

**Artigo original**

## **Exacerbação da DPOC** Exacerbations of COPD

*Alexandre P. Cardoso<sup>1,2</sup>*

### **RESUMO**

Realizamos uma revisão dos aspectos mais relevantes da exacerbação da DPOC com vistas a capacitar o leitor das condutas mais apropriadas ao seu manuseio e às repercussões de longo prazo desses episódios.

O reconhecimento recente de que as exacerbações, além dos efeitos imediatos, são marcadores de prognóstico para a mortalidade e a morbidade modifica o enfoque do tratamento. É relevante também o reconhecimento de fenótipos que mais frequentemente agudizam, mesmo nas fases iniciais.

Em consequência, a abordagem terapêutica deve ultrapassar o período crítico e sinalizar para condutas a serem adotadas durante a fase de estabilidade da doença.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/quimioterapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade; Progressão da doença.

### **ABSTRACT**

Here, we review the most relevant aspects of exacerbations of COPD to provide the reader with an understanding of the long-term impact of these episodes, as well as of the best practices in their management.

The recent recognition of the fact that, beyond their immediate effects, COPD exacerbations are prognostic factors for morbidity and mortality, has changed the focus of treatment. The identification of COPD phenotypes in which exacerbations occur more often, even in the early stages, is also relevant to the discussion.

The therapeutic approach to exacerbations of COPD should encompass more than the critical period, during which physicians and clinicians should look for signs to guide the strategies employed in the intervals between exacerbations.

**Keywords:** Pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/mortality; Disease progression.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Alexandre Pinto Cardoso. Avenida Visconde de Albuquerque, 184/401, Leblon, CEP: 22400-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 3495-3512, fax: 55 21 2239-6099. E-mail: pneumoalex@globo.com.

## INTRUDUÇÃO

A história natural da DPOC caracteriza-se por exacerbações recorrentes, que se manifestam como alterações da situação clínica habitual do paciente, com um aumento dos sintomas respiratórios. Existem dados disponíveis na América Latina que dão conta de que esse grupo de pacientes procura com muita frequência emergências e/ou consultas de urgência (1).

Está consolidado o conceito de que aqueles pacientes que sofrem mais de duas agudizações por ano apresentam deterioração mais rápida de sua função respiratória. É um desdobramento esperado, já que se trata de uma patologia inflamatória ligada principalmente aos neutrófilos, mastócitos e, nos episódios críticos, também aos eosinófilos. Estão envolvidos também outros marcadores de inflamação, como TNF- $\alpha$ , N'-formil-quinurina, beta-integrinas e metaloproteases, cuja expressão aumenta durante a exacerbação (2).

Esses episódios repetidos têm também um impacto negativo na sobrevida, como foi demonstrado por um grupo de autores (3).

## DEFINIÇÃO DE EXACERBAÇÃO

As exacerbações nem sempre são facilmente caracterizáveis. O documento da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2009 (4) assim a define: "Um evento no curso natural da doença, de caráter agudo, caracterizado por mudanças nos sintomas habituais do paciente: dispneia, tosse ou expectoração, além das variações normais do dia a dia, resultando na necessidade de se alterar a medicação habitual". As exacerbações podem ser leves, moderadas ou graves.

Estudos mais recentes procuram identificar uma relação da depressão com a exacerbação (5,6).

Sintomas noturnos também têm sido associados à piora da qualidade de vida e a exacerbações. A síndrome de sobreposição contribui para isso (7).

## PROFILAXIA

Existem evidências de que a melhor maneira de se evitar exacerbações é seguir corretamente as orientações e prescrições médicas. Quanto mais avançada é a doença, maior é a chance de exacerbações.

Os resultados de um estudo mostraram que todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao uso de placebo na redução do risco de exacerbações moderadas e graves, isto é, que requerem esteroides sistêmicos (8).

Os resultados de outro estudo indicaram que o uso de tiotrópio foi associado à redução no número médio de exacerbações em 14% ( $p < 0,001$ ) (9). Naquele mesmo estudo, as exacerbações que levaram a internações foram pouco frequentes e não diferiram significativamente entre os dois grupos de estudo. Foram incluídos 5.993 pacientes naquele estudo; 2.987 no grupo utilizando tiotrópio e 3.006 no grupo placebo.

Um estudo interessante incluiu 449 pacientes

com DPOC moderada a grave para determinar se a combinação de tiotrópio com salmeterol ou fluticasona e salmeterol melhoraria os resultados clínicos nesses pacientes em comparação com o uso de tiotrópio isolado (10). Os resultados do estudo demonstraram que a proporção de doentes no grupo com uso de tiotrópio mais placebo (62,8%) que sofreram uma exacerbação não diferiu do grupo com uso de tiotrópio mais salmeterol (64,8%) ou naquele com o uso de tiotrópio mais fluticasona e salmeterol (60,0%). Todos protegem de forma semelhante (10).

