



Bronquiectasias

Autores

Júlio César Abreu de Oliveira¹

Erich Vidal Carvalho²

Publicação: Fev-2002

1 - O que é bronquiectasia?

A definição de bronquiectasia é basicamente anatômica e refere-se à dilatação e distorção irreversível dos brônquios, em decorrência da destruição dos componentes elástico e muscular de sua parede.

2 - Como ocorre o desenvolvimento de bronquiectasia?

Na patogenia da bronquiectasia há necessidade da presença de dois elementos: agressão infecciosa e deficiência na depuração das secreções brônquicas. Assim, quanto maior a virulência do agente agressor e quanto pior as condições de defesa locais e sistêmicas, maior a possibilidade de desenvolvimento de bronquiectasias. Isso, associado à resposta imune do próprio hospedeiro, promove a perpetuação do processo inflamatório local, com posterior destruição da parede brônquica.

3 - O que é a teoria do círculo vicioso na patogênese da bronquiectasia?

A teoria do círculo vicioso, proposta por Cole e Wilson, pressupõe que um evento inicial (infecção ou condição genética primária) comprometeria o mecanismo mucociliar de depuração. Isso faria com que o muco e as bactérias permanecessem por um maior tempo na árvore brônquica, levando a seleção natural das bactérias mais virulentas que lesariam o epitélio ciliar. Posteriormente, surgiria um processo inflamatório crônico que reduziria ainda mais a depuração brônquica, facilitando as infecções recorrentes e o aparecimento das bronquiectasias, que, por sua vez, predisporiam a novas infecções, fechando o círculo vicioso.

4 - O que é pseudobronquiectasia?

A pseudobronquiectasia é a dilatação brônquica que surge em decorrência de processos inflamatórios agudos, mas, no entanto, é reversível. É geralmente cilíndrica e tem sua resolução após um período que varia de três meses a um ano. O conhecimento dessa situação é importante, pois evita a realização de procedimentos cirúrgicos desnecessários ou investigações diagnósticas precoces.

5 - Como é o típico paciente portador de bronquiectasia?

O típico paciente portador de bronquiectasia é aquele indivíduo que apresenta, persistentemente, tosse produtiva, com expectoração mucopurulenta, em grande quantidade, principalmente pela

¹ Professor Adjunto 4 da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Mestre em Pneumologia pela UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.

Doutor em Pneumologia pela UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.

Research Fellow do Royal Brompton Hospital - University of London - Londres - Inglaterra - 1997/98.

Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Presidente da Comissão de DPOC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - gestão 2000/02.

Editor do I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia.

Membro do grupo redator do II Consenso Brasileiro de Pneumonia da Sociedade Brasileira de Pneumologia.

Membro do Conselho Editorial do Jornal de Pneumologia.

Orientador no Programa de Bolsas de Iniciação Científica do CNPq na Universidade Federal de Juiz de Fora.

² Pneumologista do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da UFJF



manhã. A evolução da doença é crônica, meses a anos, e é intercalada por períodos de acentuação dos sintomas, com necessidade de uso freqüente de antibióticos.

6 - Quais são os principais sintomas e sinais de bronquiectasia?

Sintomas	% dos pacientes
Tosse	90
Produção diária de escarro	76
Dispneia	72
Hemoptise	56
Pleurite recorrente	46

Sinais	% dos pacientes
Creptitações	70
Roncos	44
Sibilos	34
Baqueteamento digital	03

7 - O que é bronquiectasia seca?

A bronquiectasia seca é aquela que se manifesta através de episódios de hemoptise e com quase nenhuma produção de escarro. Geralmente, surge em decorrência de lesões de tuberculose, curadas e cicatrizadas, no ápice pulmonar. Não há acúmulo de secreções em função da drenagem contínua das secreções brônquicas promovida pela ação da gravidade.

8 - Como podem ser classificadas as bronquiectasias?

As bronquiectasias podem ser classificadas de acordo com:

- Morfologia
 - cilíndricas - brônquios uniformemente dilatados
 - císticas - brônquios dilatados somente em determinado ponto de seu diâmetro
 - varicosas - dilatações que se alternam com segmentos normais
- Localização
 - localizadas
 - difusas
- Etiologia
 - Congênita
 - Adquirida

9 - Quais são as principais localizações das bronquiectasias?

As bronquiectasias ocorrem, preferencialmente, nos lobos pulmonares com maior dificuldade de drenagem das secreções brônquicas. Assim, o lobo inferior esquerdo é o mais acometido, pois o brônquio esquerdo forma um ângulo mais agudo com a traquéia e seu diâmetro é mais estreito, em razão do cavalgamento que sofre da artéria pulmonar e da aorta. Todavia, a localização também depende da sua etiologia; desta forma, as bronquiectasias restritas à determinado segmento pulmonar geralmente estão relacionadas à aspiração de corpo estranho, à obstrução por tumores ou adenopatias ou à tuberculose, entre outras. Aquelas com envolvimento difuso do parênquima pulmonar tendem a estar relacionadas às causas sistêmicas, como imunodeficiência, fibrose cística, discinesia ciliar, entre outras.

10 - Quais são as principais etiologias das bronquiectasias?

