientes com DPOC grave hospitalizados devido insuficiência respiratória aguda, as arritmias foram associadas com 70% dos casos fatais ⁽¹⁷⁾. Em estudo semelhante a mortalidade hospitalar foi 31% em pacientes com DPOC grave com arritmia comparada com 8% em pacientes sem arritmias ⁽¹⁵⁾. A inflamação crônica pode ser um dos mais importantes fatores de risco, para aterosclerose, doenças cardiovasculares e DPOC. O fumo em última análise, em indivíduos predispostos geneticamente, é o maior responsável por induzir a inflamação, e o estresse oxidativo, que participa ativamente na patogênese das doenças acima referidas.

Certas moléculas podem amplificar todo este processo inflamatório. A mais estudada destas moléculas é a PCR (proteína C reativa), considerada proteína da fase aguda, liberada pelo fígado em resposta as infecções ou estresse inflamatório, aumentando assim, a síntese de inúmeras citocinas, ativando o sistema complemento, ampliando a cascata inflamatória e favorecendo a disfunção endotelial. Outra proteína da fase aguda liberada pelo fígado é o fibrinogênio, considerado marcador de risco importante para eventos cardiovasculares ^(14,18). Do exposto, podemos entender porque durante as exacerbações na DPOC, aumentam de forma significativa, os riscos de infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares e trombóticos. Ratificando estas informações, o estudo de Smeeth et al. ⁽³²⁾ demonstra que na primeira semana de hospitalização por exacerbação infecciosa na DPOC, o RR para IAM foi de 4,95 e o RR para acidente vascular cerebral foi de 3,19 ⁽³⁵⁾.

Relação entre DPOC e Câncer de Pulmão

DPOC é um fator de risco independente para neoplasia pulmonar, aumentando entre duas a cinco vezes o risco de câncer, em relação aos fumantes sem DPOC. Outro fator digno de registro é a existência de uma relação direta, entre grau de disfunção pulmonar e aumento da incidência de neoplasia pulmonar. Estes achados foram demonstrados no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), estudo de 22 anos de acompanhamento, com 5.402 participantes ⁽¹⁰⁾.

Virchow desde 1860 já alertava para importância da inflamação crônica na patogênese dos tumores. Hoje temos exemplos clássicos: inflamação crônica intestinal e neoplasia de cólon; hepatite crônica e hepatocarcinoma; esôfago de Barrett e tumor de esôfago; pancreatite crônica e tumor de pâncreas entre outros ⁽³⁰⁾.

Várias citocinas implicadas na patogênese e na progressão da DPOC, com ênfase especial para interleucina IL-8 e fator nuclear de transcrição (NF-KB) tem demonstrado induzir mutação genética, reduzir a apoptose e aumentar a angiogênese; em suma estas citocinas tem ação oncogênica por mecanismos complexos que necessitam melhor compreensão ⁽²⁵⁾.

A redução do clearance mucociliar nos portadores de DPOC favorece primariamente as infecções pulmonares e tem sido implicado como um fator de risco adicional para câncer

pulmonar, pois impede também o clearance de carcinógenos ⁽³⁰⁾.

As principais causas de morte em DPOC serão demonstradas em vários estudos descritos na Tabela 1.

Doença Muscular e DPOC

- Sedentarismo
- Desnutrição
- Hipoxemia Tecidual
- Estresse Oxidativo

Os Mecanismos de Doença Muscular

1-Sedentarismo

A dispnéia inicialmente aos esforços limita progressivamente as atividades físicas destes pacientes, que passam a adotar um estilo de vida sedentário, gerando um ciclo vicioso, aumento do descondição físico e uma intolerância cada vez maior das atividades físicas, tendo como consequência uma progressiva atrofia muscular com grave repercussão na qualidade de vida.

