

Artigo de Revisão de Literatura

Caracterização da resposta ao broncodilatador em indivíduos com DPOC

Characterization of bronchodilator response in COPD patients

Miguel Domingos¹, Lucrécia Monteiro¹, Raquel Barros^{1,2 *}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, migueldomingos3377@esscvp.eu, lucreciamonteiro3240@esscvp.eu

² Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital Pulido Valente, Serviço de Pneumologia, Unidade de Fisiopatologia Respiratória, 1769-001, Lisboa, rbarros@esscvp.eu

A realização da espirometria é fundamental para o diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) visto que a presença de uma relação FEV_1/FVC (volume expiratório máximo no primeiro segundo/capacidade vital forçada) diminuída pós broncodilatação é sugestiva da presença desta patologia. Atualmente o critério de broncodilatação mais utilizado é o aumento de 12% e 200 mL no FEV_1 e/ou FVC em relação ao basal. Todavia desde que este critério foi definido, não existe consenso na comunidade científica sobre se serão estes os parâmetros mais adequados ou os únicos a ter em consideração para a avaliação da resposta ao broncodilatador.

O objetivo deste artigo de revisão é caracterizar a resposta ao broncodilatador em indivíduos com DPOC mediante vários critérios de broncodilatação.

Através da análise da literatura verificou-se que existem outros critérios de broncodilatação que ao utilizarem *cutoff points* distintos permitem classificar um maior número de indivíduos como respondedores. Constatou-se que indivíduos classificados como não respondedores pelos parâmetros clássicos (FEV_1 e FVC) podem ser classificados como respondedores pelos volumes pulmonares não mobilizáveis e pelas variáveis caracterizadoras da resistência das vias aéreas obtidas por pletismografia corporal total e por oscilometria de impulso.

Os critérios de broncodilatação usualmente considerados parecem ser redutores, pelo que seria importante a valorização disseminada de outros critérios de broncodilatação que incluam outras variáveis além das que são obtidas por espirometria para a avaliação da resposta broncodilatadora em indivíduos com DPOC.

The performance of spirometry is fundamental for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) since the presence of a reduced ratio FEV_1/FVC (forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity) after

bronchodilation is suggestive of the presence of this pathology. Currently the most used bronchodilation criterion is 12% and 200 mL increase in FEV₁ and/or FVC in relation to baseline. However, since this criterion was defined, there is no consensus in the scientific community about whether these are the most adequate parameters or the only ones to be taken into consideration for the evaluation of bronchodilator response.

The aim of this review is to characterize the bronchodilator response in COPD patients using different bronchodilator criteria.

Through the analysis of the literature we verified that there are other bronchodilation criteria that, when using distinct cutoff points, allow a greater number of individuals to be classified as responders. In addition, individuals classified as non-responders by the classical parameters (FEV₁ and FVC) may be classified as responders by other parameters/criteria, namely by the non-mobilizable lung volumes and the variables characterizing the airway resistance obtained by total body plethysmography and by impulse oscillometry.

Bronchodilation criteria usually considered seem to be reductive. Therefore it would be important to consider and disseminate other bronchodilation criteria that include variables other than those obtained by spirometry for the evaluation of the bronchodilator response in individuals with COPD.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC; critérios de broncodilatação; espirometria; pletismografia corporal total; oscilometria de impulso.

KEY WORDS: COPD; criteria for bronchodilation; spirometry; total body plethysmography; impulse oscillometry.

Submetido em 27 janeiro 2017; Aceite em 16 junho 2017; Publicado em 28 julho 2017.

* **Correspondência:** Raquel Barros.

Morada: 1350-125, Lisboa, Av. Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** rbarros@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

Segundo a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) caracteriza-se por uma limitação permanente e progressiva, parcialmente reversível do débito aéreo, associada a uma resposta inflamatória anómala dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos¹. Nesta patologia verifica-se o desenvolvimento de edema da parede brônquica, contração do músculo liso e excesso de produção de muco no lúmen, que resulta numa diminuição do calibre das vias aéreas².

