UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)

CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA VIDA REAL DE PESSOAS COM DPOC ATENDIDAS NUM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO SUS

VICTOR DURIER CAVALCANTI DE ALMEIDA

Salvador - BA

2022

CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA VIDA REAL DE PESSOAS COM DPOC ATENDIDAS NUM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO SUS

VICTOR DURIER CAVALCANTI DE ALMEIDA

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação Stricto Sensu Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
Orientador: Profª. Dra. Fernanda Warken Rosa Camelier
Linha de Pesquisa: Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos (Linha 02).

Salvador - BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

A447c Almeida, Victor Durier Cavalcanti de

CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA VIDA REAL DE PESSOAS COM DPOC ATENDIDAS NUM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO SUS / Victor Durier Cavalcanti de Almeida. - Salvador, 2022.
64 fls : il.

Orientador(a): Fernanda Warken Rosa Camelier.
Inclui Referências
Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2022.

1.DPOC. 2.Tratamento Farmacológico. 3.Dispensação de medicamentos.

CDD: 577

FOLHA DE APROVAÇÃO

"CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA VIDA REAL DE PESSOAS COM DPOC ATENDIDAS NUM AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO SUS."

VICTOR DURIER CAVALCANTI DE ALMEIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 25 de março de 2022, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

Professor(a) Dr.(a) FERNANDA WARKEN ROSA CAMELIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Reabilitação
Universidade Federal de São Paulo

Professor(a) Dr.(a) ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Saúde Pública
Instituto de Saúde Coletiva

Professor(a) Dr.(a) MARIANA RODRIGUES GAZZOTTI
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
Doutorado em Medicina (Pneumologia)
Universidade Federal de São Paulo

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.”

Ayrton Senna

Agradecimentos

A Deus por me conceder vida e saúde, além de todas as bênçãos concedidas, por me dar forças e sabedoria para continuar com meus objetivos.

Às minhas filhas, Lara e Maria Durier, fontes inesgotáveis de vontade de me tornar melhor, atingir objetivos, são quem me fazem levantar a cada dia e ter certeza que minhas missões serão cumpridas para buscar ser o melhor exemplo. Vocês são minha vida!

À minha esposa, Fernanda Durier, pelo seu companheirismo, seus conselhos, e compreensão em todos os momentos. Amo você!

Aos meus Pais, Silvia e Admar, por me apoiarem, motivarem e acreditarem em mim. Meus alicerces.

À minha orientadora, Prof.ª Dra Fernanda Camelier e ao Prof. Dr. Aquiles Camelier, por permitirem que eu fizesse parte de uma família acadêmica, por todo o incentivo desde a época da graduação; pelos exemplos, ensinamentos; por dedicarem o seu tempo e por me auxiliarem constantemente em cada etapa desse trabalho. Vocês são verdadeiros Professores Doutores!

À minha sogra, Edneusa Menezes, pela ajuda e força que sempre tive quando necessitei.

Aos colegas de Mestrado, em especial Natasha, Vagner e Anne pela valiosa ajuda na execução do trabalho e por me ouvirem em momentos de desespero.

À Coordenação e Secretaria do PPGFARMA, em especial ao Prof. Dr. Aníbal Freitas Júnior e à Leia Omena, pela gentileza e assistência, e por estarem sempre à disposição para ajudar.

Essa vitória também é de vocês!

Sumário

1. Introdução 13
1.1 Problema de Pesquisa 13
2. Justificativa 15
3. Objetivos 16
3.1 Objetivo geral 16
3.2 Objetivo específico 16
4. Fundamentação Teórica 17
4.1 Definição da DPOC 17
4.2 Epidemiologia 18
4.3 Fisiopatologia da DPOC 18
4.4 Diagnóstico e Classificação da DPOC 20
4.5 Tratamento não farmacológico da DPOC 25
4.6 Tratamento Farmacológico na DPOC 27
4.7 Vacina no paciente portador de DPOC 33
5. Material e Métodos 34
6. Resultados e Discussão 38
7. Referências 57

Lista de Abreviaturas

AATD	Triagem de deficiência de alfa-1 antitripsina
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclico
ATS	*American Thoracic Society*
AVD	Atividades de Vida Diária
BD	Broncodilatador
CAT	*COPD Assessment Test*
CI	Corticosteroides Inalatórios
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EOS	Eosinófilo
GOLD	*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
LABA	Beta 2 agonistas de longa ação
LAMA	Antagonista muscarínico de longa duração
LTB4	Leucotrieno B4
mMRC	Escala de dispneia *Modified Medical Research Council*
NAC	*N-acetilcisteina*
PDE4	Inibidor seletivo da fosfodiesterase
SABA	Beta 2 agonistas de curta ação
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral
VEF_1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

Lista de Figuras, Tabelas e Quadros

Lista de Figuras

Figura 1 – Tomografia do aparelho respiratório.....24
Figura 2 – Radiografia do Tórax 24
Figura 3 – Tratamento Farmacológico na DPOC.....32
Figura 4 – Gráfico Frequência de cada estádio da DPOC pela SBPT 2017.....42
Figura 5 – Gráfico Padrões de tratamento farmacológico inalado para a DPOC conforme a classificação da DPOC da SBPT. 43
Figura 6 – Gráfico de corticoide inalado.....49
Figura 7 – Gráfico acesso a corticoide inalado 51

Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis demográficas da Avaliação Inicial 38
Tabela 2: Média das escalas aplicadas para avaliação do estágio da DPOC 39
Tabela 3 – Parâmetros de função pulmonar dos pacientes avaliados.....40
Tabela 4. SBPT Classificação 44
Tabela 5– Frequência de uso de medicamentos inalados Beta 2 Agonistas 44
Tabela 6 – Pacientes moderados usando LABA + CI.....46
Tabela 7 - Pacientes graves usando LABA + CI 47
Tabela 8 – Variáveis que foram consideradas no modelo de regressão logística 52

Lista de Quadros

Quadro 1 – Estádio GOLD.....21
Quadro 2 – Avaliação combinada do GOLD.....21

Resumo

O presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil do tratamento farmacológico na Vida Real em pacientes atendidos num ambulatório público de pneumologia em Salvador-BA, comparando com o que é preconizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia (SBPT). Foi realizado um estudo descritivo. Buscou-se avaliar prontuários de indivíduos portadores de DPOC segundo a classificação da SBPT no Laboratório de Fisiologia do Exercício / DCV / UNEB. Foram preenchidas fichas de coleta de acordo com dados de prontuários, coleta de dados secundários. A investigação teve como finalidade analisar os fatores que limitam o acesso do tratamento ideal preconizado pela SBPT. Os dados foram transcritos para planilha do programa Excel e aplicado cálculos estatísticos para posterior interpretação e descrição. O impacto clínico da DPOC e o grau de dispneia dos indivíduos, que foram avaliados por meio do *COPD Assessment Test* (CAT) e da escala de dispneia *Medical Research Council* (MRC), respectivamente. Para a análise foi utilizado o banco de dados realizado no software Excel e utilizado o software SPSS. Os dados discutidos foram apresentados em média ± desvio padrão e frequência absoluta e relativa, quando conveniente, e elaborado um quadro comparativo entre o tratamento realizado entre o paciente e o indicado pela SBPT. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante. Foram avaliados pacientes buscando caracterizar o perfil do tratamento farmacológico que ocorre atualmente em portadores de DPOC no SUS comparando com o que é preconizado pela SBPT e o tratamento farmacológico para portadores de DPOC pelo protocolo de dispensação do Estado da Bahia. Foram encontrados dados que mostraram que 65,3% dos pacientes tinham acesso gratuito a medicamentos através do programa estadual de medicamentos da DPOC pelo SUS; 62 (37,13%) foram classificados como tendo uma prescrição inadequada de acordo com a SBPT, todos os pacientes classificados como DPOC leve tiveram prescrição inadequada, Dos 51 pacientes classificados moderados, 26 (50,9%) tiveram prescrição inadequada, dos 73 pacientes DPOC Grave, 25 (34,2%) apresentaram prescrição inadequada. A única variável preditora significativamente com a prescrição de corticoide inalado (CI) foi a inserção do paciente em um programa de acesso a medicamentos de forma gratuita. Concluímos que os broncodilatadores de longa duração são subutilizados no tratamento da DPOC no contexto do SUS (Bahia), em contrapartida, há um sobretratamento dos CI.

Palavras-chave: DPOC, Tratamento Farmacológico, SUS.

Abstract

The present study aims to characterize the profile of pharmacological treatment in Real Life in patients treated at a public pulmonology outpatient clinic in Salvador-BA, comparing with what is recommended by the Brazilian Society of Pulmonology (SBPT). A descriptive study was carried out. We sought to evaluate medical records of individuals with COPD according to the SBPT classification at the Exercise Physiology Laboratory / DCV / UNEB. Collection forms were filled out according to data from medical records, collection of secondary data. The investigation aimed to analyze the factors that limit access to the ideal treatment recommended by the SBPT. Data were transcribed into an Excel spreadsheet and statistical calculations were applied for later interpretation and description. The clinical impact of COPD and the degree of dyspnea of the subjects, which were assessed using the COPD Assessment Test (CAT) and the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale, respectively. For the analysis, the database performed in the Excel software and the SPSS software were used. The data discussed were presented as mean standard deviation and absolute and relative frequency, when convenient, and a comparative table was drawn up between the treatment performed by the patient and that indicated by the SBPT. A $p<0.05$ was considered statistically significant. Patients were evaluated in order to characterize the profile of the pharmacological treatment that currently occurs in patients with COPD in the SUS, comparing with what is recommended by the SBPT and the pharmacological treatment for patients with COPD by the dispensing protocol of the State of Bahia. Data were found that showed that 65.3% of patients had free access to medication through the state COPD medication program by the SUS; 62 (37.13%) were classified as having an inadequate prescription according to the SBPT, all patients classified as mild COPD had an inadequate prescription, Of the 51 patients classified as moderate, 26 (50.9%) had an inadequate prescription, of the 73 Severe COPD patients, 25 (34.2%) had inadequate prescription. The only significant predictor variable with the prescription of inhaled corticosteroids (IC) was the inclusion of the patient in a free medication access program. We conclude that long-acting bronchodilators are underused in the treatment of COPD in the context of the SUS (Bahia), on the other hand, there is an overtreatment of ICs.

Keywords: COPD, Pharmacological Treatment, SUS.