2- Anormalidades nutricionais: desnutrição/inflamação

Vários estudos têm descrito a presença de anormalidades nutricionais em pacientes com DPOC. A mais óbvia expressão clínica desta anormalidade nutricional, é a inexplicada perda de peso que ocorre em 50% dos portadores de DPOC grave e 10 a 15% nos estágios leves e moderados da doença. As consequências desta perda de peso principalmente à custa de consumo da massa muscular têm sérias implicações na sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. Hoje utilizamos a perda de massa magra como sendo um importante marcador de risco para a mortalidade.

Embora seja de causas multifatoriais e com mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, podemos citar o desequilíbrio entre a baixa ingestão e elevado gasto calórico; a presença de citocinas pró inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas 1b (IL-1b), que podem causar anorexia e estimular a proteólise, através da ativação da enzima ubiquitina proteosoma, presente nos músculos esqueléticos periféricos. Estas citocinas particularmente o TNF tem sido também implicada no apoptose de células musculares, favorecendo a perda de massa muscular. Acredita-se que a inflamação crônica possa alterar o metabolismo da leptina em pacientes com DPOC. Este hormônio desempenha um importante papel na regulação da ingestão alimentar, gasto energético e peso corporal. (referências a estas citações e tópicos listados a seguir)

3- Hipoxemia tecidual

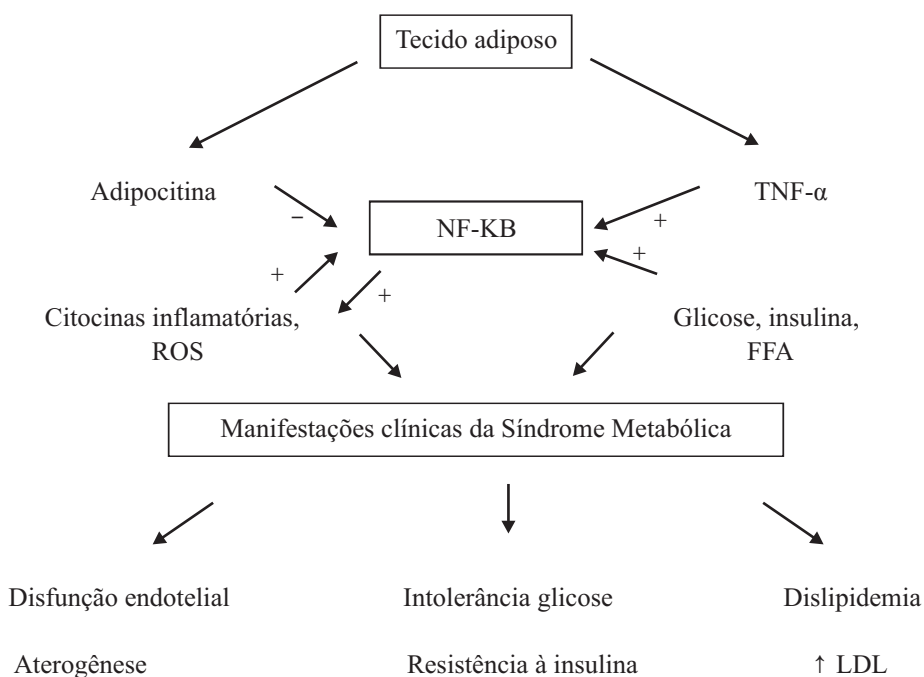
A hipoxemia tecidual desempenha importante papel na disfunção muscular: suprimindo a síntese protéica nas células musculares e levando a alterações estruturais das fibras musculares, por ativação da enzima mitocondrial citocromo oxidase, com consequente redução do desempenho muscular.

Tabela 1. Sumário de causas de mortalidade em pacientes com DPOC.