A espirometria é o exame de função respiratória fundamental para o diagnóstico de DPOC, uma vez que é objetivo e reproduzível na determinação da

limitação ao débito aéreo^{3,4}. De acordo com os critérios GOLD, a presença na curva débito volume de uma relação FEV₁/FVC (volume expiratório máximo no primeiro segundo/capacidade vital forçada), após prova de broncodilatação, inferior a 0,70 (presença de obstrução das vias aéreas) é sugestiva de DPOC¹. Esta técnica é também fundamental para a caracterização do grau de gravidade da obstrução das vias aéreas, através da análise do parâmetro FEV₁⁵. É recomendada a realização anual de espirometria em fumadores (o fumo do tabaco é a principal causa de DPOC), em pessoas com sintomas respiratórios persistentes ou recorrentes, em indivíduos que tenham familiares com doença respiratória, em indivíduos com histórico de doença pulmonar ou doenças profissionais ou que tenham exposição a fatores de risco (fumo de tabaco, poeiras e produtos

químicos, etc)⁶.

No contexto da realização de espirometria, após a detecção da presença de obstrução das vias aéreas, é administrado o fármaco broncodilatador, e segundo as guidelines da American Thoracic Society e da European Respiratory Society [ATS/ERS]⁵, em 2005, considera-se que existe uma resposta positiva a este fármaco quando se verifica um aumento de 12% e 200 mL nos parâmetros FEV₁ e/ou FVC em relação ao basal (pré-broncodilatador). Desde que esses parâmetros e valores foram definidos como critérios para avaliar a reversibilidade ao broncodilatador, não existe um consenso geral na comunidade científica se serão estes os parâmetros mais adequados ou os únicos a ter em consideração para a avaliação da resposta a este tipo de fármaco⁶.

Estão descritos na literatura critérios (parâmetros e cutoff points) adicionais para a caracterização da resposta ao broncodilatador, nomeadamente recorrendo a variáveis não só obtidas por espirometria como também obtidas por outra técnica funcional respiratória como a pletismografia corporal total. Tavares, Silva e Rubin⁷ consideram uma resposta positiva ao broncodilatador quando se verifica um dos seguintes critérios: aumento do FEV₁ de 7% e 200 mL, aumento de 350 mL da FVC, aumento de 15% da capacidade inspiratória (IC), queda do volume residual (RV) de 20% e diminuição da resistência das vias aéreas (Raw) de 35%⁷. As guidelines da American College of Chest Physicians (ACCP)⁸ consideram como resposta significativa ao broncodilatador um aumento de 15% no FEV₁ ou FVC⁸.

Uma vez que existe na literatura uma grande heterogeneidade de critérios funcionais respiratórios para a caracterização da resposta ao broncodilatador, reveste-se de grande importância a análise destes parâmetros, numa população específica, que são os indivíduos com DPOC. A resposta a este tipo de fármacos, obtida através da realização de provas funcionais respiratórias, fornece informações de grande valia para a avaliação clínica destes indivíduos. O objetivo do presente artigo de revisão é caracterizar a resposta ao broncodilatador em

indivíduos com DPOC mediante vários critérios de broncodilatação.

FISIOPATOLOGIA DA DPOC

A obstrução das vias aéreas é definida como um aumento da resistência ao fluxo de ar que é característica de doenças obstrutivas como a DPOC. Nesta patologia ocorrem dois fenómenos distintos: a hipersecreção crónica de muco e a obstrução progressiva das vias aéreas. A hipersecreção crónica de muco tem origem nas grandes vias aéreas e é responsável pelo quadro clínico de bronquite crónica. A obstrução brônquica progressiva tem na sua base estrutural as alterações das pequenas vias aéreas e do parênquima pulmonar, condicionando o surgimento de enfisema pulmonar⁹.

A bronquite crónica é definida como um estado inflamatório das vias aéreas, que acarreta um aumento da espessura da parede brônquica, e está associado a um aumento da produção de muco por parte das glândulas secretoras. Este fenómeno promove uma diminuição do calibre das vias aéreas, tendo como consequência a diminuição do débito aéreo¹⁰.

O enfisema pulmonar é definido como um processo obstrutivo crónico, resultante de alterações da parede brônquica causada pela dilatação das vias aéreas e destruição alveolar, o que condiciona a perda da superfície disponível para as trocas gasosas e da perfusão sanguínea.⁹ A destruição do tecido elástico está associada a alterações enfisematosas do pulmão, alterando a retração pulmonar e a relação entre o volume pulmonar e a pressão de distensão respiratória (curva pressão - volume)¹¹.