Etiologia	Exemplos
Congênita	Deficiência de elementos da parede brônquica,



	seqüestro pulmonar
Obstrução brônquica	Corpo estranho, neoplasia, adenopatia hilar, impactação mucóide, DPOC ou asma
Pneumonite inflamatória	Aspiração de conteúdo gástrico ou substâncias cáusticas, inalação de gases tóxicos
Resposta imunológica exacerbada	Aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiectasia pós transplante pulmonar, artrite reumatóide
Deficiência imunológica	Hipogamaglobulinemia, deficiência de IGA, SIDA, neoplasia
Deficiência da depuração mucociliar	Discinesia ciliar primária, fibrose cística, Síndrome de Young, discinesia ciliar secundária (asma, tóxica, bactérias)
Pós infecciosa	Bactérias, vírus, fungos e protozoários
Outras	Síndrome sinusobronquial, idiopática

11 - O que é a discinesia ciliar primária?

A discinesia ciliar primária é uma doença hereditária, caracterizada pela imotilidade ou disfunção dos cílios do epitélio que reveste a cavidade nasal, seios paranasais, ouvido médio, trato respiratório inferior, ventrículos cerebrais e ovidutos. É comum estar associada a consangüinidade. No trato respiratório, o batimento ciliar é fundamental para a depuração das secreções brônquicas, bactérias e células fagocitadas. Como conseqüência da discinesia, o indivíduo apresenta repetidas infecções respiratórias e, posteriormente, o surgimento de bronquiectasias difusas. Associadamente há o comprometimento da motilidade dos espermatozoides, levando com freqüência à esterilidade no homem.

12 - Como é feito o diagnóstico da discinesia ciliar primária?

O diagnóstico é confirmado através do estudo, por microscopia, do epitélio ciliar obtido por biópsia ou escovado do tecido brônquico ou nasal. Através de método especial de microscopia óptica, é analisada a freqüência dos batimentos ciliares (reduzida ou ausente), e, através da microscopia eletrônica, é avaliada a estrutura dos cílios, que é anormal. O exame não deve ser feito na vigência de infecção respiratória, bacteriana ou viral, pois pode resultar em falso positivo.

Na impossibilidade de serem feitos tais estudos microscópicos, frente à suspeita clínica, em homens na idade reprodutiva, pode ser feita a análise da motilidade dos espermatozoides, sendo que a evidência de disfunção da mesma contribuiu para a confirmação diagnóstica da discinesia ciliar.

13 - Como se caracteriza a fibrose cística?

A fibrose cística é uma patologia hereditária (autossômica recessiva) que acomete as glândulas exócrinas, levando-as a produzir uma secreção mucosa espessa. Acomete, principalmente, o trato respiratório inferior e o pâncreas. No pulmão, a secreção brônquica espessa provoca a obstrução das vias aéreas e subseqüentes infecções de repetição, com o aparecimento de bronquiectasias. As bronquiectasias localizam-se, inicialmente, no lobo superior direito e com o progredir da doença tornam-se difusas. São, geralmente, identificadas nas duas primeiras décadas de vida.

14 - Como é confirmado o diagnóstico de fibrose cística?

O diagnóstico é fornecido pela análise iônica quantitativa do suor, estimulado pela pilocarpina. Valores de sódio e cloro no suor acima de 60 mEq/l confirmam a doença. A coleta do suor por outras técnicas que não a iontoforese com pilocarpina não tem valor diagnóstico.

15 - Quais os agentes infecciosos mais relacionados ao desenvolvimento de bronquiectasias?



Outrora, o sarampo e a coqueluche eram causas freqüentes de bronquiectasias, porém, com a extensa imunização, a importância dessas doenças entre as causas de bronquiectasias diminuiu. As infecções por vírus, principalmente adenovírus, têm potencial para gerar bronquiectasias. As infecções por bactérias provocadoras de processos necrotizantes, entre elas, o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Mycoplasma pneumoniae*, os anaeróbios e o *Mycobacterium tuberculosis* também são causas de bronquiectasias.

A tuberculose, em nosso meio, ainda é uma doença infecciosa bastante comum. A infecção pelo bK pode gerar bronquiectasias pelo processo infeccioso brônquico em atividade ou por cicatrizes pulmonares de infecções prévias ou, ainda, por compressão brônquica por adenopatia hilar.

Os fungos também contribuem para o surgimento de bronquiectasias, principalmente o *Aspergillus fumigatus* e o *Histoplasma capsulatum*.

16 - O que é a aspergilose broncopulmonar alérgica?

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma entidade clínica resultante de um estado de hiperimunidade, desencadeado pela presença do *Aspergillus fumigatus* nas vias aéreas inferiores. Deve ser suspeitada em pacientes asmáticos refratários à terapêutica e que apresentem tosse com expectoração de coloração marrom, eliminada sob a forma de moldes brônquicos.

Na propedêutica encontra-se eosinofilia no sangue periférico, níveis elevados de IgE sérica e presença de anticorpos específicos contra o fungo. A ABPA leva ao desenvolvimento de bronquiectasias caracterizadas por sua localização central.

17 - Como deve ser feita a avaliação diagnóstica das bronquiectasias?

