



# Revelando os efeitos benéficos do broncodilatador inalatório na DPOC: além da espirometria forçada

José Alberto Neder<sup>1,a</sup>, Danilo Cortozi Berton<sup>2,b</sup>, Denis E O'Donnell<sup>1,c</sup>

## BACKGROUND

É uma observação clínica comum o fato de que muitos pacientes com DPOC cujos VEF<sub>1</sub> e/ou CVF melhoram menos de que 200 ml e 12% após o uso de broncodilatador (BD) inalatório relatam menos dispneia na vida diária quando expostos a essa medicação. Esse estado de coisas lançou uma luz negativa sobre a capacidade dos testes de função pulmonar em prever uma resposta clínica positiva aos BDs.

## PANORAMA

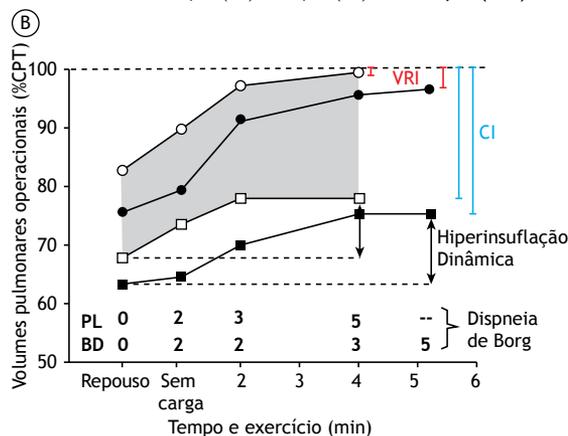
Homem de 75 anos de idade, fumante há longo tempo, foi encaminhado para espirometria com solicitação específica para o diagnóstico de COPD — tinha escore da *modified Medical Research Council* (mMRC) igual a 3. A espirometria forçada confirmou limitação do fluxo aéreo moderada a grave sem uma resposta “significativa” a BD de curta duração.<sup>(1,2)</sup> Apesar desses resultados negativos, o paciente relatou melhora acentuada nos sintomas aos esforços diários (escore mMRC = 1) após 4 semanas de tratamento com uma combinação de um *long-acting*  $\beta_2$  agonist (LABA,  $\beta_2$ -agonista de longa duração e um *long-acting antimuscarinic agent* (LAMA, agente antimuscarínico de longa duração). Subsequentemente, ele foi incluído em um ensaio clínico randomizado cruzado, contrastando os efeitos da mesma combinação LABA/LAMA vs. placebo. Como mostrado na Figura 1A, a falta de mudanças “significativas” no VEF<sub>1</sub> e/ou CVF após o uso da medicação coexistiu com uma diminuição acentuada no aprisionamento aéreo (menor VR). Como a hiperinsuflação pulmonar —  $\downarrow$  capacidade residual funcional (CRF) — apresentou maior melhora do que a hiperinsuflação torácica ( $\downarrow$  CPT), a capacidade inspiratória (CI) aumentou significativamente. Essa última foi mantida durante todo o teste ergométrico (Figura 1B), sendo associada a menores escores de dispneia e maior tolerância ao esforço físico.

A dispneia aos esforços surge quando o *drive* motor descendente para os músculos inspiratórios é aumentado e o sistema respiratório não consegue atender a essa maior demanda.<sup>(3)</sup> Durante o exercício, o tempo expiratório torna-se muito curto para se expirar completamente o que foi inspirado. Assim, a limitação do fluxo expiratório piora o aprisionamento aéreo, levando a um deslocamento para cima nos volumes pulmonares operacionais (isto é, aqueles teoricamente disponíveis para a respiração). Isso, por sua vez, faz com que o volume corrente se torne progressivamente restrito à medida que se aproxima do “teto” (CPT).<sup>(3)</sup> Nesse contexto, os BDs trabalham

fundamentalmente como deflacionadores farmacológicos: há mais espaço para expansão do volume corrente (CI) quando o efeito de piso (volume pulmonar expiratório final) cai mais que o de teto (Figura 1B).

Por que é possível que a espirometria forçada não mostre esses efeitos benéficos nos volumes pulmonares? O VEF<sub>1</sub> é tendencioso para refletir a função das vias aéreas maiores, ou seja, o “componente rápido” de expiração, que, por definição, esvazia primeiramente.<sup>(4)</sup> O VR e a CRF, em contraste, são fortemente influenciadas pelas propriedades mecânicas das vias aéreas menores, que precisam de mais tempo para esvaziar (“componente lento”).<sup>(4)</sup> Assim, uma melhora nas taxas de fluxo do

A	LABA + LAMA		$\Delta$ , l (%basal)
	Pré	Pós (1 hora)	
VEF <sub>1</sub> , l (%pred)	1,14 (43)	1,06 (40)	-0,08 (-7)
CVF, l (%pred)	3,50 (88)	3,75 (94)	+0,25 (+7)
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,32	0,28	-0,04
CV lenta	3,75	4,00	+0,25 (+7)
CPT, l (%pred)	6,66 (99)	6,27 (93)	-0,39 (-6)
CRF, l (%pred)	4,54 (126)	3,83 (106)	-0,71 (-16)
VR, l (%pred)	2,91 (118)	2,27 (92)	-0,64 (-22)
CI, l (%pred)	2,12 (67)	2,44 (78)	+0,32 (+15)



**Figura 1.** Em A, resultados de testes de função pulmonar (manobras expiratórias forçadas e lentas e pletismografia corporal) antes e depois da administração de uma combinação de um *long-acting*  $\beta_2$  agonist (LABA,  $\beta_2$ -agonista de longa duração e um *long-acting antimuscarinic agent* (LAMA, agente antimuscarínico de longa duração). Em B, resultados de testes de esforço cardiopulmonar realizados após o uso de placebo (PL; símbolos brancos) e broncodilatadores (BD; símbolos negros) em dias diferentes para determinar a limitação dos sintomas com medidas seriadas da capacidade inspiratória para rastrear volumes pulmonares expiratórios finais (quadrados) e volumes pulmonares inspiratórios finais (círculos). Veja o texto para uma discussão detalhada. CRF: capacidade residual funcional, CI: capacidade inspiratória; e VRI: volume de reserva inspiratório.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respiriology and Sleep Medicine, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston (ON) Canada

2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-8019-281X>; b. <http://orcid.org/0000-0002-8393-3126>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7593-2433>

“componente lento” pode não ser detectada pelos parâmetros de fluxo máximo da espirometria forçada.<sup>(5)</sup>

### MENSAGEM CLÍNICA

A adição de uma manobra lenta à espirometria forçada para se obter a CI (e, se possível, medições de volumes

pulmonares estáticos) aumenta significativamente a utilidade clínica dos testes de função pulmonar na identificação de pacientes com DPOC que potencialmente podem se beneficiar do uso de BDs inalatórios no combate a dispneia aos esforços e intolerância ao exercício.

---

### REFERÊNCIAS

1. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202-18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
3. O'Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):343-366. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.007>
4. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest.* 2002;121(4):1042-50. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1042>
5. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):542-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901038>