1. Introdução

1.1 Problema de Pesquisa

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a alterações nas vias aéreas e / ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos e influenciada por fatores do paciente, incluindo desenvolvimento pulmonar anormal (GOLD, 2022). Nos últimos anos, a DPOC passou a ter um papel de destaque no cenário internacional. Foi notado um grande aumento da mortalidade por DPOC, comparado à redução da mortalidade por várias outras doenças, e o entendimento de que a DPOC havia sido erroneamente rotulada como progressiva, irreversível e não tratável foram alguns dos postos-chave responsáveis pelo interesse da comunidade científica (CELLI, 2009).

A DPOC está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade (OCA *et al*., 2016). Segundo estimativas da OMS, 65 milhões de pessoas têm doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave. Mais de 3 milhões de pessoas morreram de DPOC em 2005, o que corresponde a 5% de todas as mortes no mundo, quase 90% das mortes por DPOC ocorrem em países de baixa e média renda como o Brasil (OMS, 2016). O Estudo Platino estimou a prevalência da DPOC, na cidade de São Paulo em 2005, em 15% da população com idade igual ou maior que 40 anos, apesar disso, somente 2% dessa população relata diagnóstico médico da doença, e apenas 18% refere estar sendo tratada (JARDIM *et al*, 2005). Mesmo dentre os casos mais graves de DPOC - estágios III e IV segundo o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2022), - a medicação é utilizada, apenas, por aproximadamente metade dos pacientes. A prevalência da DPOC tem como tendência aumentar nas próximas décadas devido à exposição contínua a fatores de risco e ao envelhecimento da população mundial, à medida que a longevidade aumenta, mais pessoas expressam os efeitos a longo prazo da exposição a fatores de risco para DPOC (GOLD, 2022).

Nos últimos 10 anos, a DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais (DATASUS, 2019). Dados de um estudo regional, realizado em Salvador- BA, demonstraram que 63,7% e 83,0% não recebiam tratamento farmacológico em concordância com as recomendações internacionais e nacionais, respectivamente (PINTO *et al*; 2019). A falta do tratamento adequado e

precoce da DPOC leva a consequências desastrosas para o paciente, como perda de função pulmonar e aumento da mortalidade (MANNINO, 2003).

O tratamento da DPOC vem se tornando cada vez mais eficaz, principalmente quando se fala em tratamento farmacológicos. Porém, apesar da alta prevalência da doença no Brasil, até o presente momento, há poucas evidências sobre o grau de adequação do tratamento da DPOC no país, sobretudo na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) (MILCHAK, 2014).

O tratamento farmacológico da DPOC constitui um dos principais pilares desse manejo, e muitos avanços têm sido atingidos na área nos últimos anos. Em 2017, foi publicada no Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) uma revisão sistemática sobre os avanços no tratamento farmacológico da DPOC, em 2019 foi publicado pela Associação Latinoamericana de Tórax novas evidências de medicamentos inalados usando a metodologia de perguntas clínicas no formato de PICO (Problema, Intervenção, comparação, “outcome” - desfecho) (OCA, *et al*, 2019). Em 2016 a Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica (SEPAR) Realizou Teste de adesão a inaladores, trazendo também evidências importantes (PLAZA, 2016).

É impressionante o quanto evoluíram o conhecimento e os recursos disponíveis para tratar a DPOC nesse intervalo de tempo (OCA *et al*., 2016).

2 Justificativa

A DPOC constitui um problema prioritário de saúde pública, sendo reconhecida como a terceira principal causa de morte no mundo (AZAMBUJA, 2013).

Baseado na necessidade de caracterizar o perfil do tratamento farmacológico que ocorre atualmente em portadores de DPOC no Sistema único de Saúde (SUS) comparando com o que é preconizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia se faz necessário a realização desse estudo.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar o perfil do tratamento farmacológico na Vida Real em pacientes atendidos num ambulatório público de pneumologia em Salvador / BA.

3.2 Objetivo específico

Comparar o tratamento farmacológica da vida real de pacientes atendidos num ambulatório público de Pneumologia com aquele preconizado pelo documento de tratamento da DPOC publicado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia no ano de 2017.

4. Fundamentação Teórica

4.1 Definição da DPOC

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é uma enfermidade respiratória prevenível, tratável, que está associada a uma resposta inflamatória nas vias aéreas, no tecido e na vasculatura pulmonar principalmente pela inalação de partículas e gases tóxicos (GOLD, 2022; TARANTINO, 2008; NERY *et al*., 2006). Os fatores de risco da doença podem ser divididos em pessoal e ambiental. Como pessoal, estão os fatores genéticos (deficiência de alfa1-antitripsina), hiperresponsividade e crescimento pulmonar, e quanto aos ambientais, o tabagismo, exposição a poeiras e produtos químicos ocupacionais, infecções e condição socioeconômica, sendo o tabagismo o principal componente da etiopatogenia (GOLD, 2022).

A doença apresenta sintomas característicos, o principal deles é a dispneia crônica e progressiva, uma das causas de incapacidade e ansiedade. A tosse crônica é frequentemente o primeiro sintoma de DPOC e pode ser seguido por produção de expectoração, sibilos e aperto no peito, além de características adicionais em quadros mais graves, como fadiga e perda de peso (GOLD, 2022).

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) na DPOC:

- J41.0 Bronquite crônica simples;
- J41.1 Bronquite crônica mucopurulenta;
- J41.8 Bronquite crônica mista simples e mucopurulenta;
- J42 Bronquite crônica não especificada;
- J43.1 Enfisema panlobular;
- J43.2 Enfisema centrolobular;
- J43.8 Outras formas de enfisema;
- J43.9 Enfisema não especificado;
- J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção aguda do trato respiratório inferior;
- J44.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada;
- J44.8 Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica;
- J44.9 Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada.

4.2 Epidemiologia

A DPOC está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade (OCA *et al*., 2016). Segundo estimativas da OMS, 65 milhões de pessoas têm doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave. Mais de 3 milhões de pessoas morreram de DPOC em 2005, o que corresponde a 5% de todas as mortes no mundo, quase 90% das mortes por DPOC ocorrem em países de baixa e média renda como o Brasil (OMS, 2016). Atualmente, pesquisa realizada no banco de dados do DATASUS demonstrou que o número de internações no Brasil por complicações da DPOC, no período de Janeiro de 2017 a Outubro de 2019, foi de 320.882, sendo destes 64.704 na região nordeste, 23.059 na Bahia e 959 em Salvador. Se tratando de mortalidade, a taxa nacional foi de 7,83 o estado da Bahia obteve 1468 mortes, destas 114 na sua capital. (DATASUS, 2019)

4.3 Fisiopatologia da DPOC

Duas manifestações da doença estão intimamente relacionadas: a bronquite crônica, caracterizada por expectoração causada pela presença constante de tosse e secreção dos brônquios por, pelo menos, três meses ao ano, em dois anos consecutivos e depois de afastados outros possíveis diagnósticos, tendo como os principais sintomas: Tosse; Produção de muco, que pode ser claro, branco, cinza amarelado ou verde, Fadiga, Falta de ar, Febre pode ou não se fazer presente, Dor no peito; e o enfisema pulmonar que é definido como o alargamento anormal e persistente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, ocorrendo destruição de suas paredes, sem fibrose óbvia e tendo como principais sintomas: Respiração difícil ou sensação crônica de falta de ar, Tosse persistente, Chiado (ou sibilo) ao respirar, Inchaço no tórax e dor no peito, Produção crônica de muco, além de apresentar maior probabilidade de contrair e desenvolver outras doenças respiratórias (TARANTINO, 2008; NERY et al., 2006).

Na DPOC, como respostas aos agentes tóxicos e partículas inaladas, ocorre a ativação de macrófagos e células epiteliais, produzindo assim o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e também acontece a liberação pelos macrófagos de células inflamatórias, como a interleucina 8 (IL-8) e leucotrieno B4 (LTB4) (TARANTINO, 2008; NERY *et al*., 2006; CARVALHO *et al*., 2005). Esse número elevado de células inflamatórias tem associação com a gravidade da doença (TARANTINO, 2008). Nos episódios de exacerbação também ocorre um aumento do número de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T CD8+, e a produção de mediadores inflamatórios como a TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, em diversas partes dos pulmões. Em alguns indivíduos também pode ocorrer

um aumento do número de eosinófilos (TARANTINO, 2008; NERY *et al*., 2006; CARVALHO *et al*., 2005).

Este processo inflamatório agudo também leva a uma lesão do tecido pulmonar, causando recrutamento e proliferação de células epiteliais, subepiteliais e mesenquimais para a produção de nova matriz de tecido conjuntivo. Contudo, os estímulos inflamatórios persistentes e a recorrente formação de novo tecido conjuntivo pode levar a uma fibrose peribrônquica, causando obstrução fixa ao fluxo aéreo (TARANTINO, 2008; NERY *et al*., 2006).

Na DPOC avançada, a obstrução das vias aéreas periféricas, a destruição parenquimatosa e as alterações da vasculatura pulmonar reduzem a capacidade de trocas gasosas do pulmão, provocando hipóxia e hipercapnia (TARANTINO, 2008). A hipertensão pulmonar se desenvolve tardiamente no curso da DPOC e está associada ao desenvolvimento de *cor pulmonale* e a um prognóstico ruim. Sendo causada por vasoconstricção devido a fatores como hipóxia, alterações na vasodilatação e produção anormal de vasoconstrictores; remodelamento das artérias pulmonares com redução do lúmen; e pela destruição do leito capilar pulmonar pelo enfisema. A hipertensão pulmonar e a redução do leito vascular devido ao enfisema podem levar à sobrecarga do ventrículo direito, ocasionar hipertrofia ventricular direita e consequentemente, insuficiência cardíaca direita, definindo o quadro de *cor pulmonale* (TARANTINO, 2008; NERY *et al*., 2006).

Além de todas essas alterações, existem os efeitos sistêmicos, como inflamação sistêmica e a disfunção muscular esquelética. A inflamação inclui a presença de estresse oxidativo, elevadas concentrações de citocinas circulantes e ativação das células inflamatórias. Enquanto que a disfunção muscular esquelética inclui perda progressiva de massa muscular de várias anomalias biogenéticas como redução da capilarização das fibras musculares, alterações histológicas de tipo de fibras musculares, alterações enzimáticas intracelulares das fibras musculares e presença de estresse oxidativo intracelular. Todos esses efeitos repercutem no surgimento de outras doenças concomitantes além de limitação da capacidade física, piora de prognóstico, maior gravidade da doença, exacerbações e mortalidade (BOTTEGA, 2014; VESTBO *et al*., 2013; TARANTINO, 2008).

