

## FARMACOTERAPIA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

### Metas da Terapia

As metas da farmacoterapia na DPOC são:

- Provocar a broncodilatação.
- Diminuir a reação inflamatória.
- Ajudar á expectoração.

O êxito desta terapia depende de quão cuidadoso se haja preparado o programa para cada indivíduo, tendo em atenção o severa que é a doença, e a resposta específica ás medicações, assim como também a tolerância de cada paciente á medicação. Uma participação dinâmica entre o médico e o paciente é de uma importância crucial. Devido a que há muitos tipos de medicamentos usados na DPOC, os pacientes deverão ter conhecimento básico de como funciona cada medicina e devem aprender como cuidar da sua saúde dependendo dos sintomas, e da frequência da severidade dos mesmos.

Os broncodilatadores continuam sendo o pilar essencial na farmacoterapia da DPOC. As três classes de broncodilatadores que se usam são:

- Anticolinérgicos (ipratropium bromide).
- Agonistas beta-2 (albuterol).
- Metilxantinas (teofilina).
- Os agonistas beta-2 produzem menos broncodilatação na DPOC do que na asma.

A forma mais popular de terapia por broncodilatador é através do inalador de mão. O inalador de mão permite a distribuição direta da medicação dentro dos pulmões minimizando os seus efeitos secundários. Para pacientes que tiveram dificuldade para coordenar os movimentos necessários para inalar broncodilatadores desta forma, encontraram-se outras rotas e sistemas como são o nebulizador de bomba de motor ou agregar uma câmara de espaço morto (spacer) ao nebulizador de mão. As principais diferenças no tratamento para a asma e a DPOC são:

- Em pacientes com a DPOC as mudanças espirométricas são insignificantes apesar de as mudanças sintomáticas são patentes com os agonistas beta-2.
- Em pacientes com a DPOC, devido a que eles geralmente são de idade avançada são menos tolerantes aos efeitos secundários das drogas simpático-miméticas.

Até agora não foi provado que o uso prematuro de farmacoterapia influi ou altera o progresso da doença.

### TERAPIA BRONCODILATADORA

Nos últimos 20 anos a inalação de agonistas beta-2 foi usada com grande frequência em pacientes com a DPOC. Esta terapia de broncodilatadores muito efetiva em pacientes com a DPOC e com doença hiperreactiva das vias aéreas e a sua forma de início rápido, faz-la muito útil quando se aplica a pacientes com exacerbações agudas. Uma das razões para usar agonistas beta-2 na DPOC é que quase todos os pacientes temem um componente reversível na obstrução das suas vias respiratórias. Isto se reflexa num aumento no valor do volume espiratório forçado no primeiro segundo depois que se usa um broncodilatador inalado. Um estudo amostrou que em 985 pacientes com a DPOC nos quais a asma era um critério de exclusão, havia uma média de incremento do 15% sobre o valor inicial do volume espiratório forçado no primeiro segundo em términos de resposta á inalação dum agonista beta-2. Isto correspondía a um incremento de aproximadamente 5% na predição do seu valor normal.

Apesar destes encontros, os anticolinérgicos de tipo quaternários parecem ser muito eficientes no tratamento da DPOC. Os seguintes são inconvenientes do tratamento por agonista beta-2.

- Devido ao seu mecanismo agonista beta-2 e seu pontencial de causar efeitos secundários cardíacos, o uso desta medicação pode estar limitado em pacientes de idade muito avançada com a DPOC.

- O uso regular de agonista beta-2 contribui á hiperreatividade das vias respiratórias embora não esteja claro se isso está relacionado com o tratamento pelo aerosol ou pela inflamação existente nas vias respiratórias.

## AGONISTAS BETA-2

A Sociedade Americana do Tórax faz as seguintes recomendações para o uso d agonistas beta-2 na DPOC.