Após a suspeita clínica, a confirmação diagnóstica das bronquiectasias requer um exame de imagem (radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de tórax ou broncografia). Também é necessária a pesquisa dos possíveis fatores predisponentes. Assim, a realização dos exames de broncoscopia, de dosagem de cloro e sódio no suor, de dosagem de imunoglobulinas, de pesquisa de BAAR no escarro, de biópsia do epitélio brônquico, entre outros, deve ser direcionada de acordo com a apresentação clínica. No entanto, em menos de 50% dos casos, a etiologia é definida. Devem ser avaliados o estado nutricional do indivíduo e sua função pulmonar.

18 - Quais as possíveis alterações na radiografia simples de tórax nos pacientes com bronquiectasias?

A radiografia simples de tórax pode ser normal nos indivíduos com doença na fase inicial. As seguintes alterações são sugestivas de bronquiectasias:

- imagens paralelas em linhas ("trilhos de trem"), que ocorrem devido ao espessamento da parede brônquica;
- imagens anelares;
- atelectasias laminares;
- hiperinsuflação dos segmentos pulmonares subjacentes.

A radiografia de tórax é um método de baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de bronquiectasias.

19 - Qual o papel da tomografia computadorizada de tórax no diagnóstico das bronquiectasias?

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tornou-se o método diagnóstico de escolha nas suspeitas de bronquiectasias, alcançando uma sensibilidade de 97%. Permite também identificar ou afastar outras patologias, bem como orientar a terapêutica cirúrgica. É importante destacar que a TCAR caracteriza-se pela reconstrução espacial da imagem e realização de cortes finos (1 a 3 mm), visualizando, assim, as vias áreas distais.

20 - Quais as alterações na tomografia de tórax de pacientes com bronquiectasia?

As alterações na tomografia de tórax sugestivas de bronquiectasias consistem em:



- dilatação da via aérea, que é identificada pela presença do sinal de anel de sinete (diâmetro do brônquio maior que 1,5 vezes em relação ao vaso adjacente), imagens em "linha de trem" (imagens lineares paralelas) ou imagens anelares;
- espessamento da parede brônquica, que é um dado mais subjetivo no seu reconhecimento;
- ausência de redução do calibre do brônquio, a medida que se dirige para a periferia;
- imagem localizada de hipertransparência pela presença de tampão mucoso obstruindo a via aérea com aprisionamento de ar ("air trapping") pós obstrução.

21 - O que é bronquiectasia de tração?

Bronquiectasia de tração é um termo utilizado para descrever a dilatação brônquica que surge em função da retração do parênquima, provocada por fibrose pulmonar. É tipicamente um achado de imagem e na maior parte dos casos não apresenta as características clínicas das bronquiectasias propriamente ditas.

22 - Qual o papel da broncografia no diagnóstico das bronquiectasias?

A broncografia é um exame radiológico da árvore brônquica, que utiliza a aplicação de contraste iodado nos brônquios através de um cateter ou por broncoscopia, permitindo a identificação adequada das bronquiectasias. Atualmente, no entanto, está em desuso, por ser um exame invasivo, não isento de complicações, apresentar dificuldades técnicas na sua realização e, principalmente, pelo surgimento da tomografia computadorizada de alta resolução.

23 - Quais são as alterações encontradas na avaliação funcional pulmonar?

Do ponto de vista espirométrico, caracteristicamente, os pacientes bronquiectásicos apresentam distúrbio ventilatório obstrutivo (VEF_1 reduzido com redução da relação VEF_1/CVF), porém, nas fases avançadas da doença, pode ser identificado distúrbio restritivo (redução da CVF com relação VEF_1 /CVF normal), gerado pela destruição do parênquima pulmonar.

A gasometria, nas fases mais avançadas da doença, pode mostrar hipoxemia e, mais rara e tardiamente, hipercapnia.

O comprometimento da membrana alvéolo-capilar, também em fases mais avançadas da doença, pode ser evidenciado pela redução da difusão do monóxido de carbono (DLCO).

24 - Qual é o papel da broncoscopia nos pacientes com bronquiectasia?

A broncoscopia não tem valor como exame diagnóstico de bronquiectasia, porém, permite o reconhecimento de uma possível obstrução brônquica (corpo estranho, neoplasia), geradora do processo patogênico. Além disso, contribui na localização de segmento broncopulmonar responsável por hemoptise, sintoma que com frequência associa-se à bronquiectasia. Deve ser indicada sempre que estivermos investigando um caso com bronquiectasia localizada.

25 - Quais são os objetivos da terapêutica dos pacientes com bronquiectasia?

A terapêutica dos pacientes portadores de bronquiectasias deve ter como objetivos a melhora dos sintomas e evitar ou reduzir a progressão da doença. Para isso é fundamental, sempre que possível, identificar e remover o fator causal, tratar adequadamente os processos infecciosos intercorrentes e potencializar a higienização da árvore brônquica.

É interessante ressaltar que a literatura é extremamente pobre em estudos sobre bronquiectasias, o que torna grande parte das condutas utilizadas sem, ainda, evidência científica suficiente para recomendá-las.

26 - Como reconhecer uma exacerbação infecciosa de bronquiectasia?