A hiperinsuflação pulmonar que pode verificar-se em indivíduos com DPOC pode ser estática ou dinâmica. A hiperinsuflação estática resulta da diminuição da elasticidade do parênquima pulmonar. Em indivíduos sem patologia, os alvéolos e as vias aéreas são elásticas e estão conectados por tecido conjuntivo, o que ajuda a manter as vias aéreas permeáveis durante a expiração e proporciona a retração do

pulmão em contraste com a retração da parede torácica. Na DPOC, a destruição do tecido elástico (alterações enfisematosas) provoca alterações na retração pulmonar e na relação entre o volume pulmonar e a pressão de distensão respiratória, o que condiciona que a um determinado volume pulmonar seja produzida uma menor pressão transpulmonar. A redução da pressão transpulmonar requer um volume maior para equilibrar a retração da parede torácica, havendo para tal, a necessidade de existir o aumento da capacidade vital (VC). A hiperinsuflação dinâmica pode ser observada em indivíduos com graus de gravidade variados da doença, sendo que este fenómeno ocorre quando os doentes iniciam a inspiração antes de se atingir uma expiração completa. Consequentemente, fica retido nos pulmões uma quantidade anormalmente elevada de ar no final da expiração condicionando o fenómeno de air trapping^{12,13}.

TERAPÊUTICA BRONCODILADORA NA DPOC

A cessação dos hábitos tabágicos é a única medida comprovadamente eficaz para retardar a deterioração da função respiratória. A terapêutica farmacológica consiste em prevenir e controlar os sintomas, reduzir a frequência e gravidade das exacerbações e melhorar o estado de saúde do doente e a sua tolerância ao exercício. No tratamento de doenças respiratórias como a DPOC, a via inalatória é a preferencial para a administração dos fármacos, devido à ação direta nas vias aéreas e à menor incidência de efeitos adversos^{1,14}.

Os fármacos broncodilatadores constituem um dos pilares para o tratamento da DPOC. Atuam no tónus da musculatura das vias aéreas promovendo um aumento do calibre das mesmas, o que se repercute a nível funcional respiratório numa melhoria do débito expiratório e consequentemente no aumento das variáveis espirométricas. Estes fármacos também promovem uma maior capacidade de mobilização do ar durante a expiração, pelo que tendem a reduzir a hiperinsuflação dinâmica em repouso e durante o exercício e ainda a aumentar a tolerância ao mesmo.

A extensão das melhorias promovidas pelo uso de broncodilatadores, especialmente em graus de gravidade mais avançados da doença, não é facilmente perceptível pela melhoria do FEV₁ (parâmetro caracterizador do grau de gravidade da obstrução brônquica). Assim, é fundamental nestes indivíduos a realização de provas funcionais respiratórias mais completas (ex.: inclusão da pletismografia corporal total) que avaliem para além dos volumes mobilizáveis obtidos por espirometria também os volumes não mobilizáveis¹⁴.

Para além da terapêutica ambulatoria com broncodilatadores, caso seja detetada a presença de obstrução das vias aéreas em indivíduos com DPOC aquando da realização de provas funcionais respiratórias, é-lhes administrado um broncodilatador com o intuito de avaliar a resposta funcional respiratória a este tipo de fármaco. Os fármacos mais comumente utilizados neste contexto (distintos dos que são atualmente recomendados para terapêutica ambulatoria) são os β_2 agonistas e os anticolinérgicos de curta ação. Contudo, em algumas investigações são utilizados outros tipos de fármacos, e são realizadas provas funcionais respiratórias para avaliar a resposta à administração dos mesmos^{1,14}.

A ação broncodilatadora dos β_2 -agonistas dá-se através da ativação do recetor β_2 -adrenérgico (R β_2 A) associado à proteína G na superfície da célula alvo. A ativação desse recetor leva ao aumento da atividade da adenilciclase, enzima que catalisa a conversão do ATP em AMPc, que vai ligar-se à unidade reguladora da proteína quinase A, que causa a libertação da unidade catalítica que provoca a fosforilação de um grande número de proteínas, relaxando o músculo liso brônquico. O AMPc inibe a libertação de cálcio nos depósitos intracelulares e reduz a entrada de cálcio através da membrana, alternando o relaxamento da musculatura lisa e a broncodilatação¹⁴.