Autor	N	Idade Média	FEV ₁	Acomp. anos	N óbitos	Causa (N)%
Zielinski	215	66	0,72l	-	215	ICC ⁽³⁸⁾ Insf resp ⁽³⁸⁾ Embolia pul ⁽¹⁰⁾ Arritmia ⁽⁸⁾ Neo pul ⁽⁷⁾ Outra ⁽⁷⁾ IAM ⁽⁶⁾
Garcia –aymerich	340	69	36	1,1	98	Doença resp ⁽⁷⁴⁾ Neo pul ⁽⁵⁾ Outro neo ⁽²⁾ Cardíaco ⁽¹²⁾ Outras ⁽⁶⁾
Watrehouse	751	64	1,4L	2,8	103	Resp ⁽⁴⁹⁾ Cardíaca ⁽²²⁾ Neo pul ⁽¹¹⁾ Outro neo ⁽¹⁰⁾ Outra ⁽⁸⁾
Keisten	2727	50-60	-	8,5	973	Cardíaca ⁽³⁷⁾ Pulmonar ⁽²²⁾ Neo pul ⁽¹³⁾ Outro neo ⁽⁸⁾ Pulmonar ⁽⁴⁾ Outra ⁽¹⁶⁾
Vilkman	2237	67	-	-	1070	Cardíaca ⁽³⁷⁾ Pulmonar ⁽³⁰⁾ Neo pul ⁽¹²⁾ Outro neo ⁽⁸⁾ Outra ⁽¹³⁾
Anthonisen	5887	48	2,7L	5.0	149	Neo pul ⁽³⁸⁾ Cardíaca ⁽²⁵⁾ Outra ⁽³⁷⁾
Anthonisen	5887	48	2,7L	14.5	731	Cardíaca ⁽²²⁾ Neo pul ⁽³³⁾ Outro neo ⁽²¹⁾ Pulmonar ⁽⁸⁾ Outra ⁽¹⁶⁾
Celi	625	64-67	30%	2,3	162	Ins. Resp ⁽⁶¹⁾ IAM ⁽¹⁴⁾ Neo pul ⁽¹²⁾ Outra ⁽¹³⁾

Adaptado de : Anthonisen NR. ⁽³⁰⁾

Figura 1. Alterações metabólicas em pacientes com DPOC.



Estresse Oxidativo

Os mecanismos fisiopatológicos do estresse oxidativo indutor da disfunção muscular, agrava-se principalmente durante as exacerbações da doença, levando a fadiga muscular e favorecendo a proteólise. A elevação do estresse oxidativo merece atenção especial, porque o mais importante antioxidante intracelular, glutathione, encontra-se reduzido no músculo esquelético dos portadores de DPOC. Em conclusão, o desequilíbrio do sistema oxidante e antioxidante com predominância do primeiro, particularmente nas exacerbações, quando ocorre maior resposta inflamatória, compromete negativamente o desempenho muscular dos pacientes portadores de DPOC ^(1,2,5,24,33,37,39).

Alterações Metabólicas

As citocinas pró-inflamatórias desempenham papel fundamental nas manifestações pulmonares e sistêmicas nos portadores de DPOC. São também responsáveis pelas alterações metabólicas dos lipídeos, carboidratos, proteínas, insulina e outros hormônios anabólicos, principalmente nas formas mais graves da doença, predispondo às “Manifestações Clínicas da Síndrome Metabólica”, com disfunção endotelial, aterogênese, resistência à insulina e intolerância a glicose, elevação da LDL e dislipidemia ^(5,6,18,29). As alterações metabólicas na DPOC são apresentadas esquematicamente na Figura 1.

Agora ficam claras as razões do aumento do risco relativo para doenças já referidas, como doenças tromboticas, cardiovasculares e cérebro vasculares. Entendemos também, porque alguns estudos demonstram um RR 1.8 para diabetes tipo 2 em portadores de DPOC ⁽²⁶⁾.

O desequilíbrio em favor dos TNF ativador e fator de proteção adipocitina, levam a um aumento do fator nuclear de transcrição (NF-KB), com a liberação de citocinas, radicais livres de oxigênio (ROS) e aumento da tolerância a glicose, resistência a insulina e gordura livre de ácido (FFA), promovendo assim as manifestações da síndrome metabólica ⁽²⁹⁾.