Na exacerbação infecciosa de bronquiectasia, tal qual na DPOC, o paciente apresenta aumento do volume e da purulência do escarro em relação ao habitual, bem como surgimento ou aumento da dispnéia, no caso dessa ser previamente existente. Associadamente podem surgir sibilância,



hemoptise e adinamia. Febre e calafrios são incomuns. A radiografia do tórax pode mostrar imagens alveolares nas regiões comprometidas por bronquiectasia.

27 - Quais são os agentes infecciosos relacionados às exacerbações de bronquiectasia?

A flora bacteriana, durante as exacerbações de pacientes com bronquiectasia, é bastante semelhante a dos pacientes com DPOC. Na fase inicial da doença, há um predomínio de infecções por pneumococo e hemófilo. Entretanto, com o evoluir da patologia e, principalmente, nos pacientes com fibrose cística, as bactérias multirresistentes, entre elas, a *pseudomonas* e o *S. aureus*, passam a colonizar as vias aéreas, exercendo um papel significativo nas agudizações.

28 - Quais são as opções de antimicrobianos na terapêutica das exacerbações infecciosas de bronquiectasia?

O esquema antimicrobiano, geralmente empírico, vai ser baseado na gravidade da doença. Desta forma, os pacientes que se encontram na sua fase inicial podem utilizar como opções: amoxicilina, associação de beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamases, cefalosporinas de segunda geração, azitromicina ou quinolona respiratória (moxifloxacina, gatifloxacina ou levofloxacina).

Os indivíduos que apresentam infecções recorrentes ou nos quais há suspeita de colonização bacteriana devem ter o estudo microbiológico do escarro como guia da terapêutica.

Nos indivíduos com doença avançada, principalmente nos portadores de fibrose cística, a cobertura para *pseudomonas* e *S. aureus* é imperiosa, constituindo a ciprofloxacina como a melhor opção para tratamento ambulatorial. Naqueles que necessitam de internação, as cefalosporinas de ação anti-*pseudomonas* (ceftazidima, cefepime e ceftipiroma), a ticarcilina, a ticarcilina associada ao clavulanato, a piperacilina associada ou não ao tazobactam, o imipenem, o meropenem, o aztreonam e a ciprofloxacina constituem opções no arsenal terapêutico. Quando for identificado o *S. aureus*, deve-se utilizar a oxacilina ou, de acordo com o antibiograma, a vancomicina.

29 - Em que consiste a utilização de regimes antimicrobianos preventivos nos pacientes com bronquiectasia?

Teoricamente, a utilização de regimes de antibiótico, ditos preventivos ou supressivos, promoveria a diminuição da carga bacteriana nas vias aéreas de indivíduos cronicamente colonizados e, assim, reduziria o número de agudizações e a progressão da doença.

Existem inúmeros esquemas antimicrobianos, entre eles, podemos exemplificar:

- uso de antibiótico oral por 7 a 10 dias, alternando com 7 a 10 dias sem a medicação;
- uso diário de um antibiótico, como a ciprofloxacina (500 a 1500mg/dia) ou a amoxicilina (3,0g/dia), de maneira ininterrupta;
- uso diário de um antibiótico inalado, como os aminoglicosídeos;
- uso intermitente de um antibiótico parenteral com ação contra *pseudomonas*.

Alguns estudos isolados mostraram que, em indivíduos colonizados por *pseudomonas*, a utilização de tobramicina inalada reduziu a carga bacteriana e promoveu melhora das condições clínicas dos pacientes. Porém, não existem, ainda, evidências suficientes para a recomendação de determinado esquema.

30 - Qual o papel da fisioterapia no tratamento de pacientes com bronquiectasia?

A fisioterapia é parte fundamental no tratamento dos pacientes com bronquiectasias. Através de manobras, em especial de drenagem postural (técnica que se utiliza da gravidade para acentuar a drenagem das secreções de determinado segmento pulmonar), promove-se um aumento na depuração das secreções brônquicas, com redução do número de agudizações e da velocidade de progressão da doença.

Para que a drenagem postural tenha eficácia, é necessário que seja feita de maneira regular, pelo menos diariamente e que tenha duração de 15 a 30 minutos por sessão. Manobras adicionais, como a tapotagem e a utilização de "flutter", parecem eficazes.



31 - Qual o papel dos broncodilatadores nos pacientes portadores de bronquiectasias?

A hiperreatividade das vias aéreas, provavelmente por inflamação da parede brônquica, está geralmente presente nos indivíduos com bronquiectasia. Desta forma, o uso dos broncodilatadores promove alívio dos sintomas e, talvez, melhor drenagem dos brônquios.

32 - Qual o papel dos corticóides na terapêutica dos pacientes bronquiectásicos?

O processo inflamatório brônquico é peça chave na patogenia das bronquiectasias, assim, o uso de agentes anti-inflamatórios poderia, teoricamente, ser benéfico no seu tratamento. Por outro lado, os corticóides sistêmicos poderiam reduzir a imunidade e, conseqüentemente, aumentar a colonização bacteriana da árvore brônquica.

No momento, não existem estudos controlados a respeito do uso do corticóide sistêmico na agudização ou na manutenção dos pacientes bronquiectásicos. Entretanto, especialmente nas agudizações acompanhadas de sibilos, seu uso parece ser benéfico. Em relação ao uso do corticóide inalado, há alguma evidência de que a sua utilização regular promoveria uma melhora funcional pulmonar dos pacientes.