- Usar nebulizador de mão com broncodilatadores beta-2 para sintomas intermitentes, é dizer, que sómente quando o paciente o necessita.
- Usar um máximo de três a quatro tratamentos por dia ou como profilaxia antes de fazer exercício.
- Usar uma câmara de espaço morto (spacer) se é necessário para melhorar a distribuição do aerosol e reduzir os efeitos secundários.

Medicações como o albuterol oral podem usar-se, mas se necessita mais investigação para comprovar a sua eficácia.

Os novos aerosóis de longa ação como o salmeterol parecem ser efetivos em evitar o broncoespasmo noturno, mas se necessita mais investigação para poder determinar com mais precisão o seu valor no manejo da terapêutica da DPOC.

Um pormenor importante a ter em conta com os agonistas beta-2 é a possibilidade de que os pacientes podem abusar deles. Devido ao seu rápido mecanismo de ação, os pacientes com dispneia tendem a usar-los com muita frequência. Entretanto, os agonistas beta-2 podem causar arritmias e a dose destes broncodilatadores tem que ser usada com muito cuidado em pacientes com doença cardíaca. Entretanto, com doses regulares, as complicações cardíacas são pouco frequentes.

## AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Na DPOC certos estudos sugerem que os anticolinérgicos prduzem maior melhoria na limitação do fluxo aéreo e na hiperinflação quando se compara com os agonistas do beta-2 e com menos efeitos secundários. Pode ser que isto seja devido a que um incremento da atividade colinérgica no tom do músculo de fibra lisa das vias respiratórias em pacientes que tenham a DPOC estável, ou devido a uma diminuição da resposta adrenérgica nestes pacientes por falta de mediadores que modulem o tom da fibra muscular lisa.

De fato, os antiolinérgicos temem a vantagem de terem muito poucos efeitos secundários; muita pouca medicação se absorve através da mucosa das vias respiratórias e a inalação da medicação praticamente não tem efeitos sistêmicos daninhos. Em geral, os efeitos secundários costumam ser locais: sequeidão da boca com gosto metálico (na minoria dos pacientes). De forma contrária ao que sucede com os efeitos cardíacos dos agonistas beta-2, oito inalações de ipratropium bromide (o que é quatro vezes maior do que a dose terapêutica recomendada) não produz mudanças no débito cardíaco.

A Sociedade Americana do Tórax faz as seguintes recomendações para o uso de anticolinérgicos na DPOC:

- Usar o ipratropium bromide via nebulizador de mão regularmente em pacientes que temem sintomas diários. O ipratropium bromide começa a funcionar mais lento que os agonistas beta-2, mas a sua ação é mais prolongada e portanto parece ser que são mais eficazes quando se usa de forma contínua, e não quando se necessite.
- A dose apropriada é de duas a quatro inalações, três ou quatro vezes ao dia. Entretanto, há pacientes que requerem e toleram doses maiores, como por exemplo, de seis a oito inalações, três vezes ao dia.

Datos publicados recentemente indicam qua a administração de soluções de ipratropium bromide pelo nebulizador de bomba em pacientes com a DPOC produzem uma broncodilatação mais prolongada que naqueles pacientes que usam o nebulizador de mão. Isto faz que se possa oferecer ao paciente outra forma de administrar esta medicação.

## TERAPIA COMBINADA

Depois de ver-se que se pode produzir uma broncodilatação maior em muitos pacientes com a DPOC usando a combinação dum agonista beta-2 e um anticolinérgico, por exemplo, ipratropium bromide e albuterol inalados em forma de aerosol. Num estudo de 534 pacientes em grupos paralelos e seguidos por 12 semanas, comprovou-se que havia uma melhoria notável no fluxo d'ar (mais de 15% de melhoria no volume espiratório forçado no primeiro segundo) em cerca de 80% destes pacientes usando uma combinação de ipratropium bromide com albuterol num nebulizador de mão. Um estudo do grupo Combivent também amostrou que se produzia uma melhor resposta broncodilatadora (de 20% a 40% de maior broncodilatação) em pessoas com a DPOC dando-se-lhes o tratamento separado de qualquer destes dois agentes farmacológicos. A terapia de combinação estava também associada com menor incidência de reações secundárias às drogas.