Uma nova droga recém lançada no mercado (roflumilaste) parece reduzir as taxas de exacerbações em fenótipos específicos de DPOC. Em uma análise post hoc de dados obtidos a partir de estudos de 12 meses de duração, o roflumilaste reduziu significativamente a taxa de exacerbação média (por paciente por ano) em todos os grupos de pacientes (11). No entanto, os efeitos da roflumilaste foram maiores em pacientes com mais de duas exacerbações no ano anterior (1,51 vs. 1,95 nos grupos roflumilaste e placebo), com uma diferença de -22,3% (11).

As vacinações contra a gripe sazonal e antipneumococos protegem, em graus diferentes, contra a exacerbação infecciosa.

Os programas de reabilitação também são úteis, haja vista que usualmente esses pacientes têm uma aderência maior aos programas terapêuticos a que estão submetidos.

## CLASSIFICAÇÃO DAS EXACERBAÇÕES

As exacerbações podem ser leves, moderadas ou graves. As exacerbações leves poderiam ser descritas como aquelas em que o paciente tem um aumento da necessidade de medicação, mas que pode cuidar disso em seu ambiente. Nas exacerbações moderadas, o paciente tem um aumento da necessidade de medicação e sente que necessita de ajuda médica adicional; por vezes, antecipa uma consulta ou vai a uma sala de emergência. Na exacerbação grave, o paciente e/ou seu cuidador reconhece uma piora óbvia e/ou rápida da condição clínica, procura atendimento e acaba necessitando de hospitalização.

Existem pequenas nuances nessa última em relação à velocidade de instalação, com repercussão quanto à duração do episódio e ao espaço livre de doença (12).

Há estudos que apontam para fenótipos (tipos clínicos) com mais chance de sofrerem agudizações; são aqueles caracterizados por pacientes com tosse crônica e que produzem mais expectoração independentemente do estágio de gravidade (13).

Os sintomas primários são piora da tosse, dispneia e aumento do volume e/ou purulência do escarro. Esses sintomas, dependendo do contexto clínico subjacente, isto é, do estadiamento prévio, podem ser febre, fadiga fácil, insônia, sonolência e ansiedade/depressão (Figura 1).

Diagnóstico de exacerbação na DPOC	
HISTÓRIA	EXAMES LABORATORIAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração de sintomas ou de novos sintomas</li> <li>• Episódios de exacerbações anteriores</li> <li>• Esquema de tratamento atual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia do tórax</li> <li>• ECG</li> <li>• Oximetria de pulso/ Gasometria arterial</li> <li>• Hemograma</li> <li>• Bacterioscopia escarro e cultura</li> </ul>

Figura 1 - Diagnóstico de exacerbação na DPOC.

ECG: eletrocardiograma.

### Exacerbações leves

As agudizações leves usualmente são controladas pelo próprio paciente segundo recomendações prévias de seu médico e quase nunca significam uma antecipação de consulta. Resolvem-se com o uso de broncodilatadores de resgate e/ou a antecipação de uso de uma prescrição de base.

### Exacerbações moderadas

Quando as exacerbações são moderadas, devemos nos preocupar com o tempo em que se iniciou o desconforto, que pode ser a piora da tosse, o aumento e a mudança das características de sua expectoração e da dispneia e a presença ou não de febre, assim como a medicação usada e se corretamente usada (uma das causas de agudização é exatamente o uso incorreto da medicação ou sua falta de uso). Condições climáticas e comorbidades descompensadas também devem ser lembradas (*flutter* auricular, fibrilação auricular e crise hipertensiva com repercussão cardíaca). Deve-se lembrar sempre que a DPOC é uma doença da quinta e sexta décadas de vida e, portanto, passível de conviver com outras condições mórbidas. Se possível, no ambiente de atendimento (que geralmente é o consultório), devemos incluir, como se fosse um dos clássicos sinais vitais, a oximetria de pulso.

Os achados mais frequentes ao exame físico são um trabalho respiratório maior (por vezes com tiragem) e cianose periférica; esses dados devem, quando possível, serem confrontados com os de base.

A ausculta pode variar, com roncocalos e sibilos, usualmente removíveis com tosse, e diminuição do murmúrio vesicular. A ausculta cardíaca pode denunciar ou levantar suspeitas de intercorrências circulatórias.

Poucas vezes, nesse grupo de pacientes, são realizados exames complementares, pois a decisão clínica norteia o tratamento.