Os anticolinérgicos bloqueiam os efeitos broncoconstritores da acetilcolina sobre os recetores muscarínicos M3 expressos no músculo liso das vias aéreas. Os anticolinérgicos de ação curta (SAMAs) bloqueiam o recetor inibitório neuronal M2,

potencialmente causador de broncoconstrição induzida por via vagal. Os anticolinérgicos de longa ação (LAMAs) têm ligação prolongada aos recetores muscarínicos M3, com uma dissociação mais rápida dos recetores muscarínicos M2, prolongando assim a duração do efeito broncodilatador¹⁵⁻¹⁷.

PROVAS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIAS E RESPOSTA AO BRONCODILATADOR EM DOENTES COM DPOC

As provas de função respiratória são basilares para o diagnóstico e follow up de doenças pulmonares do tipo obstrutivo. Revestem-se de grande importância para a deteção de obstrução das vias aéreas, caracterização do seu grau de gravidade e avaliação da resposta à terapêutica broncodilatadora. Existem muitos debates na literatura sobre a resposta ao broncodilatador em indivíduos com DPOC, nomeadamente anexas ao tema de se o FEV₁ é o parâmetro mais adequado para avaliar a resposta a este tipo de terapêutica. Em seguida são apresentados estudos de múltiplos autores a fim de se perceber quais os parâmetros e critérios que devem ser tidos em consideração na avaliação da resposta ao broncodilatador em doentes com DPOC, através das provas funcionais respiratórias.

O estudo de coorte, aleatorizado/randomizado e duplamente-cego realizado por Tashkin e colegas¹⁸ incluiu 5756 indivíduos com DPOC moderada a muito grave. As provas funcionais respiratórias consistiram na realização de espirometria antes e após 90 minutos da administração de 80 µg de brometo de ipratrópio seguidos de 400 µg de salbutamol. Os autores consideraram uma resposta positiva ao broncodilatador quando se verificou um dos seguintes critérios: A - aumento de 12% e 200 mL no FEV₁ e/ou FVC (critério ATS/ERS)⁵; B - aumento de 15% no FEV₁ ou FVC⁸; C - aumento de 10% no FEV₁¹⁹, em relação ao basal. Relativamente aos critérios de broncodilatação considerados, 53,9% dos indivíduos tiveram uma resposta positiva ao broncodilatador de acordo com o critério A⁵, 65,6% segundo o critério B⁸ e 38,6% considerando o critério C¹⁹.

É possível constatar pelos resultados obtidos por

estes autores que o critério mais comumente utilizado não foi aquele que permitiu detetar uma resposta positiva à terapêutica num maior número de indivíduos, mas sim o critério B⁸, que embora também avalie as modificações no FEV₁%, como não inclui a necessidade de modificação em termos de volume, classificou como respondedores, um maior número de indivíduos com DPOC. Todavia este aspeto pode levantar uma questão que assenta na possibilidade de, ao se considerarem critérios que apenas valorizam a modificação percentual dos parâmetros pode estar a sobrevalorizar-se a resposta ao broncodilatador e desta forma classificar erradamente indivíduos não respondedores como respondedores.

Na investigação de Calverley e colegas²⁰ foram estudados 660 indivíduos com diagnóstico de DPOC sem asma associada. Estes efetuaram, ao longo de dois meses, espirometrias seriadas e os broncodilatadores administrados foram o salbutamol e o brometo de ipratrópio. Para a caracterização da resposta ao broncodilatador foram considerados os critérios ATS/ERS⁵ (aumento de 12% e 200 mL do FEV₁ e/ou FVC) e ERS²¹ (aumento de 9% do FEV₁). Considerando os critérios ATS/ERS⁵, 52,1% dos indivíduos tiveram resposta positiva ao broncodilatador enquanto segundo os critérios ERS²¹ apenas foi verificado esse tipo de resposta em 38,2% dos indivíduos²⁰.