Do ponto de vista prático, pode-se utilizar o corticóide sistêmico, associado com antibiótico, nas exacerbações. Enquanto que o corticóide inalado deve ter sua indicação individualizada, devendo ser usado nos pacientes mais sintomáticos.

33 - Quais são as outras opções medicamentosas no tratamento dos pacientes com bronquiectasia?

OPÇÃO	COMENTÁRIOS
Mucolíticos	Não há evidências para sua recomendação rotineira, embora estudos com altas doses de bromexina associada a antibiótico promoveu uma maior depuração das secreções brônquicas.
Xantinas	Não há estudos controlados em pacientes com bronquiectasia.
Antagonistas de receptores de leucotrieno	Não há estudos controlados em pacientes bronquiectásicos.
Agentes inalados hiperosmolares	O uso do manitol inalado, sob a forma de pó seco, mostrou, em um estudo, melhorar a depuração traqueobrônquica. Porém, há necessidade de estudos com maior número de pacientes para confirmar esse efeito.
DNase humana recombinante inalada	É uma enzima que provoca a lise do DNA secretado pelos neutrófilos nos locais de inflamação. Mostrou não ser útil na terapêutica de pacientes com bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística.

34 - Quais vacinas devem ser recomendadas nos pacientes com bronquiectasia?

Os pacientes com bronquiectasia devem receber as vacinas contra influenza e pneumococo, como parte da profilaxia das agudizações infecciosas.

35 - Qual o papel da cirurgia na terapêutica dos pacientes com bronquiectasia?

O tratamento cirúrgico da bronquiectasia é bem indicado nos pacientes com boa reserva funcional pulmonar, em que a doença é localizada e não há melhora dos sintomas com as medidas clínicas e, também, nos pacientes com hemoptises.

Naqueles casos em que a doença é difusa, o tratamento é, tradicionalmente, conservador. No entanto, nas situações em que o tratamento clínico não está apresentando boa resposta e o



indivíduo apresenta determinado segmento pulmonar com maior comprometimento (maior supuração), é discutido se a ressecção dessa região não reduziria os sintomas.

36 - Existe indicação para o transplante pulmonar em pacientes com bronquiectasia?

Os pacientes com bronquiectasia difusa, em que há grande comprometimento funcional pulmonar e da qualidade de vida, são potenciais candidatos para realização de transplante pulmonar. A sobrevida dos pacientes com fibrose cística transplantados é de 70% no primeiro ano e 49% após quatro anos. Não há dados disponíveis para os outros tipos de bronquiectasia.

37 - Leitura recomendada

1. Barker AF. Clinical Manifestations and Diagnosis of Bronchiectasis. Rose BD. Up To Date, volume 9.2.
2. Barker AF. Treatment of Bronchiectasis. Rose BD. Up To Date, volume 9.2.
3. Cole P. Bronchiectasis, in Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ. Respiratory Medicine. Editora W. B. Saunders, 2ª edição, 1995, cap. 39, pp 1286-1316.
4. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with Pseudomonas aeruginosa. Chest 2001 Sep;120(3 Suppl):114S-117S.
5. Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 1:CD001289.
6. Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000045.
7. Kolbe J, Wells A, Ram FS. Inhaled steroids for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000996.
8. Lasserson T, Holt K, Greenstone M. Oral steroid for bronchiectasis (stable and acute exacerbations) (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD002162.
9. Steele K, Greenstone M, Lasserson JA. Oral methyl-xanthines for bronchiectasis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 1:CD002734.
10. Wills P, Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD002996.



SERETIDE®
DISKUS

SERETIDE® DISKUS
XINAFOATO DE SAMETEROL/PROPIONATO DE FLUTICASONA

GlaxoWellcome
SERETIDE® DISKUS é apresentado na forma pó, acondicionado em um dispositivo inalatório em forma de disco, contendo um strip com 60 doses.
SERETIDE® DISKUS possui as seguintes apresentações:
SERETIDE® DISKUS 50/100, com 60 doses
SERETIDE® DISKUS 50/250, com 60 doses
SERETIDE® DISKUS 50/500, com 60 doses

COMPOSIÇÃO
CADA DOSE CONTEM:
SERETIDE® DISKUS 50/100
Xinafoato de salmeterol 72,5 mcg/
Propionato de fluticasona: 100 mcg
SERETIDE® DISKUS 50/250
Xinafoato de salmeterol 72,5 mcg/
Propionato de fluticasona: 250 mcg
SERETIDE® DISKUS 50/500
Xinafoato de salmeterol 72,5 mcg/
Propionato de fluticasona: 500 mcg
Excipiente: Lactose s.s.p.: 1 dose
*equivalente a 50 mcg de salmeterol base
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

INDICAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: SERETIDE® DISKUS está indicado no tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, incluindo asma, em adultos e crianças.
Cuidados de armazenamento: Mantenha o medicamento na embalagem original, em local fresco (abaixo de 30°C) e seco.
Prazo de validade: O prazo de validade é de 18 meses contados a partir da data de fabricação, que encontra-se impressa na embalagem externa do produto, juntamente com o número do lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade pois o efeito desejado pode não ser obtido.
Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. SERETIDE® DISKUS só deve ser usado durante a gravidez e lactação se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Cuidados de administração: Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Instruções de uso: Antes de usar seu SERETIDE® DISKUS leia atentamente as instruções abaixo.
FECHADO e ABERTO, respectivamente:



1. Ao retirar seu inalador diskus do cartucho, ele se encontrará na posição fechada.

Um inalador diskus não contém 60 doses, cuidadosamente medidas, na forma pó, higienicamente protegidas. Não requer manutenção e nem troca de reflil. O indicador de dose, localizado na parte superior do dispositivo, informa quantos doses ainda restam. Os números de 1 a 5 aparecerão na cor vermelha, para alertá-lo de que restam apenas algumas doses.

1. Para abrir seu inalador diskus, segure a tampa com uma das mãos e ponha o polegar da outra mão na depressão do inalador, como indicado na figura. Gire a peça com o dedo polegar até ouvir um "click".



2. Segure o inalador diskus com o bocal à sua frente. Empurre a alavanca na posição indicada até ouvir um segundo "click". Seu inalador diskus está pronto para ser usado. Toda vez que a alavanca for empurrada, uma nova dose estará disponível para inalação, o que é mostrado pelo contador de doses. Não empurre a alavanca desnecessariamente, pois novas doses serão desperdiçadas.
3. Antes de inalar a dose, leia atentamente este item.

- Mantenha seu inalador diskus distante da boca. Expire o máximo que você puder. Lembre-se: Nunca exale em seu diskus.
- Coloque o bocal do inalador diskus em seus lábios. Inale o mais uniforme e profundamente possível, sempre através do diskus, nunca pelas narinas.
- Retire o inalador diskus da boca
- Prenda sua respiração por cerca de 10 segundos, ou pelo período de tempo que lhe for confortável.
- Expire lentamente.



4. Para fechar o inalador diskus, coloque seu polegar na depressão do aparelho e gire a peça na direção indicada. Ao fechar seu inalador diskus, ouvirá um "click" e a alavanca voltará à posição inicial. Seu inalador diskus encontra-se pronto para ser utilizado novamente. Caso sejam indicadas duas inalações consecutivas, você deve fechar seu inalador diskus e repetir todas as etapas acima mencionadas.

Lembre-se:
Mantenha seu inalador diskus seco.

Mantenha-o fechado quando não estiver sendo usado.

Nunca expire dentro do inalador diskus.

Não empurre a alavanca desnecessariamente, pois novas doses serão desperdiçadas.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: irritação na garganta, candidíase (sapinho) na boca e na garganta e palpitações.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.
Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações: O uso de SERETIDE® DISKUS é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Habilidade de dirigir e operar máquinas: Atualmente, não existem dados disponíveis que surgiram que o SERETIDE® DISKUS influencie a capacidade de dirigir veículos ou máquinas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características
Propriedades farmacodinâmicas: SERETIDE® DISKUS é uma associação de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona, os quais possuem diferentes mecanismos de ação. O xinafoato de salmeterol protege dos sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. SERETIDE® DISKUS oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com beta-agonistas e corticosteróides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga é abaixo descrito.
Xinafoato de salmeterol: O xinafoato de salmeterol é um agonista seletivo dos receptores beta2-adrenérgicos de longa duração. Esta propriedade farmacológica do salmeterol proporciona uma proteção mais efetiva contra broncoconstrição induzida pela histamina do que obtida com o uso dos agonistas beta2-adrenérgicos de curta duração convencionais, e produz uma broncodilatação de longa duração (pelo menos 12 horas).

Em testes in vitro, observou-se que o xinafoato de salmeterol é um inibidor potente e de ação duradoura da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, tais como: a histamina, leucotrienos e prostaglandinas D2. No ser humano, o xinafoato de salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado e, após uma única dose, inibe a hiperreatividade brônquica. Estes dados indicam que o xinafoato de salmeterol possui uma atividade adicional não-broncodilatadora, cuja significância clínica não está clara. Este mecanismo difere da atividade antiinflamatória dos corticosteróides.
Propionato de fluticasona: O propionato de fluticasona, quando inalado nas doses recomendadas, possui ação antiinflamatória pulmonar potente, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma, sem a ocorrência dos efeitos adversos, observados quando os corticosteróides são administrados por via sistêmica.

Propriedades farmacocinéticas: Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altere a farmacocinética de cada droga, descritas abaixo:

O xinafoato de salmeterol atua localmente nos pulmões, e por isso, os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Adicionalmente, existem apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol, devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática, tendo em vista serem muito baixas, em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/ml ou menos), encontradas após a inalação.
Após a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, ácido hidroxinaltico pode ser detectado na circulação sistêmica, atingindo no estado de equilíbrio, observados em estudos de toxicidade. Nenhum efeito malefício foi observado em pacientes com obstrução das vias aéreas, na terapia regular de longa duração (mais do que 12 meses).
Propionato de fluticasona: Após administração intravenosa, a farmacocinética do propionato de fluticasona mostra-se proporcional à dose e pode ser descrita através de três exponenciais. O propionato de fluticasona é intensamente distribuído (Vd aproximado de 300 L) e possui um clearance plasmático elevado (Cl estimado 1,1 l/min), indicando uma eliminação hepática intensa. A concentração plasmática máxima é reduzida a aproximadamente 98% em 3-4 horas, e apenas baixas concentrações plasmáticas estão associadas à meia-vida terminal, que é aproximadamente de 8 horas.