Sabe-se a longo tempo que os portadores de DPOC têm uma maior prevalência de úlceras pépticas. Recentemente Roussos et al. ⁽²⁷⁾ demonstraram que o *Helicobacter pylori* estava presente em 77,8% dos portadores de DPOC em relação a 54% dos controles, principalmente nos fenótipos CagA, que acrescenta uma maior virulência à bactéria. Os autores sugerem ser esta bactéria com suas exotoxinas, é capazes de liberar uma série de citocinas, inclusive IL-1 e TNF- α , ampliando a habitual cascata inflamatória e sendo capaz de interferir não apenas no metabolismo dos carboidratos, mas também no metabolismo ósseo (osteoporose), protéico (caquexia, disfunção muscular), cerebral (depressão, ansiedade) e na síntese de hormônios anabólicos (disfunção muscular, diminuição da libido, osteoporose, diabete, anorexia) ⁽⁶⁾. Entretanto, ainda não existem estudos, demonstrando que a erradicação do *H. pylori* possa apresentar benefícios terapêuticos.

Ativação Neurohormonal

A importância da ativação neurohormonal na DPOC não é bem reconhecida e relativamente negligenciada. Stein et col ⁽³⁴⁾ foram os primeiros a interpretar frequência cardíaca aumentada (taquicardia) em pacientes com DPOC, como ativação simpática. Embora pouco compreendida, no momento, postula-se que hipoxemia, tabagismo, obesidade e uso de B₂ agonistas possam participar na ativação neurohormonal. Entretanto o mais provável é que haja estimulação neurohormonal do sistema nervoso central, mediado por citocinas pró-inflamatórias ⁽¹⁾.

A dosagem de norepinefrina foi duas vezes mais elevada em 11 portadores de DPOC grave (enfisema) quando comparada com controles, resultado semelhante na dosagem de norepinefrina observada em indivíduos com exacerbações de DPOC em relação à pacientes com exacerbações de asma ⁽²⁶⁾. Sabemos que a ativação neuro-hormonal é um fator de agravamento de varias manifestações sistêmicas da DPOC, sendo um fator de risco isolado para doença cardiovascular. Os cardiologistas, foram os pioneiros a observar que a redução da ativação neuro-hormonal com uso de baixas doses de betabloqueadores cardio-seletivos, melhorava a sobrevida e qualidade de vida nos portadores de ICC, fato impensável há 20 anos atrás ⁽²⁸⁾. Alguns estudos recentes têm observado também, que betabloqueadores cardio seletivos reduzem a incidência de arritmia grave, IAM, e morte súbita, principalmente nas exacerbações da DPOC. Não existem evidencias consistentes de que o uso de BB em asma e DPOC esteja indicado em todos os pacientes.

Importância da Terapêutica Multidisciplinar

A complexidade fisiopatológica da DPOC, com amplo envolvimento sistêmico, sinaliza para uma nova abordagem diagnóstica e terapêutica. Atualmente é importante que se discuta, de modo interdisciplinar, a assistência aos portadores da DPOC. A equipe de reabilitação composta de médico, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social e enfermeira, é de fundamental importância no controle das várias manifestações sistêmicas da DPOC.

Estas equipes devem estar muito bem entrosadas e cada componente do grupo motivado, e consciente em fazer o máximo, para alcançar o melhor rendimento do grupo interdisciplinar ^(36,41). Diretrizes atualizadas e programas de educação continuada em reabilitação pulmonar podem otimizar e amenizar muitas das manifestações sistêmicas da doença ⁽³⁸⁾.

Acreditamos que a reabilitação pulmonar bem estruturada, alcance ainda, melhores benefícios do que tem sido descrita na literatura. Entretanto, não deve ser indicada apenas nos estágios finais da doença como tem ocorrido, por falta de vagas nos raros centros disponíveis, e/ou desconhecimento da importância da terapêutica de reabilitação mais precoce.