De acordo com a Sociedade Americana do Tórax, a combinação de albuterol com ipratropium bromide usadas no mesmo nebulizador de mão pode usar-se para ajudar a fazer mais simples e mais fácil a terapia, e portanto, ajudar a que o paciente a use com mais eficácia. Ainda não há uma evidência contundente que sugira que o uso regular dum anticolinérgico sozinho ou combinado com um agonista beta-2 piore os resultados da espirometria, aumente as exacerbações, ou contribua á morte prematura da DPOC.

A diferença nos mecanismos de ação dos anticolinérgicos e os agonistas beta-2 talvez sejam a causa de que haja maior broncodilatação quando estas duas medicações se usam em combinação. Enquanto que os anticolinérgicos causam broncodilatação pela via do parasimpático, os agonistas beta-2 estimulam o sistema simpático. Há também evidências que os agentes anticolinérgicos produzem broncodilatação, principalmente nas vias respiratórias centrais, onde há muitos receptores colinérgicos. Os nervos colinérgicos e seus receptores não estão abundantemente distribuídos nas vias respiratórias periféricas. Entretanto, os agentes beta-adrenérgicos atuam em ambos grupos de vias aéreas respiratórias, as centrais e as periféricas em pacientes com a DPOC.

## TEOFILINA

Pelos últimos 50 anos a metilxantina era a primeira linha de terapia no manejo da obstrução de fluxo aéreo devido á asma e a DPOC. A teofilina de longa ação foi e ainda é uma arma terapêutica favorita no manejo de pacientes com a DPOC e com asma, sobretudo aqueles que sofrem broncoespasmo noturno (Tabela 1). Recentemente, entretanto, o potencial para desenvolver a toxicidade fez que a teofilina não seja tão popular. Enquanto que os efeitos secundários da teofilina são relativamente menores (náuseas, tremor, dor de cabeça, ansiedade, insônia, e mal-estares epigástricas), algumas delas podem ser sérias e o paciente pode ter convulsões ou arritmias cardíacas. Embora a ocorrência de convulsões está relacionada de forma íntima com níveis altos da medicação no sangue, não há uma correlação exata entre o nível sanguíneo e o começo da atividade convulsiva. A mortalidade devida a convulsões reportou-se em alguns estudos no nível de 50%. A teofilina também pode ocasionar taquicardia sinusal e arritmia de tipo supraventricular e ventricular. Nestes casos também os níveis de teofilina não podem indicar quando vai acontecer a arritmia cardíaca.

O risco de desenvolver toxicidade aumenta diretamente com a idade do paciente e com a presença de doença hepática ou falho cardíaco. Outro problema que sucede com a teofilina é que está associada com interações farmacológicas com outras drogas. Exemplo desta interação são as que ocorrem com os antibióticos do tipo quinilonas, como é o norfloxacin e o ciprofloxacina. Ademais, os bloqueadores de calcio podem infuir de grande maneira no metabolismo da teofilina.

Tabela 1

## FATORES QUE PODEM INFLUIR A DOSE DE TEOFILINA

	Se requerem doses maiores de Teofilina quando existe*	Se requerem doses menores quando existe
Mudanças maiores (26-50%)	Fumar cigarros	Insuficiência hepática
	Dilantina	Falho cardíaco
	Rifamoine	Cor pulmonale
	Isoproterenol	Pneumonia viral
	Fendbarbital	Cimentidina
	Carbamezapina	Mexiletina
	Aminoglutetamida	Ciproflaxina e similares
		Alopurinol
		Eritromicina
		Vacinação para resfriado
		Propanolol
		Pildora anticoncepcional
Mudanças menores (10-25%)	Dietas baixas em carboidratos, altas em proteínas	Verapamil
	Comidas na brasa	Nifedipina
	Isoniazida	Tetraciclina
	Ketoconazol	Hidrocortisona
		Hidróxido de alumínio
		Hidróxido de magnésio
		Tiabendazol

\*Quando a dose se aumenta, devem usar-se como guia os níveis sanguíneos.