Relativamente aos resultados obtidos por estes autores no respeitante aos critérios de broncodilatação pode constatar-se que são contrastantes com os obtidos por Tashkin e colegas¹⁸. No estudo de Calverley e colegas²⁰ foi o critério ATS/ERS⁵ (aumento de 12% e 200 mL do FEV₁ e/ou FVC) que permitiu classificar como respondedores um maior número de indivíduos comparativamente ao critério que considera apenas o parâmetro FEV₁ (aumento de 9% do FEV₁ – critério semelhante ao utilizado por Tashkin e colegas¹⁸ - aumento de 10% do FEV₁¹⁹). Estes resultados podem possivelmente dever-se ao facto de os indivíduos da amostra terem sobretudo respondido no parâmetro FVC, este que não está contemplado num dos critérios e, desta forma, grande parte dos indivíduos segundo o critério de aumento do FEV₁ de 9%, terem sido classificados

como não respondedores. A não valorização do parâmetro FVC num dos critérios acarreta uma subvalorização da resposta ao broncodilatador, sendo que esta pode estar ainda mais maximizada aquando da presença de hiperinsuflação pulmonar em indivíduos com DPOC, pois nestes sujeitos muitas vezes a resposta ao broncodilatador na espirometria apenas se manifesta sob a forma de aumento do parâmetro FVC.

Num estudo realizado por Silvestri, Pereira e Rodrigues²² foram avaliadas as características espirométricas de 108 indivíduos com diagnóstico de DPOC. Todos os indivíduos realizaram uma espirometria basal, que revelou limitação ao débito aéreo, e foram-lhes administrados 400 µg de salbutamol e decorridos 15 minutos efetuaram nova espirometria. A resposta ao broncodilatador foi caracterizada como ausente (sem aumento significativo do FEV₁ ou FVC – $p > 0,05$), isolada do FEV₁ (aumento absoluto do FEV₁ de 300 mL nos homens e 200 mL nas mulheres), isolada da FVC (aumento de 350 mL em ambos os géneros) e composta (aumento significativo do FEV₁ e da FVC – $p < 0,05$). A espirometria pós-broncodilatador revelou a ausência de resposta positiva em 73% dos indivíduos, a resposta isolada do FEV₁ ocorreu em 3%, a resposta isolada da FVC verificou-se em 18% e a resposta composta em 6%²².

O facto de neste estudo a grande maioria dos indivíduos não responder de forma positiva à terapêutica broncodilatadora está relacionado com a própria definição de DPOC - limitação permanente e progressiva, parcialmente reversível do débito aéreo¹. Em contraste, com outras patologias respiratórias do tipo obstrutivo, designadamente a asma, em que existe na grande maioria das vezes uma resposta positiva ao broncodilatador, na DPOC, devido às suas características fisiopatológicas, o tipo de resposta é menos frequente e menos expressivo. Analisando os resultados obtidos para cada um dos critérios, constatou-se que foi o critério relacionado com o aumento isolado da FVC aquele que classificou como respondedores um maior número de indivíduos, o que pode eventualmente estar relacionado com um fenómeno de redução de hiperinsuflação pulmonar. Contudo, tal não se pode afirmar indubitavelmente

pois os indivíduos não efetuaram nenhuma técnica que permitisse determinar os volumes pulmonares não mobilizáveis.

As investigações relatadas em seguida consideraram critérios de broncodilatação que incluíram parâmetros distintos dos anteriores autores, isto porque ponderaram cutoff points para variáveis obtidas, não só por espirometria, como também por pletismografia corporal total e oscilometria de impulso.

Tavares, Silva e Rubin⁷ realizaram um estudo prospetivo em 60 doentes com diagnóstico de DPOC. Todos os indivíduos realizaram provas funcionais respiratórias que incluíram espirometria e pletismografia corporal total (pré e pós broncodilatador) e o broncodilatador administrado foi o fenoterol. Foram considerados os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para a caracterização da resposta ao broncodilatador. Estes consistem no aumento de 200 mL e 7% do FEV₁, no aumento de 350 mL da FVC, no aumento de 15% na SVC (capacidade vital lenta), no aumento de 15% da IC, na redução de pelo menos 35% da Raw e no aumento de 50% da sGaw²³. Também utilizaram o critério de Newton, da queda de 20% do previsto do RV²⁴. Relativamente aos critérios de broncodilatação, de entre os indivíduos com resposta positiva ao broncodilatador segundo o critério FEV₁ (aumento de 200 mL e 7% do FEV₁), 26% dos indivíduos tiveram resposta em cinco dos demais parâmetros, 21% responderam em quatro, 26% em três, 16% em dois e 5% em apenas mais um parâmetro. Quanto aos indivíduos sem resposta ao broncodilatador de acordo com o critério do FEV₁ anteriormente mencionado, 5% tiveram resposta em cinco dos demais parâmetros, 10% responderam em quatro, 17,5% em três, 27,5% em dois e 25% em apenas mais um parâmetro⁷.