A reabilitação pulmonar esta indicada em todos sintomáticos respiratórios, com função pulmonar reduzida, e limitação nas atividades físicas. Embora tenha duração de 6 a 8 semanas, os benefícios desta abordagem terapêutica podem

ser duradouros, pois, todos pacientes assim como os familiares, são informados em detalhes sobre a importância da mudança do estilo de vida, da aderência ao tratamento, e manutenção em casa dos princípios básicos da reabilitação; atividade física, cuidado nutricional e apoio emocional dos familiares ao paciente orientado pelo psicólogo. Embora esta conduta não reverta à disfunção pulmonar, melhora a qualidade de vida, tolerância ao esforço, e reduz as exacerbações e consultas hospitalares^(38,41).

Terapia Farmacológica

A abordagem terapêutica deve ser individualizada, de acordo com o nível de gravidade e suas comorbidades, norteada pelos consensos e diretrizes atuais.

Iremos comentar a abordagem alternativa atual, que vem sendo descrita em casos especiais.

Em pacientes com IMC abaixo de 16kg/m² e/ou P_{Imáx} abaixo de 60% do previsto, em particular naqueles pacientes que não conseguem, desmame da ventilação mecânica, deve ser considerado o uso de esteróides anabolizantes⁽¹⁰⁾, associados aos medicamentos apropriados.

Os betabloqueadores têm sido evitados nos portadores de doenças obstrutivas mesmo nos que apresentam cardiopatia isquêmica como comorbidade. Entretanto estudos recentes^(4,11) têm demonstrado o potencial benéfico dos betabloqueadores seletivos, como uma nova arma terapêutica em pacientes com DPOC, portadores de arritmias, cardiopatias isquêmicas, particularmente durante exacerbações da doença, reduzindo a mortalidade cardiovascular. As estatinas por sua ação antiinflamatória, antioxidante e antitrombótica podem ser outra esperança em melhorar a sobrevivência destes pacientes⁽²¹⁾. Aguardamos ansiosos os estudos com antiinflamatórios neutrofílicos, tais como: inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE-4), cilomilast e roflumilaste em fase de estudo III. Antioxidantes mais potentes como os compostos mais estáveis da glutathione, análogos da superóxido dismutase e fármacos baseados em selênio, estão em fase de estudo para uso clínico. Outros fármacos que possam bloquear a cascata inflamatória como os antileucotrienos B₄, antagonistas dos receptores ou anticorpos bloqueadores da IL-8 e anticorpos TNF humanizados monoclonais. Estudos preliminares com estes fármacos, contudo, não têm sido muito animadores.

Embora este artigo sirva como um alerta, as limitações do estudo, aliado ao fato que seus resultados, vão de encontro a outros estudos e consensos que atestam que o broncodilatadores mais seguro nos cardiopatas e idosos, são os anticolinérgicos (Ipatrópio e Tiotrópio), motivou a não inclusão deste artigo no nosso trabalho.

Conclusão

Os elevados índices de morbidade e mortalidade, aliados a complexidade diagnóstica e limitação terapêutica das manifestações pulmonares e sistêmicas na DPOC, justificam um esforço cada vez maior nas medidas de prevenção, ou seja, controle rigoroso do principal fator de risco, o tabagismo.

Em resumo, se conseguirmos diagnóstico e tratamento precoce do envolvimento pulmonar e das comorbidades, otimizando as terapêuticas disponíveis, aumentaremos nossas chances em vencer algumas batalhas, nesta guerra, contra este grave problema de saúde pública, chamada DPOC. Aguardamos para um futuro próximo uma terapêutica direcionada ao tipo predominante de inflamação (neutrófilico, eosinofílico ou misto) e também a farmacogenética. Estas informações poderão ajudar o médico a ajustar a dose do medicamento de modo a evitar efeitos adversos graves ou, quando for o caso, optar por outra estratégia terapêutica mais efetiva e que ofereça menos riscos. Em suma, uma terapêutica individualizada para nossos pacientes, atenuando os dois atuais graves problemas, iatrogenia e gastos desnecessários.