Os dados que confirmam estas mudanças não foram totalmente comprovadas.

Entretanto, a teofilina é um broncodilatador poderoso quando se usa nos pacientes com a DPOC. Não foi demonstrado se o uso seguido da medicação, tem ou não um efeito progressivo ou negativo no curso da DPOC. A teofilina também pode ser usada em pacientes que têm tendência ou dificuldade para usar a terapia por aerosol de forma regular. As teofilinas de longa ação podem ser efetivas para reduzir os sintomas noturnos. Entretanto, devido aos problemas expostos anteriormente, deve-se ser muito cuidadoso na dosificação, especialmente na presença da doença cardíaca ou hepática, devido a que estas alteram o metabolismo da teofilina. Se o paciente está tomando outras medicações, também pode haver uma interação terapêutica.

A Sociedade Americana do Tórax recomenda que a teofilina seja usada em casos severos da DPOC. Esta medicação também melhora a função dos músculos respiratórios, estimula os centros respiratórios, e parece ser que tem um efeito geral nas atividades diárias dos pacientes. Ademais os pacientes com a DPOC que têm doença cardíaca podem-se beneficiar do uso da teofilina, já que esta melhora o débito cardíaco, reduz a resistência da artéria pulmonar e melhora a perfusão do músculo cardíaco isquêmico.

Um estudo recente demonstrou que agregando teofilina á combinação de albuterol e de ipratropium bromide obtém-se um melhor efeito terapêutico em pacientes com a DPOC estável. Neste estudo os três regimes das medicações foram usados por separado, produzindo uma broncodilatação significativa quando se comparava com um placebo. Entretanto, a combinação de teofilina por via oral, com níveis mantidos entre 12 mg/L e 18 mg/L, e albuterol, usando duas inalações, era superior que quando se usava sómente ipratropium bromide. Os autores deste trabalho chegaram á conclusão que o uso de terapia combinada a doses baixas em pacientes com a DPOC, alcançam um máximo de broncodilatação com um mínimo de efeitos secundários adversos.

## TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA

Embora os pacientes com asma, encontrem benefícios terapêuticos evidentes com as drogas anti-inflamatórias, o mesmo não acontece nos casos de pacientes com a DPOC. O cromolyn e o nedocromil não se estabeleceram ainda como agentes terapêuticos úteis na DPOC enquanto que sim foi provado que são muito efetivos em pacientes que temem alergia do tracto respiratório. O papel dos corticosteroides também não está muito claro. Embora alguns pacientes com a DPOC melhoram baixo este tratamento, os diferentes estudos que se fizeram não concordam e são bastante controversos.

Ademais, da diferença dos pacientes asmáticos, não se demonstrou que os corticosteroides lhe rendam ao paciente com a DPOC nenhum tipo de proteção quando eles estão usando terapia broncodilatadora. Também não se demonstrou que haja benefício agregando-se esteroides inalados a estes pacientes quando eles já estão baixo tratamento com broncodilatadores do tipo ipratromium bromide ou dos agonistas beta-2.

A maioria das investigações nesta área só amostam que um grupo pequeno de pacientes com a DPOC melhoram-se com terapia de corticosteroides a longo prazo. Devido que só um pequeno número de pacientes se melhora, unido ao perigo dos efeitos secundários adversos desta medicação, os pacientes que se escolham para terapia por corticosteroides devem ser cuidadosamente selecionados baixo um critério objetivo riguroso, e só depois que outras formas de terapia não hajam sido exitosas. O uso de corticosteroides inalados foi recomendado devido ao fato que temem menos efeitos secundários que os corticosteroides orais. Se os pacientes recebem corticosteroides a longo prazo, deverão tomar suplementos de calcio para protegerem-se contra a osteoporose. Alguns pacientes que temem a DPOC com exacerbações necessitam cursos intermitentes de corticosteroides orais. Neste caso é importante usar fórmulas de terapia decrementais e descontinuar os corticosteroides como tão depressa seja possível, para evitar as complicações como são as lesões dermatológicas, as cataratas, os diabétes, a osteoporose, a úlcera péptica, e as infecções secundárias. Entretanto, estes riscos estão associados com as doses usuais de corticosteroides inalados, embora em ocasiões se veja a presença de infecções micóticas orais quando o curso é prolongado.