4.4 Diagnóstico e Classificação da DPOC

A doença apresenta sintomas característicos, o principal deles é a dispneia crônica e progressiva, uma das causas de incapacidade e ansiedade. A tosse crônica é frequentemente o primeiro sintoma de DPOC e pode ser seguido por produção de secreção com expectoração, sibilos (sinal de broncoespasmo na ausculta pulmonar) e aperto no peito (percepção do paciente), além de características adicionais em quadros mais graves, como fadiga e perda de peso (GOLD, 2022). Muitos pacientes só referem a dispneia numa fase mais avançada da doença, pois muitas vezes atribuem parte da incapacidade física ao processo de envelhecimento e à falta de condicionamento físico e/ou sedentarismo. (TARANTINO, 2008).

A avaliação espirométrica é fundamental para a obtenção da curva expiratória volume-tempo, sendo obrigatória na suspeita clínica de DPOC e deve ser realizada antes e após administração de broncodilatador, A prova broncodilatadora na espirometria é habitualmente realizada com o uso de quatro jatos de 100 µg de fenoterol ou de salbutamol, de preferência com o uso de câmara de expansão ou de espaçadores, após instruções para o paciente, sendo a resposta medida depois de 15-20 minutos. A espirometria avalia diversos parâmetros, contudo os mais importantes são a capacidade vital forçada (CVF) - o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, o que se dá a partir do ponto de máxima inspiração; o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) - é o volume de ar exalado no primeiro segundo a partir do ponto de máxima inspiração. Os valores médios dependem do sexo e da idade do paciente, e a relação VEF_1/CVF, por ter menor variabilidade inter e intra-individual. A limitação do fluxo aéreo é constatada pela relação VEF_1/CVF menor que 0,70 pós-broncodilatador (pós-BD) (GOLD, 2022; OCA *et al*., 2016).

O nível de limitação ao fluxo aéreo expiratório, avaliado através da espirometria, é recomendado pelo documento da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, 2017) e também é usado para identificar a gravidade da doença, como mostra o Quadro 1. Estes níveis de limitação ao fluxo de ar recomendados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia em 2017 , e avaliados pelo Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1), são baseados nos graus de limitação espirométrica da DPOC conforme consta no documento GOLD. Esta classificação espirométrica descreve os seguintes estádios: o Estádio I, doença leve com VEF_1 pós-BD 80% do previsto com relação VEF1/CVF inferior a 0,70 pós-broncodilatador; Estádio II, doença moderada, com VEF_1 pós-BD < 80% e > 50% do previsto, com relação VEF_1/CVF

inferior a 0,70 pós-BD; Estádio III, doença grave, $VEF_1/CVF < 0,70$ pós-BD $VEF_1 < 50\%$ e $\geq 30\%$ do previsto ou indivíduos com hipoxemia intensa, mas sem hipercapnia, ou em fase estável com dispneia grau 2 ou 3; e, por fim, o Estádio IV, doença muito grave, $VEF_1/CVF < 0,70$ pós-BD e $VEF_1 < 30\%$ do previsto, ou indivíduos com hipercapnia ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direta ou com dispneia que incapacite a realizar atividades diárias necessárias à sustentação e higiene pessoais, dispneia grau 4. A classificação ou estadiamento clínico da DPOC conforme a última versão do documento GOLD 2022, está disposta no Quadro 2 .

Quadro 1 – Classificação Espirométrica pelo SBPT 2017 e GOLD 2022.

Estádio I – leve	$VEF_1/CVF < 0,70$; $VEF_1 \geq 80\%$
Estádio II - moderado	$VEF_1/CVF < 0,70$; $50\% \leq VEF_1 < 80\%$
Estádio III - grave	$VEF_1/CVF < 0,70$; $30\% \leq VEF_1 < 50\%$
Estádio IV - muito grave	$VEF_1/CVF < 0,70$; $VEF_1 < 30\%$

VEF_1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

Quadro 2 – Estadiamento clínico da DPOC conforme o GOLD 2022.

Paciente	**Característica**	**Classificação espirométrica**	**Exacerbações por ano**	**mMRC**	**CAT**
Grupo A	Baixo risco Menos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
Grupo B	Baixo risco Mais sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
Grupo C	Alto risco Menos sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
Grupo D	Alto risco Mais sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

mMRC: *Modified Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*.

As diretrizes atuais incorporam a avaliação de sintomas e exacerbações à Espirometria para classificação da gravidade, reconhecendo que apenas medidas espirométricas são insuficientes. De fato, a intensidade da dispneia e o comprometimento do estado de saúde têm uma baixa relação com o VEF_1. (J Bras Pneumol, 2017).

A classificação da gravidade da DPOC tem por objetivo estabelecer o grau de obstrução do fluxo aéreo, determinar a intensidade dos sintomas (especificamente o grau de dispneia e avaliar o risco de exacerbação (J Bras Pneumol, 2017).

Pacientes com o mesmo grau de obstrução ao fluxo aéreo podem ter diferentes graus de dispneia. A escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (MRC) é de fácil aplicação, compreensão e magnitude do sintoma e é preditora de sobre vida em cinco anos (NISHIMURA, 2002). MRC é um instrumento tradicionalmente utilizado na literatura internacional. A escala do MRC é composta por apenas cinco itens, sendo que o paciente escolhe o item que corresponde a quanto a dispneia limita suas atividades de vida diária (AVD) (Bestall, 1999). O paciente relata seu grau subjetivo de dispneia escolhendo um valor entre 1 e 5: 1 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 2 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve), 3 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar), 4 (pára para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos) e 5 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo) (Bestall, 1999).

Questionários de Qualidade de vida são importantes para a eficácia do tratamento mas pouco práticos para seu para seu uso no dia a dia. Para preencher a necessidade de um instrumento de fácil aplicação que avaliasse o estado de saúde de forma multidirectional e que tivesse impacto na avaliação e seguimento da DPOC. O COPD Assessment Test (CAT) o questionário mais utilizado, ele é composto de oito itens, denominados tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o paciente escolhe apenas uma opção de resposta, cuja pontuação varia de zero a cinco. Ao final do teste, soma-se a pontuação de todas as respostas e, assim, avalia-se o impacto clínico da DPOC conforme a pontuação de estratificação do estudo de desenvolvimento e validação do CAT. Os resultados variam de acordo com a faixa dos escores obtidos, classificados da seguinte forma em relação ao impacto clínico: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave (SILA, 2013).

Para a classificação da gravidade da DPOC, a Sociedade Brasileira de Pneumologia utiliza o VEF1 pós Broncodilatador expressos em porcentagem do predito e a escala de mMRC ou Escore CAT. Deve ser usado o critério de pior resultado. A DPOC deve ser classificada com leve, moderada, grave ou muito grave,

e o tratamento deve ser recomendado para cada classe de gravidade. Critérios para definição em:

Leve: Índice de mMRC abaixo de 2 ou CAT abaixo de 10, zero ou uma exacerbação por ano sem internação hospitalar e Espirometria com VEF_1 pós BD acima de 50% do predito;

Moderado: Índice de mMRC acima ou igual da 2 ou CAT acima ou igual 10, Zero ou uma exacerbação por ano sem internação hospitalar e Espirometria com VEF_1 acima de 50% do predito;

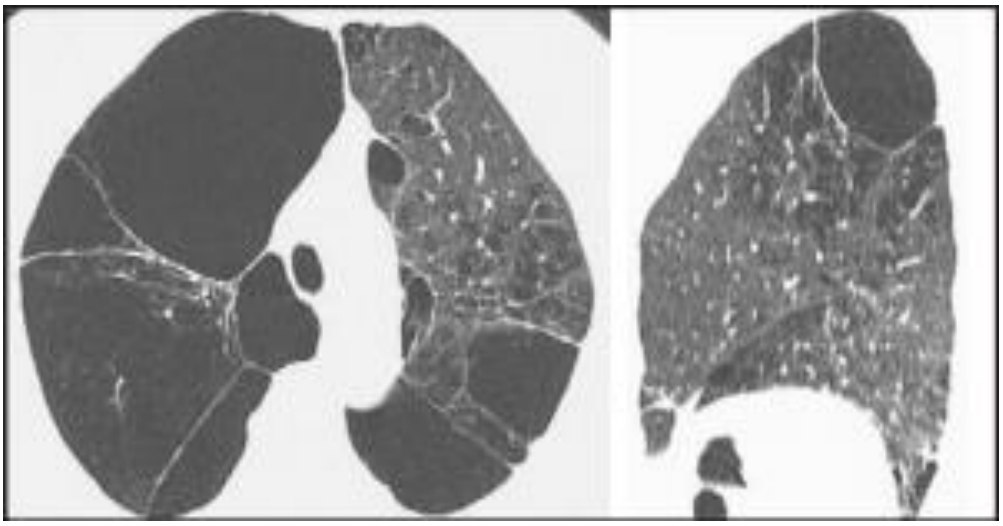
Grave: Índice mMRC abaixo de 2 ou CAT abaixo de 10, duas ou mais exacerbações por ano, ou pelo menos uma exacerbação com internação hospitalar e Espirometria com VEF_1 pós-BD abaixo ou igual a 50% do predito.

Muito Grave: Índice mMRC acima ou igual a 2 ou CAT acima ou igual a 10 duas ou mais exacerbações por ano, ou pelo menos uma exacerbação com internação hospitalar e Espirometria com VEF_1 pós-BD abaixo ou igual a 50% do predito.

Diagnóstico e correlação clínico-radiológico da DPOC: Achados radiológicos, em geral, são manifestações tardias na história natural dessa doença e nem sempre se associam a alterações funcionais. Porém, os avanços na área da Tomografia (TC) tornaram-na o método de escolha para a quantificação in vivo do enfisema (MATSUOKA, 2010).