Esta investigação permitiu constatar a importância da análise de outros parâmetros além do FEV₁ para a avaliação da resposta ao broncodilatador, pois mesmo no grupo de indivíduos classificados como não respondedores pelo critério do FEV₁, foram classificados como respondedores por outros critérios nomeadamente pelos que se baseavam em outro

parâmetro obtido por espirometria que não o FEV_1 (FVC), em parâmetros obtidos por manobras lentas (IC e SVC), em parâmetros caracterizadores da resistência das vias aéreas (Raw e sGaw) e ainda num volume não mobilizável (RV).

Borril e colegas²⁵ compararam a variabilidade e a sensibilidade da oscilometria de impulso, da pletismografia corporal total e da espirometria para determinar qual a melhor técnica para avaliar a resposta ao broncodilatador em indivíduos com DPOC. A amostra foi constituída por 24 indivíduos com diagnóstico de DPOC. As provas de função respiratória foram realizadas pela seguinte ordem: oscilometria de impulso, pletismografia corporal total e espirometria. Foram efetuadas as provas funcionais respiratórias basais e em seguida foram administradas doses crescentes de salbutamol (20, 50, 100, 200, 400 e 800 µg) e repetidas as avaliações após cada dose com 30 minutos de intervalo entre doses. A administração de 20 µg de salbutamol promoveu uma melhoria significativa na reactância a 5 Hz (X5) com aumento de 18,5%, na frequência de ressonância (RF) com redução de 11,1% e na condutância específica (sGaw) com aumento de 21,5%. A dose de 50µg de salbutamol provocou uma melhoria na resistência a 5 Hz (R5) com redução de 16,7% e na Raw com redução de 19,7%. Apenas foi detetada a melhoria no FEV_1 com a dose de 100µg de salbutamol (aumento de 10,2%). Através dos resultados obtidos os autores verificaram que a R5, a X5, a RF, a Raw e a sGaw são as medidas mais sensíveis para a deteção dos efeitos do salbutamol na DPOC, uma vez que todos estes parâmetros apresentaram uma maior sensibilidade do que o FEV_1 na deteção da resposta ao broncodilatador²⁵.

Embora na investigação destes autores não tenham sido definidos critérios fixos de broncodilatação, a análise da modificação dos parâmetros funcionais respiratórios com a administração de doses crescentes de fármaco permitiu constatar que os parâmetros caracterizadores da resistência das vias aéreas obtidos por pletismografia corporal total e por oscilometria de impulso são aqueles que sofrem maiores modificações e em doses mais reduzidas de fármaco, comparativamente ao FEV_1 . Estes resultados

parecem indicar que a avaliação única do FEV_1 para a caracterização da resposta ao broncodilatador pode ser redutora e poderá originar respostas falsas negativas em indivíduos com DPOC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelos resultados obtidos pelos diferentes autores apresentados ao longo do presente artigo de revisão de literatura, torna-se evidente a necessidade da comunidade científica se dedicar ao tema dos critérios de broncodilatação em indivíduos com DPOC de forma a diminuir a probabilidade de classificar erradamente indivíduos respondedores como não respondedores e vice-versa. De forma a evitar uma assimetria entre a caracterização da resposta ao broncodilatador neste tipo de doentes é fundamental que se estabeleçam critérios internacionais (guidelines), além daqueles definidos pela ATS/ERS, que contemplem outros parâmetros além do FEV_1 e da FVC pois, pelos resultados presentes na literatura, é possível verificar que estes parecem redutores. Seria então importante que a pletismografia corporal total e a oscilometria de impulso (técnica menos disseminada), fossem consideradas para além da espirometria como técnicas de eleição para a avaliação da resposta broncodilatadora em indivíduos com DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report). [página inicial na Internet]. c2017 [citado 2017 jun 6]. Disponível em: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Couto e Ferreira. Gasometria arterial. In: Couto e Ferreira, editores. Estudo funcional respiratório. Lisboa: Lidel, 2004; p. 111-6.
3. Pereira, Sousa, Barros. Caracterização da capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono e da