## PONTOS ESSENCIAIS DA TERAPÊUTICA DA DPOC

A medicação de eleição para começar o tratamento são os broncodilatadores inalados. Eles induzem a uma melhoria sintomática imediata, diminuindo a obstrução das vias respiratórias.

Deve observar-se como guia ao tratamento da doença, a severidade desta. A terapia com o inalador de mão é o método de eleição devido á sua baixa incidência em efeitos secundários e ao fato de que é mais ecomómico.

O anticolinérgico ipratropium bromide é um broncodilatador de primeira linha devido á sua grande potência broncodilatadora em pacientes com a DPOC e a sua baixa incidência em efeitos secundários adversos quando se compara, como por exemplo, com os inaladores agonistas beta-2. Um alto nível de dosificação do ipratropium bromide vai conllevar a uma ação mais prolongada da broncodilatação, sem efeitos secundários, e sem diminuição na resposta do paciente quando se usa terapia a longo prazo.

Á medida que a doença progressa, pode-se agregar a inalação de un agonista beta-2 como o albuterol á terapia de ipratropium bromide. Um novo inalador de mão combinando as duas medicações parece ser muito efetivo para que o paciente use a medicação tal como a prescreve o seu médico. Alguns autores preferem não usar sómente albuterol, devido aos efeitos secundários pelo uso prolongado do mesmo.

Se os pacientes não respondem á combinação da terapia por aerosol, recomendamos algumas das seguintes opções:

- Mudar a combinação do ipratropium bromide e o albuterol em formas de soluções nebulizadas por nebulizadores de bomba. Isto melhora a broncodilatação já que doses mais altas das medicações podem ser administradas ao paciente melhor do que resulta o usar o nebulizador de mão. As doses altas de ipratropium bromide também induzem um efeito terapêutico mais prolongado. As duas soluções misturam-se sem dificuldade e é mais fácil administrar-las ao paciente devido a que necessitam muito menos coordenação e manipulação por parte do paciente
- Agregar uma teofilina á terapia de longa ação com broncodilatadores inalados. Alguns pacientes se sentem mais cómodos utilizando esta terapia do que a dos nebulizadores. A teofilina também pode ser agregada á combinação de nebulizadores, mas estes regímes terapêuticos requerem uma dosificação cuidadosa dos níveis sanguíneos de teofilina, já que muitos pacientes podem ter efeitos secundários embora os níveis de teofilina estejam dentro dos níveis considerados terapêuticos.
- Considerar o uso de corticosteroides em pacientes com a DPOC que demonstraram ter um componente inflamatório na sua doença. É preciso avaliar com muito cuidado o uso dos corticosteroides, e se há uma resposta positiva, levar a dose aos níveis mais baixos possíveis para evitar efeitos secundários adversos. Para aqueles pacientes que tenham problemas em usar os aerosóis, o uso de corticosteroides orais é outra alternativa terapêutica

#### MEDICAÇÕES QUE AFECTAM O ESPUTO (FLEUMA)

A produção excessiva de esputo pode ser um problema para muitos pacientes com a DPOC. Foram usadas uma série de agentes terapêuticos e distintas metodologías, mas até agora nenhuma tem sido totalmente satisfatória.

É de pensar que com uma hidratação adequada, o paciente desgarra o esputo com mais facilidade, embora isto não está completamente comprovado.

Derivados orgânicos de iodo foram usados como agentes que ajudam na propulsão do esputo para o manejo da bronquite crônica. Entretanto, foram descontinuados o FDA (Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos).