A TC trouxe um significativo avanço no diagnóstico por imagem em todas as áreas da medicina e tornou-se uma técnica de amplo uso, fornecendo dados inquestionáveis, antes apenas acessíveis aos patologistas, contribuindo de forma contundente para o diagnóstico e a avaliação da gravidade do enfisema pulmonar (MATSUOKA, 2010). As alterações apenas sugeridas na radiografia convencional podem ser vistas de forma direta e inquestionável pela Tomografia do aparelho respiratório (TCAR), já que o enfisema é facilmente distinguível do parênquima normal pelo seu baixo valor de atenuação quando comparado ao tecido adjacente como notado na figura 1 - Corte axial em janela de parênquima evidenciando enfisema bolhoso e centroacinar (à direita). Reformatação sagital mostrando enfisema bolhoso no ápice pulmonar associado a enfisema centroacinar (à esquerda).

Figura 1: Tomografia do aparelho respiratório



Fonte: Google

A Radiografia de Tórax é um método de imagem que apresenta baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DPOC; no entanto, há um acréscimo na sensibilidade à medida que a doença progride. A hiperinsuflação é o achado mais importante, refletindo a perda da tração elástica dos pulmões, a retificação ou o rebaixamento do diafragma abaixo do sexto espaço intercostal anterior, na inspiração máxima; o aumento do espaço aéreo retroesternal (maior que 3 cm); e o alongamento e a verticalização do diâmetro transverso do coração, na sua maior extensão, inferior a 11,5 cm e permanecendo afilado mesmo com aumento do ventrículo direito, são critérios de hiperinsuflação pulmonar (SILVA, 2010) como visto na figura 2.

Figura 2: Radiografia de tórax

Fonte: Google

4.5 Tratamento não Farmacológico na DPOC

Reabilitação pulmonar: De acordo com a *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS), reabilitação pulmonar é definida como uma intervenção multidisciplinar para pacientes com DPOC que são sintomáticos e que apresentam redução das AVDs. Integrado ao tratamento individualizado do paciente, a reabilitação pulmonar é designada para reduzir os sintomas, otimizar o estado funcional, aumentar a adesão ao tratamento e reduzir os custos com a saúde por estabilizar ou reverter as manifestações sistêmicas da doença. A reabilitação pulmonar melhora a dispneia, a capacidade para o exercício (aumenta a capacidade para o exercício e promover atividade física) e o estado de saúde de forma mais eficaz que outras terapias, incluindo broncodilatadores ou suplementação de oxigênio (ZuWallack, 2008).

A reabilitação pulmonar combina exercícios com sessões educativas, visando reduzir a dispneia, melhorar o estado de saúde e reduzir os custos com medicamentos e hospitalizações. Apesar das recomendações, apenas uma pequena fração dos pacientes portadores de DPOC tem acesso a programas de reabilitação em todo o mundo (MALTAIS, 2008). Este tratamento não melhora diretamente a função pulmonar. Ao contrário, ocorre uma otimização da função de outros sistemas, de forma que o efeito da disfunção pulmonar é minimizado, além de aumentar a tolerância ao exercício, reduzir a dispneia e melhorar a qualidade de vida (Casaburi; ZuWallack, 2009).

A reabilitação pulmonar consiste em algumas fases, dentre elas:

- Exercícios respiratórios: o objetivo de aliviar a dispneia através da redução da hiperinsuflação dinâmica e melhora da troca gasosa, aumento da força e *endurance* dos músculos respiratórios e otimização do padrão toracoabdominal. As técnicas mais comuns para reduzir a dispneia incluem a respiração frenolabial e a respiração diafragmática. A respiração frenolabial consiste em aplicar uma resistência expiratória variável, contraindo os lábios, prolongando o tempo expiratório. A respiração diafragmática consiste em respirar predominantemente com o diafragma, induzindo respirações lentas e profundas sem efeitos na ventilação-minuto (MACHADO, 2012).

- Treinamento de membros inferiores e superiores: O programa de exercício é o centro da reabilitação. Exercícios de resistência (*endurance*) dos músculos dos membros inferiores são o foco principal, com caminhadas em esteiras e bicicletas ergométricas. Regimes de alta intensidade são preferidos, com uma carga inicial de 60% da tolerância máxima ao exercício, embora exercícios com intensidades menores também são benéficos. A intensidade do exercício deve ser aumentada conforme a

tolerância do paciente. Exercícios resistidos também devem ser incluídos, pois aumentar a força dos membros inferiores é importante para algumas Atividades de vida diária (AVDs), além de ajudar a reduzir o risco de quedas (MALTAIS, 2008). Apesar da reabilitação pulmonar melhorar os sintomas e a qualidade de vida, é um desafio para a maioria dos pacientes com DPOC treinar em níveis suficientemente altos para melhorar a capacidade de oxigênio (Goldstein, 2008).

- Treinamento da musculatura inspiratória: treinamento da musculatura inspiratória com carga linear pressórica pode aumentar a força dos músculos respiratórios em pacientes com DPOC avançado. Os músculos respiratórios se comportam de maneira diferente dos demais músculos esqueléticos quando há aumento da sobrecarga. Enquanto que nos músculos dos membros inferiores, a fraqueza muscular e a insuficiência respiratória levam à inatividade e redução da sobrecarga desses músculos, os músculos respiratórios aumentam sua atividade, ficando ainda mais sobrecarregados, sendo assim, melhora do desempenho dos músculos inspiratórios é associada com aumento do desempenho ao exercício (Shahin, 2010).

- Terapia com suplementação de oxigênio: O oxigênio aumenta a capacidade para o exercício, reduzindo o desconforto respiratório, através de vários mecanismos, incluindo redução do drive ventilatório hipóxico, retardo da acidose metabólica e redução indireta da hiperinsuflação dinâmica, provavelmente por reduzir o drive ventilatório e a frequência respiratória (ZuWallack, 2008).

- Ventilação não invasiva: A ventilação não invasiva (VNI) atua como um tratamento adjunto aos exercícios por reduzir a sobrecarga dos músculos respiratórios. Além disso, há evidências de que a administração a curto prazo da VNI a pacientes DPOC hipercápnicos estáveis reduz a hiperinsuflação, provavelmente por aumentar o tempo expiratório, permitindo um esvaziamento mais completo das unidades pulmonares. A VNI melhora significantemente a dispneia e o desempenho ao exercício. O uso noturno da VNI é indicado para repousar os músculos respiratórios em pacientes com DPOC grave entre as sessões de reabilitação pulmonar (FERNANDES, 2010).

Efeitos adversos da reabilitação pulmonar são raros e pouco documentados; incluem lesões musculoesqueléticas, visto que a maioria dos pacientes tende a ser idosos e não treinados; broncoespasmo induzido pelo exercício, podendo ser amenizado com o uso de broncodilatadores prescritos pelo Pneumologista antes ou durante o exercício; eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, arritmia ou mesmo morte

súbita, de forma que antes de iniciar o programa de exercícios, os pacientes devem ser avaliados por um teste de esforço cardiopulmonar (Casaburi; ZuWallack, 2009).

4.6 Tratamento Farmacológico na DPOC

A Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com diferentes formas de apresentação clínica requer tratamento individualizado (medicamento preciso para cada perfil de paciente). Estudos recentes fornecem evidências sobre os benefícios de diferentes combinações de medicamentos que podem influenciar as diretrizes terapêuticas (Pavord *et al*, 2016; Calverley *et al*, 2018). A farmacoterapia objetiva a redução dos sintomas, da frequência e gravidade das exacerbações, e melhora da qualidade de vida, da função pulmonar e da tolerância ao exercício. (OCA *et al*., 2016).

É sempre importante ressaltar que o tratamento farmacológico da DPOC deve ser complementado por medidas como a cessação do tabagismo, incentivo à atividade física, reabilitação pulmonar e vacinação para prevenção de infecções virais e pneumonia, assim como medidas para a doença avançada, como oxigenoterapia, tratamento cirúrgico, endoscópico e transplante pulmonar (Reichert, 20018).

Os broncodilatadores são fundamentais na terapia medicamentosa da DPOC, podem ser de curta ou longa duração, de acordo com a duração do efeito e quanto ao mecanismo de ação (OCA *et al*., 2016). Esses medicamentos aumentam o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo ($VEF_{1)}$, reduzem a hiperinflação dinâmica durante o repouso e durante o exercício e melhoram o desempenho físico. Geralmente são dados em uma base regular para prevenir ou reduzir os sintomas (GOLD, 2022).

No grupo dos broncodilatadores usados estão os beta-2 agonistas, os antimuscarínicos e os metilxantinas. Os beta-2 agonistas incluem os de curta ação (SABA) e os de ação prolongada (LABA) que relaxam o músculo liso das vias aéreas. Os antimuscarínicos também são usados, o tratamento muscarínico antagonista (LAMA) de ação prolongada melhora os sintomas e estado de saúde, melhora a eficácia da reabilitação pulmonar e reduz as exacerbações e hospitalizações relacionadas. Os metilxantinas melhoram o VEF_1 e a dispneia quando adicionado ao salmeterol (GOLD, 2020).

Em pacientes com baixo risco de exacerbação da DPOC (E-DPOC) e pouco sintomáticos, a primeira consideração a ser feita é a necessidade de tratamento de manutenção. Caso decidido introduzir um tratamento sintomático, pode-se iniciar apenas o uso de um broncodilatador inalatório de longa duração, não havendo preferência de classe na escolha. Tanto os long-acting β2 agonists (LABA, β2-agonistas

de longa duração) quanto os long-acting antimuscarinic agents (LAMA, antimuscarínicos de longa ação) são opções. Porém estudo recente mostra que não há evidências comparando o uso de broncodilatadores ação curta vs. Longa duração em pacientes com DPOC leve. Se os sintomas permanecerem apesar do tratamento inicial, deve ser prescrita a associação de LABA + LAMA (OCA *et al* 2020; BARR, 2015).

Em pacientes com dispneia mais intensa, mas baixo risco de E-DPOC, a dupla broncodilatação com LABA + LAMA é indicada, sempre levando em consideração a disponibilidade, os efeitos colaterais e a resposta individual. Corticosteroides inalatórios (CI) são raramente indicados para pacientes com baixo risco de E-DPOC, devendo ser associados ao tratamento quando existe a associação de DPOC e asma (BARNES, 2015).

Exacerbadores moderados, pouco sintomáticos e sem limitação funcional grave (Ao menos um parâmetro: Dispneia mMRC= 2, FEV1 79-50%, Exacerbação moderada=1) podem ser tratados, inicialmente, com apenas um broncodilatador de longa duração. Nesse caso, LAMA ou LABA na prevenção de E-DPOC, no caso de permanência da dispneia, associar LAMA + LABA (OCA *et al* 2020).