### Exacerbações graves

Nos pacientes com exacerbações graves atendidos em salas de emergência, reforça-se e importância da anamnese, incluindo um cuidadoso inquérito sobre

o uso de medicamentos e o tempo de duração dos sintomas atribuíveis a agudização (mandatórios). Além dos sintomas e sinais descritos acima, trabalhamos com a hipótese concreta de insuficiência respiratória crônica agudizada na qual a instabilidade hemodinâmica e a falência ventilatória podem ser iminentes (Figura 2).

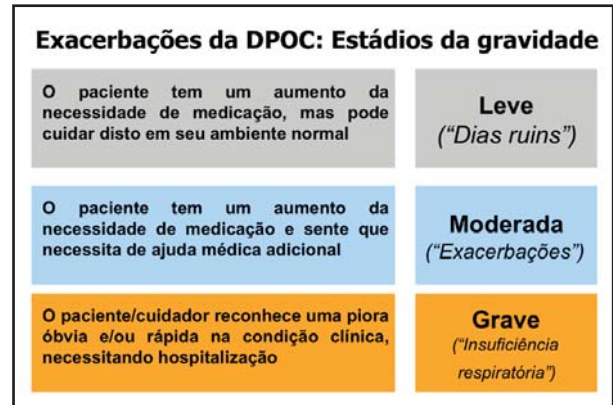


Figura 2 - Estádios de gravidade da DPOC.

### ETIOLOGIA DAS EXACERBAÇÕES

Embora não haja uma definição clara de exacerbação de DPOC, sabemos que uma ampla gama de fatores pode dispará-la (Figura 3). A maioria é causada por agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, por agentes ambientais, como poluição atmosférica e umidade relativa do ar, pelo uso inadequado da medicação e por intercorrências de morbididades associadas (14).

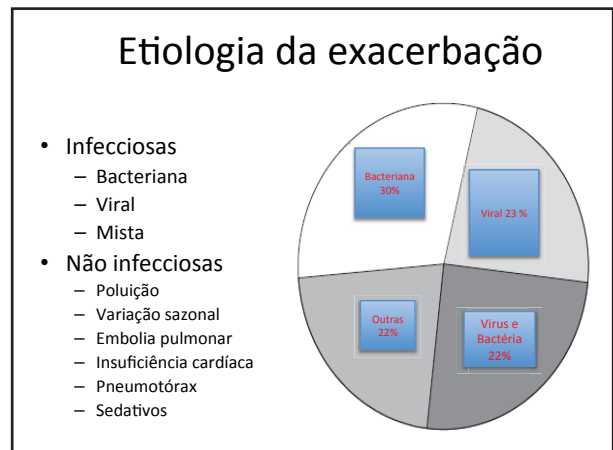


Figura 3 - Etiologia da exacerbação da DPOC.

### TRATAMENTO

#### Medidas gerais

É importante informar ao paciente o que está acontecendo, o que significa a exacerbação (seja ela leve moderada ou grave), a necessidade de ajuste de medicação ou a introdução de novas drogas. Na sala de emergência, deve-se melhorar, se for o caso, a FiO<sub>2</sub> e ter acesso venoso garantido. É sempre seguro obter-se radiografia de tórax, hemograma completo e ele-

trocardiograma. Uma vez garantidas as medidas de sustentação adequadas, podemos nos dedicar ao tratamento da causa da exacerbação.

Como foi dito acima, seja no ambiente domiciliar, seja na sala de emergência, seja na unidade de internação, algumas medidas gerais em relação à terapêutica devem ser observadas e estão sintetizadas na Figura 4.

### Exacerbação Abordagem Inicial

- **Orientações**
- **Verifique a técnica inalatória**
- **Broncodilatores de curta ação**
  - **Reavaliar o uso de BD de longa ação**
- **Avaliar uso de corticoide oral**
- **Prednisona 30–40 mg por dia (5-10 dias)**
- **Oxigenoterapia se SpO<sub>2</sub> < que 90%**

Figura 4 - Abordagem inicial da exacerbação da DPOC.

BD: broncodilatador.

Ainda que a experiência tenha demonstrado que o uso de antibióticos tem um efeito benéfico no tratamento padrão das exacerbações da DPOC, não há parâmetros clínicos ou biológicos conhecidos que sejam capazes de determinar com precisão a etiologia das exacerbações.

Nos últimos anos, uma maior atenção tem sido dada ao papel desempenhado por marcadores sistêmicos e mecanismos de resposta inflamatória observados na exacerbação da DPOC. A identificação de biomarcadores específicos pode ser importante para identificar a natureza da exacerbação e direcionar o tratamento. A utilidade prática de tais marcadores está relacionada com a importante decisão clínica de administrar (ou não) um tratamento antibiótico nessa situação; vale lembrar que alguns desses marcadores também se alteram com infecções virais. A prescrição de antibióticos para a DPOC exacerbada é, a nosso ver, exagerada e muitas vezes sem critérios na vida real.