Referências

1. Andreas E, Anker DA, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral Activation as a link to systemic manifestations of Chronic Lung Disease. *Chest* 2005;128:3618-3624.
2. Agusti AC. Systemic effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367-370.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung health Study. *JAMA* 1994; 271:1497-1505.
4. Au DH. Use of B blockers in patients with CPOD. *Thorax* 2008; 63:296-297.
5. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2003, 21:347-360.
6. Balasubramanian VP and Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:106-112.
7. Berger JS, Sanborn TA, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with chronic coronary heart disease percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94:649-651.
8. Consenso Brasileiro sobre DPOC, 2006, atualização do II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol* 2004;suplemento 5.
9. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006, 16:63-70.
10. Dourado VZ, Tanni SE, Vale AS, Faganello MM, Sanches FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2006;32:161-171.
11. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of B blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of CPOD. *Thorax* 2008;63:301-305.
12. Editorial – Beyond the lungs – a new view of CPOD. *Lancet* 2007;379:713.
13. Fabbri LM and Robe K. From CPOD to Chronic Systemic Inflammatory Syndrome? *Lancet* 2007;370:797-799.
14. Groenewegen KH, Postna DS, Hop WCJ, Wielders PLM, Schlossner NJJ, Wouters EFM, for the COSMIC Study Group. Increased Systemic Inflammation is a Risk Factor for COPD Exacerbations. *Chest* 2008;133:350-357.
15. Gulsvik A, Hansteen V, Sivertsen E. Cardiac arrhythmias in patients with serious pulmonary diseases. *Scand J Respir Dis* 1978; 59:154-159.
16. Hofford JM, Milakolisky L, Vogel WH. The nutritional status in advanced emphysema associated with chronic bronchitis: a study of amino acid and catecholamine level. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141:902-908.

17. Hudson LD, Kurt TL, Petty TI, Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1973; 63:661-665.
18. Hunninghake DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:44-49.
19. Jones PW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2006;27:822-832.
20. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic Inflammation in Patients with CPOD and Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006;130:326-333.
21. Kaddissi JI, Yonuis WG, Chleir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasewitz GT. The Use of Statins and Lung Function in Current and Former Smokers. *Chest* 2007;132:1764-1771.
22. Lapperre TS, Willens LNA, Timens W, Rabe KF, Hiemstra PS, Postma DS, Sterk PJ and the GLUCOLD Study Group. Small Airways Dysfunction and Neutrophilic Inflammation in Bronchial Biopsies and BAL in COPD. *Chest* 2007;131:53-59.
23. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United State: data from the First national health and nutrition examination survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-1480.
24. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorax Soc* 2006, 2:50-60.
25. O'Brien KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:473-483.
26. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Mason JE, Colditz GA, Peizer FE, Barr RG, Camargo CA Jr. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27:2478-2484.
27. Roussos A, Philippou N, Krietsipi V, Anastasakou E, Alepopoulou D, Koursarakos P, Iliopoulos L, Gourgoulialis K. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med* 2005; 99:279-284.
28. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of B-Agonists in Patients with Asthma and COPD. *Chest* 2004; 125:2304-2321.
29. Sevenoaks MJ and Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respiratory Research* 2006; 7:70.
30. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB and Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Resp J* 2006;28:1245-1257.
31. Sin DD, Man SF. Biomarkers in CPOD: Are We There yet? *Chest*;133:1296- 1298.
32. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-2618.
33. Solomon AM; Bouloux PMG. Modifying muscle mass – the endocrine perspective. *Journal of Endocrinology* 2006;191:349-360.
34. Stein PK, Nelson P, Rottman JN. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alfa1 antitrypsina deficiency. *Chest* 1998;113:327-333.
35. Stocley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-1645.
36. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, Tamaki S, Fukuoka A, Komeda K, Kimura H. Elevated Circulating Plasma Adoponectin in Underweight patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 135-140.
37. Villaça DS; Lerario MC, Dal Corso S, Neder JA. Novas terapias ergogênicas no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2005;32:66-74.
38. Witt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Int Med* 2007;147: 639-653.
39. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic Effects in COPD. *Chest* 2002;121:127S-130S.
40. Yanbaeva DC, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking. *Chest* 2007;131:1557-1566.
41. ZuWallack R, Hedges H. Primary care of the patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 121;25S-32S.