Após a administração oral, 87 a 100% do propionato de fluticasona é excretado nas fezes. A biodisponibilidade oral absoluta e desprezível (<1%) devido à combinação da absorção incompleta pelo trato gastrointestinal e o intenso metabolismo de primeira passagem.
Após a administração por via inalatória, a biodisponibilidade sistêmica absoluta do propionato de fluticasona é estimada em 12-26%, dependendo da apresentação. A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre principalmente através dos pulmões, sendo inicialmente rápida, e posteriormente prolongada.

A ligação à proteína plasmática é de 91%. O propionato de fluticasona é intensamente metabolizado pela enzima CYP3A4 a um metabólito carboxílico inativo.
ESTUDOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA
A associação de salmeterol e propionato de fluticasona tem sido intensamente avaliada em estudos de toxicidade animal. Toxicidade significante só tem sido observada em doses muito acima das recomendadas terapeuticamente para humanos, e os efeitos

adversos estão relacionados ao uso de agonistas beta2-adrenérgicos potentes e glicocorticóides. Em estudos de longa duração, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos em músculo liso, em mesovário de ratas e úteros de camundongos. Entretanto, os roedores são considerados sensíveis à formação de tumores induzidos farmacologicamente. O xinafoato de salmeterol não é considerada uma droga com potencial oncogênico em humanos.

A associação de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona resulta em algumas alterações cardiovasculares, em doses elevadas. Em ratos, miocardite atrial leve e artrite focal coronariana foram relatadas como efeitos transitórios, que são solucionados com a reutilização da dose. Nenhum efeito adverso cardíaco grave foi observado nos estudos em humanos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

SERETIDE® DISKUS é indicado no tratamento regular das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, incluindo asma, em adultos e crianças, quando a combinação broncodilatador e corticosteróide por via inalatória for apropriada:

- Pacientes em tratamento de manutenção com beta-agonistas de longa duração e corticosteróides por via inalatória.
- Pacientes que estão em terapia sintomática com corticosteróide por via inalatória.
- Pacientes em terapia regular com broncodilatadores por via inalatória.

CONTRA-INDICAÇÕES
O uso de SERETIDE® DISKUS é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

O uso de SERETIDE® DISKUS em pacientes com doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias deve ser acompanhado de um programa contínuo e a resposta do paciente deve ser monitorizada clinicamente pelos testes de função pulmonar. O aumento do uso de agonista beta2 de curta duração indica a deterioração do controle da asma. Sob estas condições, o planejamento de monitorização da asma deve ser reavaliado. A deterioração súbita e progressiva no controle da asma é potencialmente perigosa e o aumento da dose de corticosteróide deve ser considerado. Quando a dose usual de SERETIDE® DISKUS torna-se ineficaz no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico e, caso seja necessário, a administração sistêmica de corticosteróides, em casos de infecção, deve ser efetuada. SERETIDE® DISKUS não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nesta circunstância, deve ser utilizado: um broncodilatador de rápida ação (álbutamol, por exemplo). Os pacientes devem ser avisados para manter sua medicação de alívio sempre disponível. O tratamento com SERETIDE® DISKUS não deve ser suspenso abruptamente.

Como toda e qualquer medicação que contenha doses elevadas de corticosteróides deve ser administrado com cautela a pacientes portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, e também a pacientes portadores de tireotoxicose. Casos raros de glaucoma e aumento da pressão intra-ocular foram relatados com o uso de corticosteróides por via inalatória. A transferência e monitorização de pacientes em tratamento com esteróides orais para o propionato de fluticasona necessitam de cuidados especiais, uma vez que a diminuição da função adrenocortical, ocasionada pelo uso prolongado de esteróides sistêmicos, pode levar um tempo considerável.

Propionato de fluticasona e Função Adrenocortical
A depressão do cortisol plasmático pode ocorrer em um pequeno número de pacientes adultos em tratamento com altas doses de propionato de fluticasona por via inalatória (por exemplo, >1mg/dia). Entretanto, a secreção diária de hormônios adrenocorticais permanece dentro da taxa normal durante o tratamento com propionato de fluticasona por via inalatória. Não foram observados efeitos colaterais sistêmicos em pacientes tratados com doses de manutenção. Não existem relatos de retardo no crescimento e desenvolvimento de pacientes mais jovens. Os benefícios obtidos através do tratamento com propionato de fluticasona por via inalatória minimizam a necessidade da administração de esteróides orais. A transferência de pacientes em tratamento com esteróides necessita de Cuidados especiais, uma vez que a diminuição da função adrenocortical, ocasionada pelo uso prolongado de esteróides sistêmicos, pode levar um tempo considerável. Pacientes que tenham sido tratados com esteróides sistêmicos por longo período de tempo, ou com altas doses, podem ter supressão adrenocortical. Gravidez e lactação: A segurança do uso de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona durante a gravidez não foi estabelecida. Estudos de reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticóides e agonista beta2-adrenérgico tanto para as drogas administradas individualmente, quanto em associação. Os estudos clínicos revelam que estes efeitos não são considerados significativos em doses terapêuticas. Os testes de genotoxicidade não têm demonstrado potencial mutagênico para o propionato de fluticasona e para o xinafoato de salmeterol. Como os estudos sobre reprodução realizados em animais nem sempre são capazes de prever a resposta em humanos, SERETIDE® DISKUS só deve ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Não existem estudos sobre a excreção do xinafoato de salmeterol e do propionato de fluticasona no leite materno. Entretanto, a concentração plasmática de ambos após a administração por via inalatória é baixa. Estes dados estão de acordo com os estudos de lactação em animais, nos quais baixas concentrações das drogas foram encontradas.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