Para os exacerbadores mais sintomáticos ou com limitação funcional mais grave (Pelo menos um parâmetro: Dispneia mMRC 3-4, FEV1 <50%, ≥2 exacerbações moderadas no ano anterior ou ≥1 hospitalização/exacerbação), há a possibilidade de se iniciar o tratamento com a associação LABA + LAMA e acrescentar um CI se persistência de exacerbação, determinando a terapia tripla, outro fator que determina a terapia tripla é a presença de eosinófilos ≥300 cels/µL em exame laboratórial (OCA *et al* 2020). Um CI deve ser indicado para pacientes selecionados e sempre em associação com LABA. A associação LABA + CI é indicada em pacientes com fenótipos específicos, como aqueles com asma associada à DPOC ou com eosinofilia sérica ou no escarro.

A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease recomenda o uso de broncodilatador de curta ou longa duração para aliviar a dispneia,(GOLD, 2022) o que não se aplica aos pacientes com DPOC leve e escore da escala mMRC de 0-1(SILVA, 2013). Existem informações limitadas sobre o uso dos inaladores na em estágios iniciais e e/ou DPOC leve (OCA *et al* 2020).

Em resumo, embora a terapia farmacológica tenha efeitos em algumas alterações fisiológicas, até o momento não há estudos que permitam recomendar essa forma de terapia em pacientes com DPOC leve e assintomáticos. Caso os sintomas sejam considerados relevantes, broncodilatadores de curta ou longa duração podem ser

utilizados na dependência da preferência do paciente e poderão ser mantidos dependendo da melhora dos sintomas. Conforme os sintomas se tornem mais proeminentes e frequentes ou ocorram E-DPOC, a opção deve ser por um broncodilatador de longa duração (GOLD 2022).

Broncodilatadores

Os broncodilatadores são as bases no tratamento da DPOC. A adição de um segundo broncodilatador de longa duração com um mecanismo de ação diferente aumenta os benefícios sobre diferentes desfechos, notadamente a dispneia e a frequência e gravidade das E-DPOC. A associação LABA + LAMA está indicada para pacientes com DPOC de moderada a muito grave, sintomáticos e nos exacerbadores (GOLD 2022). As evidências indicam que, em termos de eficácia, a associação LABA + LAMA proporciona maiores benefícios do que a monoterapia LABA ou LAMA em pacientes com DPOC de moderada a muito grave que permanecem sintomáticos, devido à melhora dos escores do TDI. Seu efeito na prevenção de E-DPOC parece ser maior do que o de LABA isolado mas ainda não foi demonstrado, de forma contundente, ser maior que o de LAMA isolado (FERNANDES, 2017).

Corticoides Inalados

Os Corticoides Inalados (CI), ao serem depositados na camada epitelial das vias aéreas após inalação, alteram a transcrição gênica no núcleo celular, aumentando a produção de proteínas anti-inflamatórias e a quantidade de receptores β2 na superfície celular, o que explica sua ação sinérgica quando associados aos LABA. Por outro lado, já foram descritas em pacientes com DPOC resistência aos corticosteroides e limitada resposta aos mesmos. (KEATINGS, 1997).

Embora a DPOC seja uma doença inflamatória, o acúmulo de evidências sobre os efeitos colaterais causados pelos CI e dúvidas sobre sua ação nesse grupo de pacientes fazem com que a opção LABA + CI para pacientes com DPOC seja indicada quando essa está associada à asma, para pacientes exacerbadores sem resposta satisfatória com o uso de LABA + LAMA e para o fenótipo de DPOC exacerbador com eosinofilia periférica, identificada no sangue através de um exame, o hemograma. Sob este contexto, têm-se visto muita atenção na literatura sobre o papel dos eosinófilos e a resposta positiva ao uso de corticosteroides inalados na DPOC.

Eosinófilos e o padrão de prescrição de corticoides inalados na DPOC

Existem estudos na literatura, e o próprio documento GOLD 2022 e no documento de tratamento da DPOC pela SBPT em 2017 indicam que quanto maior a magnitude da presença dos eosinófilos no sangue periférico (seja em contagem absoluta ou em percentual dos leucócitos circulantes), existe poder preditor nesta contagem celular de eosinófilos e a presença de boa resposta clínica ao uso de corticosteroides inalados (acrescentados em conjunto com uma ou duas classes de broncodilatadores inalados) na prevenção de exacerbações futuras da DPOC (BAFADHEL et al, 2018; VESTBO et al, 2017). Na seção do uso de CI da SBPT indica que "a contagem de eosinófilos no sangue é apontada como um preditor de resposta ao CI " citando o ponto de corte de uma contagem > 2% no sangue periférico como preditor de resposta à associação LABA+CI. Os outros pacientes classificados como moderados poderiam se beneficiar da associação LABA+LAMA (PAVORD et al, 2016; SILVA et al, 2004; SBPT, 2017).

Os valores de corte de eosinófilos, tanto do ponto de vista absoluto de contagem celular, quanto em valores percentuais em relação à contagem total de eosinófilos, para indicar o benefício do uso de CI ainda são controversos e precisam de confirmação em estudos futuros (FERNANDES, 2017). O documento GOLD 2022 recomenda o uso de três pontos de corte de contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico: igual ou abaixo de 100 células por dL, valores acima de 100 até 299 células por dL, e valores iguais ou superiores a 300 células por dL (GOLD, 2022). Estes pontos de corte seriam para serem utilizados no momento da decisão terapêutica em pacientes onde se fossem considerados o início dos CI na DPOC (GOLD, 2022). Na literatura pode ser encontrados outros pontos de corte da contagem de eosinófilos, mas em valores percentuais à contagem total de leucócitos: 2 ou 3% (GOLD, 2022; VESTBO et al, 2017).

Inibidores de fosfodiesterase 4

O roflumilaste é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-4 (PDE4) e age bloqueando a atividade dessa enzima, aumentando os níveis intracelulares de AMPc, com consequente redução na atividade inflamatória celular. Receptores da PDE4 são também expressos nas células da musculatura lisa das vias aéreas; porém, esse efeito direto de broncodilatação é pequeno (TAEGTMEYER, 2012). O roflumilaste está indicado para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave (VEF1 < 50% do previsto) e que persistem com E-DPOC, tosse e catarro mesmo em uso do tratamento inalatório máximo.

A dose recomendada é 500 µg/dia via oral, e a meiavida longa do metabólito terminal N-óxido-roflumilaste permite que o medicamento seja administrado em uma dose única diária.(RABE, 2015). O roflumilaste é geralmente bem tolerado, com eventos adversos esperados para os inibidores de PDE4. Apresenta, no entanto, mais efeitos adversos que as medicações inalatórias usadas no tratamento da DPOC (FERNANDES, 2017).

As E-DPOC são deflagradas por infecções virais ou pelo surgimento de uma nova cepa bacteriana nas vias aéreas inferiores. Estudos sugerem que a presença de bactérias nas vias aéreas inferiores contribui para a inflamação crônica, resultando em progressão da doença. Assim, é possível que, em pacientes cronicamente infectados, a redução da carga bacteriana pelo uso prolongado de antibióticos reduza a frequência e a gravidade das E-DPOC. Os macrolídeos têm sido indicados pelos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Além disso, alteram a síntese do biofilme e aumentam a fagocitose e a depuração bacteriana por macrófagos alveolares (YAMAYA, 2012). A indicação de antibióticos profiláticos em DPOC deve ser determinada individualmente. É um recurso de terceira linha no tratamento do exacerbador. As evidências disponíveis permitem o uso de azitromicina 250 mg diariamente ou 500 mg três vezes por semana, ou o uso de eritromicina 500 mg duas vezes por dia por 1 ano para pacientes com DPOC grave ou muito grave e exacerbadores a despeito do tratamento farmacológico habitual. Seu uso prolongado associa-se a aumento do risco de eventos adversos e desenvolvimento de resistência bacteriana. Deve-se tomar cuidado especial em pacientes com cardiopatia associada, taquicardia em repouso ou história de arritmias. Também devem ser monitorizados a ototoxicidade e os efeitos colaterais gastrointestinais. É recomendado, antes de sua introdução, a coleta de amostra de escarro para cultura de bactérias e micobactérias, visto que o uso de um macrolídeo continuamente pode dificultar o diagnóstico de infecções pulmonares crônicas por microrganismos de baixa virulência.(MIRAVITLLES, 2015; WENZEL, 2012).

Antioxidantes

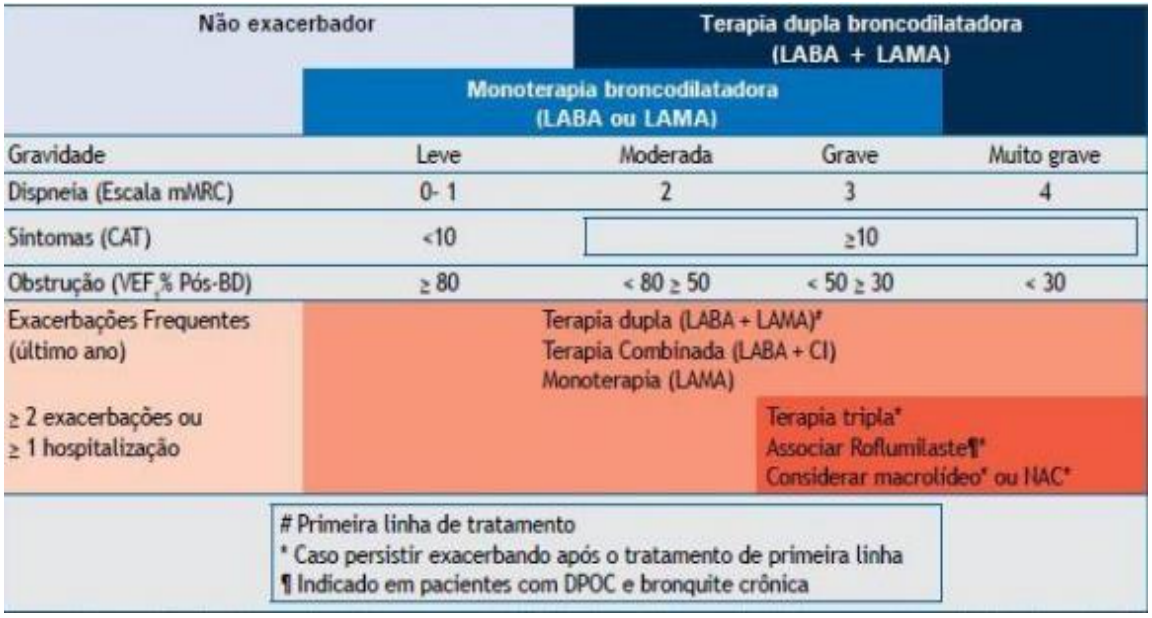
A N-Acetilcisteína (NAC) apresenta ação direta, devido a presença do grupo sulfidril livre, que serve como uma fonte pronta de equivalente redutor de oxidantes, e ação indireta, devido à reposição intracelular dos níveis do antioxidante glutationa. Entretanto, ainda há grande discussão em relação à eficácia desse fármaco no controle de eventos de E-DPOC e à melhor dose para o controle desses eventos (SANGUINETTI, 2015). Dado seu perfil de segurança e evidência de eficácia, o uso de NAC como

medicação de terceira linha na prevenção de E-DPOC está recomendado; o perfil de pacientes que obtêm maiores benefícios com o uso de NAC parece ser o de portadores de bronquite crônica, mas isso ainda é controverso (FERNANDES, 2017).