- pressão parcial de oxigênio no sangue arterial em indivíduos com DPOC. *Salutis Scientia* [periódico online]. 2013 [citado 2017 Jun 16]; 5: 24-31. Disponível em: <http://www.salutisscientia.esscvp.eu/Site/Artigo.aspx?artigoid=31079>
4. Jackson, Hubbard. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: Cross sectional survey. *BMJ* [periódico online]. 2003 [citado 2017 Jun 16]; 327: 653-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC196392/>
5. Pellegrino, Viegi, Brusasco, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* [periódico online]. 2005 [citado 2017 Jun 16]; 26: 948-68. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/26/5/948>
6. Morlá, Busquets, Pons, Saulea, MacNee, Agustí. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Resp J* [periódico online]. 2006 [citado 2017 Jun 16]; 27: 525-8. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/27/3/525>
7. Tavares, Silva, Rubin. O volume expiratório forçado no primeiro segundo não é suficiente para avaliar resposta broncodilatadora em doença pulmonar obstrutiva crônica. *J. Bras. Pneumol* [periódico online]. 2005 [citado 2017 Jun 16]; 31: 407-14. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=1101
8. Qaseem, Wilt, Weinberger, et al. Diagnosis and management of stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Int Med* [periódico online]. 2011 [citado 2017 Jun 16]; 155: 179-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810710>
9. Di Petta. Pathogenesis of pulmonary emphysema – Cellular and molecular events. *Einstein* [periódico online]. 2010 [citado 2017 Jun 16]; 8: 248-51. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n2/pt_1679-4508-eins-8-2-0248.pdf
10. Machado. Bases da Fisioterapia respiratória: Terapia intensiva e Reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
11. Sousa, César, Barros, Carandina, Goldbaum, Pereira. Doença pulmonar obstrutiva crônica e fatores associados em São Paulo, SP, 2008-2009. *Rev Saúde Pública* [periódico online]. 2011 [citado 2017 Jun 16]; 45: 887-96. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500010
12. Fergunson. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* [periódico online]. 2006 [citado 2017 Jun 16]. 3: 176-9. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.200508-094DO>
13. Leith, Brown. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J* [periódico online]. 1999 [citado 2017 jun 16]; 13: 468-72. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/13/2/468.long>
14. Campos, Camargos. Broncodilatadores. *Pulmão RJ* [periódico online]. 2012 [citado 2017 Jun 16]; 21: 60-4. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_02/10.pdf
15. Melani. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [periódico online]. 2015 [citado 2017 Jun 16]; 8: 479-501. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17512433.2015.1058154>
16. Barnes. Bronchodilators: Basic Pharmacology. In: Calverley, Pride, editores. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Springer Science Business, 1995; p. 391-418.
17. Aubier. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clinics of Chest Medicine*. 1988; 9: 311-24.
18. Tashkin, Celli, Decramer, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* [periódico online]. 2008 [citado 2017 Jun 16]; 31: 742-50. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/31/4/742.long>
19. Eliasson, Degraff Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials: Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *American Review of Respiratory Disease*. 1985; 132: 858-64.
20. Calverley, Burge, Spencer, Anderson, Jones. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [periódico online]. 2003 [citado 2017 Jun 16]; 58: 659-64. Disponível em: <http://thorax.bmj.com/content/58/8/659.full>
21. Quanjer, Tammeling, Cotes, Pedersen, Peslin, Yernault. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report working party – Standardization of lung function tests – European Community for Steel and Coal – Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* [periódico online]. 1993 [citado 2017 Jun 16]; 6: 5-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8499054>
22. Silvestri, Pereira, Rodrigues. Comparação da variação de resposta ao broncodilatador através da espirometria em portadores de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. *J. Bras. Pneumol*. [periódico online]. 2008 [citado 2017 Jun 16]; 34: 675-82. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n9/v34n9a07.pdf>
23. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC - 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [periódico online]. 2004 [citado 2017 Jun 16]; 30: S1-S52. Disponível em:

http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_124_40_dpo_c_completo_finalimpresso.pdf

24. Newton, O'Donnell, Forkert. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* [periódico online]. 2002 [citado 2017 Jun 16]; 121: 1042-50. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215342781>

25. Borril, Houghton, Woodcock, Vestbo, Singh. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* [periódico online]. 2005 [citado 2017 Jun 16]; 59: 379–84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884799/>