O uso de beta-bloqueadores seletivos e não seletivos devem ser evitados nas doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, a menos que existam razões suficientes para o uso.

Apesar dos níveis plasmáticos de salmeterol e propionato de fluticasona por via inalatória serem muito baixos, a interação com outros substratos inibidores do CYP3A4 não pode ser desconsiderada.

REAÇÕES ADVERSAS

Como SERETIDE® contém propionato de fluticasona e salmeterol, o tipo e a intensidade das reações adversas relacionadas a cada fármaco individualmente devem ser levadas em consideração e estão abaixo relacionadas. Não existem evidências de reações adversas adicionais relacionadas à associação dos dois fármacos.
Xinafoato de salmeterol: Reações adversas relacionadas ao tratamento com agonistas beta2, tais como tremor, enxaqueca e palpitações. Estes efeitos são transitórios e tendem a minimizar ao longo do tratamento.
Arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrasístole podem ocorrer em alguns pacientes. Existem relatos de artralgia, câibras e reações de hipersensibilidade, incluindo rash, edema e angioedema.

Propionato de fluticasona: Em alguns pacientes, podem ocorrer rouquidão e candidíase na boca e na garganta. O desconforto ocasionado pode ser prevenido fazendo a lavagem da boca com água, após o uso de SERETIDE® DISKUS. A candidíase sintomática pode ser tratada com terapia anti-fúngica tópic, sem haja necessidade de descontinuar o uso de SERETIDE® DISKUS.

Reações de hipersensibilidade cutânea foram relatadas durante o tratamento.

Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com consequente aumento imediato na dificuldade de respirar, após a dose. Este quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida, por via inalatória. Nestes casos, o uso de SERETIDE® DISKUS deve ser imediatamente interrompido e, caso seja necessária, uma terapia alternativa deve ser instituída.

Reações de hipersensibilidade cutânea foram relatadas.

Salmeterol e propionato de fluticasona, em associação: As seguintes reações adversas foram relatadas nos ensaios clínicos: rouquidão/disfonia, irritação na garganta, enxaqueca, candidíase na boca e na garganta e palpitações.

POSOLOGIA

O SERETIDE® DISKUS só deve ser administrado por via oral. Os pacientes devem ser alertados quanto à natureza profilática da terapia com o SERETIDE® DISKUS, e que este deve ser utilizado regularmente, mesmo quando estejam assintomáticos. A dose pode ser ajustada até que se atinja o controle, ou reduzida à dose efetiva mínima, de acordo com a resposta individual de cada paciente.

Os pacientes devem ser orientados quanto ao fato de que a dose prescrita é a ideal para seu tratamento e que só deve ser modificada pelo médico.
Não existe a necessidade de ajuste de dose, no tratamento de portadores de insuficiências hepática ou renal.

Doses recomendadas:
Adultos e adolescentes acima de 12 anos:
Uma inalação de 50/100, 50/250 ou 50/500 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Crianças acima de 4 anos:

Uma inalação de 50/100 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia.

PACIENTES IDOSOS
Não existe a necessidade de ajuste da dose em pacientes idosos.

SUPERDOSAGEM
Não existem relatos de superdosagem com o uso de SERETIDE® DISKUS. Os sintomas de superdosagem para ambas as drogas são abaixo relacionados.

Os sinais e sintomas de superdosagem por salmeterol são tremor, enxaqueca e taquicardia. Os antídotos preferenciais são os bloqueadores-beta cardiolécticos, os quais devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo. Se a terapia com SERETIDE® tiver que ser interrompida devido a superdosagem, deve ser providenciada a substituição da terapia de esteróides que for julgada apropriada.

A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar a supressão temporária da função adrenal. Neste caso, não há necessidade de se tomar nenhuma medida emergencial, e a função adrenal é recuperada em alguns dias, podendo ser avaliada através da dosagem do cortisol plasmático.

ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E ENTRA EM COMERCIALIZAÇÃO. TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Glaxo Wellcome S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ CEP nº 33.172-640/0001-92 - MS - 0.025.0105
Farm. Resp.: Ur. Milton de Oliveira - CRF-RJ nº 5522
Fabricado por: Glaxo Wellcome INC, Estados Unidos. Embalado por: Glaxo Wellcome México, S.A. de C. V. Indústria Brasileira.
Glaxo Wellcome S.A.
CENTRAL DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-266001