Derivados da acetylcisteína foram muito populares em Europa pelos seus efeitos antioxidantes e pelas suas propriedades na dissolução do esputo para ajudar a propulsão do mesmo.

Novas medicações produzidas pela engenharia genética, como o DNase, usou-se com êxito na fibrose quística de pulmão. Entretanto, esta medicação é muito custosa e o seu papel na DPOC ainda não foi investigado.

Os antibióticos demonstraram ser efetivos no tratamento da DPOC no caso de haver evidências de infecção, como é a febre, a leucocitose, ou mudanças no aspecto do esputo, assim como mudanças na radiografia dos pulmões. Os pacientes que costumam ter recorrência das suas infecções, sobretudo na época de inverno, podem necessitar cursos mais prolongados de antibióticos, e em ocasiões receber-los em forma continuada.

Se o esputo tem signos de infecção aguda, a terapia com antibióticos está justificada. Devido a que o cultivo de esputo é muito custoso, usualmente a decisão de tratar ao paciente faz-se de forma clínica. O mais frequente é que os agentes causadores sejam *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ou a *Moraxella catarrhalis*. Antibiótico que se usaram no passado, como a tetraciclina, a doxiciclina, a amoxicilina, a eritromicina, o trimethoprim-sulfamethoxazole, e o cefaclor são provavelmente tão efetivos como os últimos antibióticos aparecidos no mercado.

#### OUTROS AGENTES FARMACOLÓGICOS

Outros agentes farmacológicos que se usaram na terapia da DPOC incluem:

A terapia de substituição/substitutiva da proteína alfa-1 antitripsina está indicada só em pacientes com DPOC causada pela Deficiência de Alfa-1 Antitripsina. Esta terapia não está indicada na forma corrente da DPOC.

Os estimulantes dos centros respiratórios não se usam atualmente nos Estados Unidos.

Vários agentes farmacológicos com ação no sistema nervoso central, como são os antidepressivos tricíclicos e os inibidores mais novos da serotonina podem ser de ajuda para pacientes de idade avançada que têm DPOC e que sofrem de depressão, ansiedade, insônia ou dores. Entretanto, os pacientes devem ser advertidos da possibilidade de que a medicação também tenha um efeito deprimente na integração da função dos centros respiratórios. Por exemplo, as benzodiazapinas não afetam de forma intensa a respiração em casos leves ou moderados de DPOC, mas podem suprimir o ritmo respiratório no caso de doença severa, especialmente durante o sono. Alguns dos hipnóticos que se usam para a insônia incluem os **antihistamínicos** com ação sedativa e o hidrato de cloral; alguns antidepressivos também podem melhorar o sono. Quando se necessita um tranquilizante de maior ação, por exemplo em casos de agitação em psicóticos, o haloperidol é uma droga de eleição porque se provou que não deprime os centros respiratórios.

A terapia cardiovascular às vezes é necessária em pacientes com a DPOC severa e com cor pulmonale. Dentro do arsenal farmacológico disponível nesta situação se incluem os diuréticos, os inibidores da enzima que converte as angiotensinas e os bloqueadores dos canais para o cálcio. A digital também está indicada, embora deve ser usada com muito cuidado: Os bloqueadores adrenérgicos beta-2 estão contraindicados. Todos estes agentes devem usar-se com grande cuidado para evitar o desbalance electrolítico, a desidratação, a hipotensão, as arritmias e a isquemia miocárdica. Dado que quase todos estes pacientes são de idade avançada ou não metabolizam bem as medicações. Se eles ocorrem, o regime de medicações deve ser modificado imediatamente.

- Vacinações contra o pneumococo e a influenza foram recomendadas para prevenir infecções, assim como as complicações destas doenças no tracto respiratório. Embora as vacinas que podem ser adquiridas neste momento não são totalmente efetivas, há evidência que os pacientes com a DPOC se beneficiam quando são vacinados.

---

\* **Doença pulmonar obstrutiva crônica**, publicado por Pegasus Healthcare International em associação com o Colégio Interamericano de Médicos e Cirurgiões, 1999.