Sugestão de terapia farmacológica pela SBPT 2017

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) preconiza, como demonstra a figura 3, que paciente considerado leve inicie a terapia farmacológica com broncodilatador isoladamente (LABA OU LAMA); Para pacientes considerados moderados, as alternativas preconizadas pela SBPT seria a associação LABA+LAMA ou a associação LABA + ICS, A indicação da associação LABA+LAMA, seria principalmente para pacientes com dispneia intensa (mMRC $\geq$ 2), especialmente se com baixo risco de exacerbações (0 ou 1 exacerbação moderada no ano anterior). LABA + CI, a SBPT recomenda que se utilize em pacientes com alto risco de exacerbação (2 ou mais exacerbações no ano anterior ou 1 exacerbação), especialmente se o VEF1 pós BD for < 50% do previsto. A terapia tripla (LABA + LAMA + CI) na DPOC é indicada pela SBPT pelos pacientes sintomáticos (MmRC $\geq$ 2) e que persistam com 2 ou mais exacerbações ao ano (ou 1 internamento ao ano). A recomendação para uso de corticoide inalado seja utilizado em pacientes com história de exacerbação prévia da DPOC no ano anterior, especialmente nos pacientes com VEF_1 < 50% do previsto. A associação do Roflumilaste está indicada para pacientes com DPOC e bronquite crônica, além de ser considerado também Macrolídeos ou NAC.

Figura 3: Terapia Farmacológica na DPOC



Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

4.7. Vacina no paciente portador de DPOC:

A gripe e a pneumonia pneumocócica são as maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC. A vacinação antigripal claramente reduz as exacerbações agudas da DPOC. Reduz, também, as hospitalizações e a mortalidade. A recomendação da vacinação antigripal e antipneumocócica para pacientes com DPOC tem evidência confirmada em um grande número de publicações e em diretrizes de diferentes associações médicas (ZAMBONI, 2009).

5. Material e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo onde buscou-se avaliar prontuários de indivíduos portadores de DPOC segundo a classificação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (foi levada em consideração o valor do MRC por opção dos autores, não foi utilizado o CAT neste estudo), de ambos os sexos, que foram encaminhados de ambulatório para avaliação clínica e funcional ao Laboratório de Fisiologia do Exercício / DCV / UNEB. Foram incluídos no estudo todos os pacientes portadores de DPOC diagnosticados pela espirometria comparado com o que preconiza a SBPT. As fichas de coleta de dados foram preenchidas no referido Laboratório, como avaliação clínica inicial para possível participação em um programa assistencial na UNEB, justificando assim a coleta de dados secundários. Para este projeto, foram excluídos pacientes que por algum motivo contenha ausência de dados em prontuários ou banco de dados. A coleta de dados foi realizada fundamentada na análise de dados secundários dos prontuários que estão no Laboratório de Fisiologia do Exercício. A investigação teve como finalidade analisar os fatores que limitam o acesso do tratamento ideal preconizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Esses dados já haviam sido coletados na ficha clínica dos pacientes avaliados, e servirá como guia para a obtenção dos dados de pesquisa. Estes foram transcritos para planilha do programa Microsoft Excel e aplicado cálculos estatísticos para posterior interpretação e descrição. O instrumento de coleta de dados é um formulário que foi elaborado pelos próprios autores, e foram preenchidos no momento da análise dos prontuários de dados, onde as variáveis utilizadas foram: gênero (masculino e feminino), idade (anos), peso (Kg), altura (m), IMC, classificação da DPOC conforme dois documentos:

a) Estadiamento da DPOC pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia do ano de 2017;

Recomendações do tratamento farmacológico da DPOC pela SBPT 2017, definições para este estudo.

De acordo com o documento da SBPT, e para efeito de comparação entre o tratamento adotado na vida real com o tratamento preconizado pela SBPT 2017, foi assumido que pacientes classificados como:

a) DPOC leve (mMRC 0-1) : deveriam receber ou nenhum broncodilatador ou 1 broncodilatador (de ação curta ou longa);

b.1) Pacientes com DPOC moderado E presença de exacerbações: deveriam receber LABA + ICS em três situações: associação com asma, ausência de resposta à associação LABA+LAMA ou presença de eosinófilos no sangue > 2% ;

b.2) Pacientes com DPOC moderado : desde que com eosinófilos no sangue < 2%, sem a presença de asma, com dispneia significativa e independente da presença ou ausência de exacerbações, deveriam receber a associação LABA + LAMA;

c) Pacientes com DPOC grave ou muito grave: poderiam receber a associação LABA + LAMA ou LABA +LAMA + CI; sendo que a associação LABA +LAMA + CI deveriam estar presentes em quem manteve exacerbações ou se tinham eosinófilos no sangue > 2% ou mais que 300 eosinófilos no sangue (contagem absoluta)

d) A terapia com roflumilaste deveria ser indicada para (usando o texto do documento da SBPT 2017 "pacientes graves ou muito graves (VEF1 < 50% pós BD) e que persistem com E-DPOC, tosse e catarro a despeito de terapia inalatória máxima". Para efeitos do presente estudo, a citada "terapia inalatória máxima" foi assumida como a associação LABA +LAMA + CI.

b) Classificação da DPOC conforme o GOLD 2022 (GOLD, 2022), levando-se em consideração a classificação pela limitação espirométrica (Graus da DPOC: Leve, Moderado, Grave e Muito Grave de acordo com o VEF1 Pós BD) e pela classificação levando em consideração o nível dos sintomas (pelas escalas CAT ou mMRC) e frequência de exacerbações no ano anterior (Grupos da DPOC: A,B,C e D) de forma que a Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é realizada da seguinte maneira:

Nos testes de função pulmonar, uma razão de VEF1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada) pós-broncodilatador <0.70 é geralmente considerada diagnóstica para DPOC. GOLD categoriza a limitação do fluxo aéreo em estágios. Em pacientes com VEF_1/CVF <0.70:

GOLD 1 - leve: $VEF_1 \geq 80\%$ do predito;

GOLD 2 - moderada: $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do predito;

GOLD 3 - grave: $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do predito;

GOLD 4 - grave: $VEF_1 < 30\%$ do predito.

As diretrizes GOLD usam uma abordagem de avaliação da DPOC combinada para agrupar pacientes de acordo com os sintomas e história pregressa de exacerbações. Os sintomas são avaliados usando a escala do Modified British Medical Research Council (mMRC) ou do Teste de Avaliação da DPOC. Estes podem ser encontrados nas diretrizes

da GOLD (GOLD, 2022). Precauções da GOLD contra o uso da escala de dispneia mMRC isoladamente para avaliar os pacientes, pois os sintomas da DPOC vão além de apenas dispneia. Por esse motivo, o CAT é preferível. No entanto, a GOLD reconhece que o uso da escala mMRC é disseminado; dessa forma, um limite de um grau ≥2 na mMRC ainda é incluído para se definirem os pacientes com "mais falta de ar" em comparação com os pacientes com "menos falta de ar" em seus critérios de avaliação (GOLD, 2022).

Grupo A: baixo risco (0-1 exacerbação por ano, sem necessidade de hospitalização) e menos sintomas (mMRC 0-1 ou CAT <10);

Grupo B: baixo risco (0-1 exacerbação por ano, sem necessidade de hospitalização) e mais sintomas (mMRC ≥2 ou CAT ≥10);

Grupo C: alto risco (≥2 exacerbações por ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização) e menos sintomas (mMRC 0-1 ou CAT <10);

Grupo D: alto risco (≥2 exacerbações por ano, ou uma ou mais exacerbações com necessidade de hospitalização) e mais sintomas (mMRC ≥2 ou CAT ≥10).

Além disto, foram identificados as co-morbidades presentes, status tabágico (nunca fumou, tabagista atual ou ex-fumante), número absoluto (contagem absoluta) de leucócitos no sangue (hemograma mais recente – 6 meses da data da consulta) e percentual relativo de eosinófilos em relação ao total de leucócitos no hemograma mais recente (6 meses da data de coleta de dados). Os pontos de corte da contagem absoluta de eosinófilos no sangue de 100 e 300 células/dL , ou da frequência percentual de 2 ou 3% da contagem total de leucócitos no hemograma foram usados como referência no presente estudo, a partir do que é apontado pela literatura (GOLD, 2022; SUISSA, DELL'ANIELLO, 2018).

Outras variáveis identificadas para análise no banco de dados foram: os medicamentos utilizados para DPOC, exacerbações no último ano, impacto clínico da DPOC e o grau de dispneia dos indivíduos, que foram avaliados por meio do *COPD Assessment Test* (CAT) (SILVA, 2013) e da escala modificada de dispneia do Medical Research Council (mMRC) (BESTALL, 1999), respectivamente.

Para se avaliar o motivo da prescrição de CI na amostra estudada, foi calculado um modelo de regressão logística para a predição do uso de CI, utilizando-se as variáveis: *sbptstage* (estádio da DPOC pela SBPT), VEFPOSP (VEF1 pos broncodilatador), MRC (grau de dispneia pela escala MRCm) , EXACER (número de exacerbações no ano anterior) e GRATIS (acesso a medicamentos gratuitos através do

PCDT do Ministério da Saúde do Brasil. A contagem de eosinófilos não foi considerada como variável preditora no modelo inicial de regressão por não ser um ítem descrito no quadro 2 do tratamento da DPOC proposto pela SBPT em 2017.