Um estudo de pacientes com DPOC exacerbada que necessitaram hospitalização mostrou que o critério “purulência no escarro” tem um significado clínico importante. Saliente-se que, em 2002, um interessante estudo mostrou que, quando se modifica a cepa, isto é, diferente da que coloniza, ocorre a exacerbação.

Anthonisen elaborou critérios para o uso de antibióticos em exacerbações que, de um modo geral, têm sido adotados na maioria dos estudos (Figura 5).

Na exacerbação infecciosa, além dos vírus, alguns agentes são mais frequentemente encontrados, a saber: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhnamella catarrhalis* e, em casos mais graves, *Pseudomonas spp.*

Chamamos a atenção de que existem dados disponíveis que dão conta de que a colonização se mo-

difica em relação à prevalência desse ou daquele microorganismo em função da gravidade da doença de base (14-18).

## DPOC

### Exacerbação infecciosa

Critérios de Anthonisen

1. **Aumento da dispneia**
2. **Aumento no volume do escarro**
3. **Mudança na cor do escarro**

Desde que tenha 2 dos 3

✓ **Uso de antibióticos**

Figura 5 - Exacerbação infecciosa na DPOC.

A escolha do antibiótico usualmente é empírica, mas deve ser baseada em aspectos racionais, como os sugeridos por Anthonisen, que, com pequenas modificações, são seguidos por todos. Algumas tradicionais classes de antibióticos, como os beta-lactâmicos, especialmente amoxicilina com ou sem clavulanato de potássio, têm sido comparadas com outras drogas, como macrolídeos e fluoroquinolonas (levofloxacina, gemifloxacina e moxifloxacina), do ponto de vista de redução da purulência, erradicação bacteriana, tempo livre de nova exacerbação, taxa de reinternação e mortalidade. De um modo geral, as drogas se equivalem, mas as quinolonas mais recentes são algo melhores em alguns desfechos. O tempo médio de tratamento é de 5-10 dias.

O uso de broncodilatores é a pedra de toque do tratamento das exacerbações; a recomendação é que se use aqueles agonistas adrenérgicos de curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina) em intervalos mais curtos (de 4 em 4 h) em doses de 200-400 µg por via inalatória. Caso a opção seja pelo brometo de ipratrópio, o mesmo intervalo pode ser observado. Com frequência, se utiliza a associação dessas duas drogas. Caso a caso, pode ser mantido o uso de broncodilatores de longa ação ou ultralonga duração (formoterol, salmeterol, tiotrópio e indacaterol).

Os corticoides orais ou i.v. têm lugar no tratamento dessas intercorrências, reduzindo o tempo de internação e aumentando o espaço livre de reinternações. A dose recomendada é 20-40 mg de prednisolona ou equivalente por via oral ou i.v. pelo período de 5-10 dias.

A oxigenoterapia objetiva manter a saturação de oxigênio ≥ 90% em ar ambiente ou que se retorne aos níveis anteriores aos da agudização. A oxigenoterapia pode ser ministrada por cateter nasal ou máscara fa-

cial. Os fluxos devem ser baixos (em torno de 2-3 L/min), principalmente nos pacientes retentores de gás carbônico (4,19,20).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Caso, por razões clínicas, se tenha optado pelo tratamento hospitalar, é prudente apenas progra-

mar a alta após 48 h da estabilização do quadro, de comum acordo com o paciente, familiares e cuidadores. Deve-se aproveitar a oportunidade para, se for o caso, abordar a questão do tabagismo e salientar que o uso correto das medicações e das orientações médicas é o melhor caminho para retardar novos episódios.

### REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152, S77-S120 [PubMed].
2. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1646-52.
3. Soler-Cataluña JJ et al. *Thorax*. 2005;60:925-31.
4. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
5. Bula CJ, Witlisbach V, Yersin B. Depressive symptoms as a predictor of 6-month outcomes and services utilization in elderly medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:2609-2615.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore, Wedzicha JA. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
7. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care* 2010;55:1333-1334.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789.
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554.
10. Aaron SD, Vandemheen KL, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-555.
11. Bateman E, Calverley PMA, Fabbri L, et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. *Eur Respir J* 2010;36:P4003.
12. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-13.
13. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:665-673.
14. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
15. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316-1320.
16. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1004-1008.
17. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-1505.
18. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-471.
19. Cazzola M, D'Amato M, Califano et al. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered dose inhaler in acute exacerbations of chronic pulmonary disease. *Clin Ther*. 2002 Apr;24(4):595-604.
20. Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S et al. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patient with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. *Resp. Care*, 2008 Dec;53(12):1678-84.