O CAT é um questionário validado no Brasil, composto por oito itens, que avaliam a tosse, expectoração, aperto no peito, dispneia, limitação nas atividades, confiança para sair de casa, sono e energia. Sua classificação é dada de acordo com a pontuação obtida, em que: 6- 10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40; muito grave (SILVA, 2013).

A escala MRC é um instrumento que avalia o grau de dispneia desde uma simples atividade de vida diária como vestir-se, correspondendo ao grau IV, até uma atividade vigorosa, equivalendo ao grau 0 (BESTALL, 1999).

Para a análise foi utilizado o banco de dados realizado no software Excel e utilizado o software SPSS. Os dados discutidos foram apresentados em média ± desvio padrão e frequência absoluta e relativa, quando indicado, e elaborado um quadro comparativo entre o tratamento realizado entre o paciente e o indicado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia - Foram analisados as Variáveis Demográficas da Avaliação Inicial (Idade em anos, peso, altura, IMC, sexo, situação conjugal, escolaridade); a Média das escalas aplicadas para avaliação do estágio da DPOC (MRC, CAT, AQ20); os Parâmetros de função pulmonar dos pacientes avaliados (CVF (%) PB= capacidade vital forçada pós broncodilatador, VEF_1 (%) PB= volume expiratório forçado em um segundo pós broncodilatador, VEF_1/CVF (%)PB= razão entre VEF_1 e CVF), a Frequência de cada estádio da DPOC pela SBPT 2017 (Leve, moderado, grave, muito grave), a distribuição da frequência de tratamento farmacológico inalado utilizados em um ambiente de vida real para a DPOC conforme o uso em um ambulatório público de pacientes atendidos pelo SUS, a caracterização da prescrição de medicamentos na vida real de acordo com a classificação da gravidade pela SBPT, Frequência de uso de medicamentos inalados Beta 2 Agonistas, Utilização de Corticoide Inalado (CI) de acordo com a classificação da gravidada de DPOC pela SBPT, Utilização de Corticoide Inalado (CI) de acordo com o tipo de acesso ao medicamento. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) e aprovado sob o número de parecer 4.600.332. Foi realizada a análise de dados secundários por meio das fichas de atendimento e prontuários, por isso, este projeto solicitou a dispensa do Termo de Consentimento (TCLE).

6. Resultados e Discussão

Foram coletados dados de um total de 167 pacientes e, destes, 98 (58,7%) participantes eram do sexo masculino e 69 (41,3%) eram do sexo feminino, com idades entre 41 a 96 anos. A média de idade era igual a 66,5 ± 9,9 anos. O IMC médio foi igual a 24,7 ± 5,4 kg/m^2. A tabela 1 abaixo demonstra as variáveis demográficas da avaliação inicial dos pacientes avaliados.

Tabela 1. Variáveis demográficas da Avaliação Inicial (n=167), 2021.

Varáveis	**N (167)** **n (%)**	**Média (DP)**	**Min-Máx**
Idade (anos)	167 (100%)	66,5 (9,9)	41-96
Peso (Kg)	167 (100%)	63,9 (15,3)	28 – 114,6
Altura (cm)	167 (100%)	1,6 (0,1)	1,4 – 1,8
IMC (Kg/m²)	167 (100%)	24,8 (5,4)	11,0 – 44,7
Sexo			
Masculino	98 (58,7%)		
Feminino	69 (41,3%)		
Situação Conjugal			
Casado/união estável	89 (53,3%)		
Solteiro/Divorciado	78 (46,7%)		
Escolaridade			
Analfabeto	39 (23,4%)		
Fundamental Incompleto	79 (47,3%)		
Fundamental completo	16 (9,6%)		
Médio Incompleto	7 (4,2%)		
Médio Completo	15 (9%)		
Superior Incompleto	6 (3,6%)		
Superior Completo	5 (3,0%)		

DP = Desvio Padrão / Min = Valor mínimo Encontrado / Máx = Valor Máx encontrado
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

A maioria dos pacientes 135 (80,8%) eram ex-tabagistas, 21 (12,6%) eram tabagistas e 11 (6,6%) nunca fumaram. Cento e vinte e três pacientes (73,7%) foram expostos à biomassa (fumaça de fogão à lenha).

As comorbidades mais frequentes foram doença péptica (10,2%), insuficiência cardíaca devido à miocardiopatia isquêmica (9%) e doenças cerebrovasculares (8,4%).

Dados descritivos do Medical Research Council (MRC), do COPD Assessment Test (CAT), do Questionários de vias aéreas 20 (AQ20) e da Saturação de O2 (SpO2) estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Média das escalas aplicadas para avaliação do estágio da DPOC

Varáveis	**Média**	**Desvio Padrão (DP)**
***Medical Research Council* (MRC)**	1,94	1,24
COPD Assessment Test (CAT)	16,329	9,1595
Questionário de vias aéreas 20 (AQ20)	48,14	25,569
SpO_2 (%)	95,418	3,8001

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

De acordo com a escala MRC, 18 pacientes se enquadram no índice 0 (representando 10,8% dos pacientes), 53 foram classificados como grau 1 (31,7% dos pacientes), 43 foram classificados no grau 2 (25,7% dos pacientes), 27 foram classificados como grau 3 (16,2% dos pacientes) e 26 foram classificados como grau 4 (15,6% dos pacientes). Quarenta e oito pacientes (28,7%) tinham CAT < 10 pontos e 119 (71,3%) tinham um CAT > 10 pontos.

A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi 345,7 ± 102,7 metros. Apenas 10 pacientes (6%) haviam participado de um programa de reabilitação pulmonar na vida e 47 (25,1%) eram considerados fisicamente ativos.

Os valores de CVF, VEF_1 e relação VEF_1/CVF após o broncodilatador dos pacientes avaliados estão descritos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Parâmetros de função pulmonar dos pacientes com DPOC avaliados.

Varáveis	Média (DP)	Min-Máx
CVF (%) PB	63,7 (16,3)	22 – 113
VEF_1 (%) PB	45,7 (15,8)	13 – 85
VEF_1/CVF (%) PB	68,8 (13,5)	34,8 – 99

CVF (%) PB= capacidade vital forçada pós broncodilatador; VEF_1 (%) PB= volume expiratório forçado em um segundo pós broncodilatador, VEF_1/CVF (%)PB= razão entre VEF_1 e CVF.
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Oitenta e seis pacientes (51,5%) não tiveram exacerbações da DPOC no ano anterior), 28 (16,8%) haviam tido 1 exacerbação nos últimos 12 meses, e 53 (31,8%) haviam tido 2 ou mais exacerbações em 1 ano, estes últimos sendo identificados como tendo o fenótipo exacerbador).

Em relação ao número de eosinófilos no sangue (contagem absoluta e percentual), em média os pacientes tinham 172,53 $\pm$ 140,75 eosinófilos na contagem absoluta do sangue no hemograma, sendo o valor percentual (em relação ao total absoluto da contagem de leucócitos) igual a 2,43 $\pm$ 1,68 %. Os valores de eosinófilos encontrados no presente estudo podem ser considerados semelhantes, tendo a intenção da validade externa dos nossos resultados, aos encontrados em um estudo de base populacional realizado na Dinamarca, que encontrou uma média de 180 eosinófilos por dL no sangue periférico representando, também em média, 2,4% da contagem total de leucócitos (VEDEL-KROGH et al, 2016)

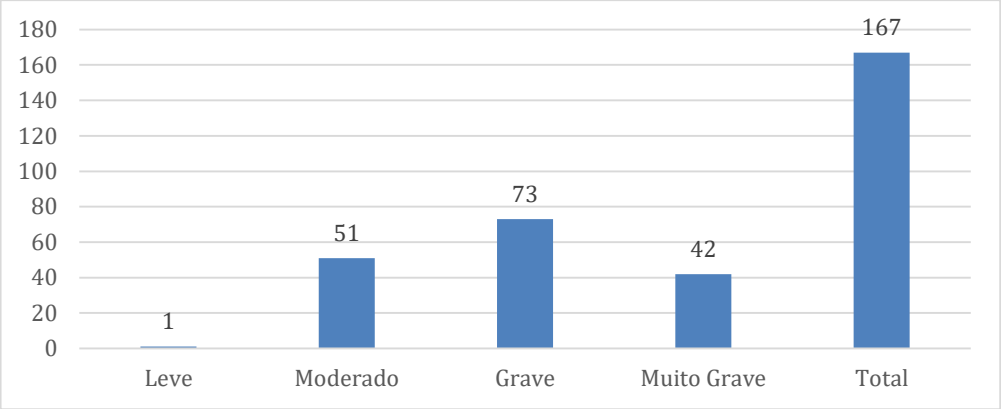
De acordo com a contagem absoluta de eosinófilos no sangue, 56 (33,5%) possuíam de 0 a 100 eosinófilos no sangue, 83 (49,7%) possuíam de 101 a 299 eosinófilos no sangue, e 28 (16,8%) possuíam um número igual ou superior a 300 eosinófilos no sangue. Em relação aos valores percentuais de eosinófilos no sangue divididos em pontos de corte de 2 e 3 %, 105 (62,9%) tinham < 2 % e 62 (37,1%) tinham $\geq$ 2%. Em relação aos valores percentuais de eosinófilos no sangue, 124 (74,3%) tinham < 3 % e 48 (25,7%) tinham $\geq$ 3%. De acordo com os valores percentuais de eosinófilos no sangue, agora avaliando comparativamente com um estudo que reuniu dados de 3 ensaios clínicos envolvendo DPOC, nota-se que no presente estudo a minoria (37,1%) tinham eosinófilos

> 2% na amostra, enquanto que na literatura o percentual de pacientes com > 2% de eosinófilos variava de 57 a 75% (PAVORD et al, 2016). Ainda neste mesmo estudo de PAVORD (PAVORD et al, 2016), foi identificado que a contagem de eosinófilos era um marcador potencial relacionado à frequência de exacerbações quando os pacientes estavam em uso de alguma preparação com corticoide inalado e LABA *versus* uso de LAMA ou placebo. No presente estudo, examinando os diferentes pontos de corte de eosinófilos, identificou-se que apenas 20 (19,0%) dos 105 pacientes com eosinófilos 0 a 2% haviam tido 2 ou mais exacerbações no ano anterior, contra 33 (53,2 %) de 62 pacientes com mais que 2% de eosinófilos que tiveram 2 ou mais exacerbações no ano anterior (p<0,0001). Em relação ao ponto de corte de 3% de eosinófilos, identificou-se que apenas 28 (22,6%) dos 124 pacientes com eosinófilos 0 a 3% haviam tido 2 ou mais exacerbações no ano anterior, contra 25 (58,1 %) dos 43 pacientes com mais que 3% de eosinófilos que tiveram 2 ou mais exacerbações no ano anterior (p<0,0001). Apesar do delineamento transversal do presente estudo, e sem examinar outros fatores de confusão relacionados com a presença de exacerbações frequentes (gravidade da doença, realização de atividade física ou reabilitação, vacinação contra gripe ou pneumonia, adesão a terapias da DPOC, por exemplo) pode-se afirmar que a contagem mais elevadas de eosinófilos no sangue esteve associada ao fenótipo de exacerbador frequente, e estes dados podem ser utilizados como elemento auxiliar na escolha terapêutica da terapia farmacológica da DPOC no Brasil, especialmente após a publicação da 98ª Reunião de plenário da CONITEC, referente ao Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a DPOC do Ministério da Saúde, 2021, documento que deve vir a revisitar, em todo o Brasil, a escolha terapêutica para portadores da DPOC que estejam sob tratamento no ambiente SUS.

Classificação da SBPT

Do total de 167 pacientes classificados conforme a SBPT, apenas 1 (0,7%) paciente foi classificado como leve, 51 (30,5%) como moderado, 73 (43,7%) como grave e 42 (25,1%) como muito grave, vide figura abaixo.

FIGURA 4- Frequência de cada estádio da DPOC na amostra estudada, de acordo com a classificação da SBPT 2017.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021

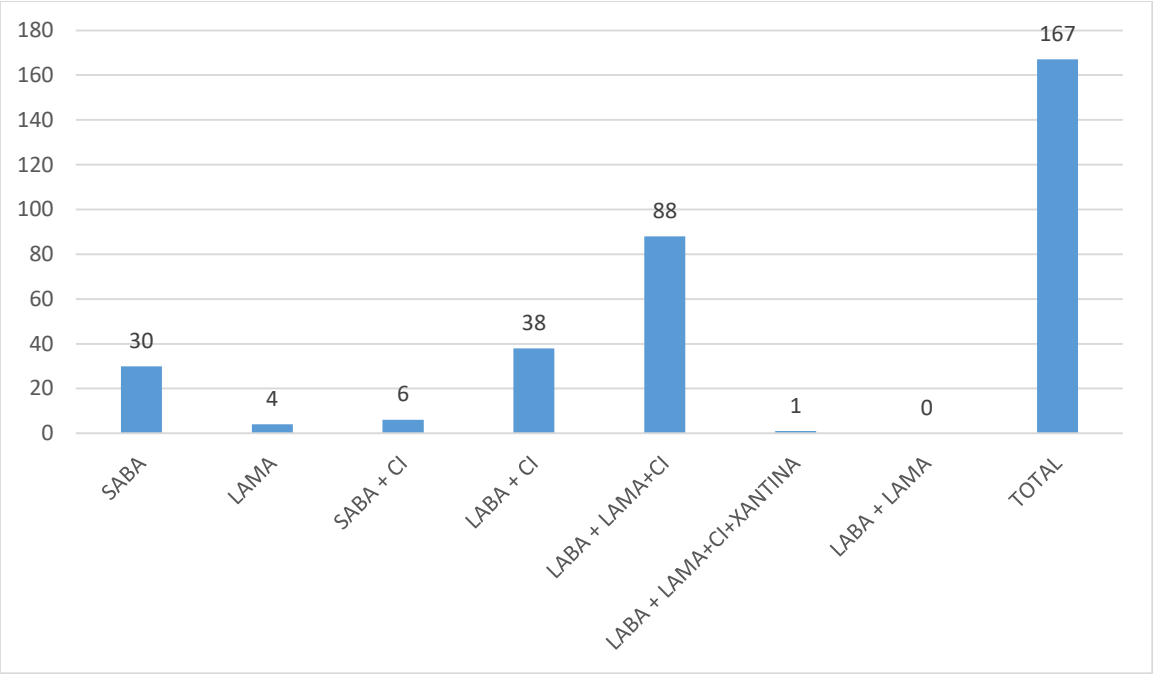
O perfil do tratamento farmacológico utilizado na vida real em pacientes atendidos num ambulatório de pneumologia de um hospital público de Salvador-BA, conforme a Sociedade Brasileira de Pneumologia é descrito abaixo.

A maioria (117 ou 70,1%) haviam se vacinado contra influenza nos últimos 12 meses, mas apenas 20 (17%) haviam se vacinado contra pneumococos no mesmo período. No banco de dados avaliado não havia informação sobre vacina contra coqueluche (*pertussis*), apesar de estar recomendado pelo GOLD 2022.

A respeito dos padrões de tratamento farmacológico inalado para a DPOC, 30 (18,0%) pacientes estavam usando apenas SABA de resgate, 4 (2,4%) estavam usando monoterapia broncodilatadora de longa ação (destes, todos eram o LAMA Tiotrópio), 6 (3,6%) estavam usando a associação SABA + CI, 38 (22,8 %) estavam LABA + CI, 88 (52,7%) estavam usando terapia tripla inalada (LABA+LAMA+CI) e um paciente (0.6%) estava usando terapia quádrupla (LABA+LAMA+CI+xantina). Nenhum paciente estava em dupla terapia com broncodilatadores de longa ação (LABA + LAMA) sem o uso concomitante de corticoide inalado.

A distribuição da frequência de tratamento farmacológico inalado utilizados em um ambiente de vida real para a DPOC conforme o uso em um ambulatório público de pacientes atendidos pelo SUS estão dispostos abaixo:

Figura 5 – Distribuição da frequência de tratamento farmacológico inalado utilizados em um ambiente de vida real para a DPOC conforme o uso em um ambulatório público de pacientes atendidos pelo SUS.



Legenda – SABA – Beta 2 Agonistas de curta ação, LABA – Beta 2 Agonistas de longa ação, LAMA – Antagonistas muscarínicos de longa ação, CI- Corticoides Inalatórios.
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Os esquemas terapêuticos de fármacos inalados prescritos para a DPOC foram agrupados conforme a classificação da SBPT para a DPOC 2017 na tabela 4 e 5, abaixo.

Tabela 4. Caracterização da prescrição de medicamentos na vida real de acordo com a classificação da gravidade pela SBPT, 2017 (n=167).

Classificação / Medicamento	Leve	Moderado	Grave	Muito Grave	Total
Apenas SABA resgate	0 0,0%	12 40%	11 36,7%	7 23,3%	30 100%
Monoterapia inalada	0 0,0%	3 75%	1 25%	0 0,0%	4 100%
SABA + CI	0 0,0%	4 66,7%	1 16,7%	1 16,7%	1 100
LABA + CI	1 2,6%	18 47,4%	17 44,7%	2 5,3%	38 100%
Terapia Tripla	0 0,0%	14 15,9%	43 48,9%	31 35,2%	88 100%
Terapia Quadrupla	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100%	1 100%
TOTAL	1 0,6%	51 30,5%	73 43,7%	42 25,1%	167 100%

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Tabela 5– Frequência de uso de medicamentos inalados Beta 2 Agonistas

Medicamentos inalados Beta 2 Agonistas	N n (%)
SABA	
Salbutamol	106 (63,5%)
Fenoterol	6 (3,6%)
LABA	
Formoterol	74 (44,3%)
Salmeterol	54 (32,3%)
Indacaterol	1 (0,6%)
Vilanterol	3 (1,8%)
Olodaterol	2 (1,2%)
LAMA	
Tiotrópio	97 (58,1%)
Glicopirrônio	3 (1,8%)
Umeclidineo	3 (1,8%)
CI	
Beclometasona	11 (6,6%)
Budesonida	70 (41,9%)
Fluticasona	53 (33,5%)
Mometasona	1 (0,6%)

Legenda – SABA – Beta 2 Agonistas de curta ação, LABA – Beta 2 Agonistas de longa ação, LAMA – Antagonistas muscarínicos de longa ação, CI- Corticoides Inalatórios.
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Em relação a terapia oral contínua para a DPOC, um (0,6%) usava metilxantina, 4 (2,4%) usavam corticoide oral regularmente (destes, 1 era classificado como moderado, 1 como grave e dois como muito graves). Nenhum paciente referiu uso de inibidores de fosfodiesterase 4 (roflumilast) ou antimicrobianos como antiinflamatórios .

Nenhum paciente fazia uso de reposição de alta 1 antitripsina venosa.

Em relação ao acesso aos medicamentos inalados para a terapia da DPOC, 109 (65,3%) pacientes tinham acesso gratuito a medicamentos através do programa estadual de medicamentos da DPOC pelo SUS, e 105 (62,9%) recebiam medicamentos pelo SUS através do programa da Farmácia Popular do Ministério da Saúde. Sete pacientes referiam que recebiam medicamentos por amostras grátis fornecidas pelo seu médico.

Adequação da prescrição de vida real em relação ao preconizado pela SBPT

Após serem avaliados as características de frequência de exacerbações nos últimos 12 meses, VEF_1 % pós BD, eosinófilos percentuais e contagem absoluta, e mMRC, os pacientes foram classificados como prescrição inadequada ou adequada de acordo com o preconizado pela SBPT 2017.

Para fins deste estudo, foram considerados como prescrição inadequada se persistiam os critérios de número de exacerbações $\geq$ 2 nos últimos 12 meses ou se persistia o nível de dispneia mMRC $\geq$ 2 com a terapia farmacológica em uso, ou seja, se os pacientes continuavam experimentando exacerbações mesmo com a escolha terapêutica vigente o que, na DPOC, significa conferir diversos “riscos clínicos futuros “ como exacerbações, internamentos hospitalares, descompensações de suas exacerbações ou mesmo óbito (GOLD, 2022).

A presença de um mMRC igual a 0 ou 1, ou de 0 a 1 exacerbações no ano anterior no banco de dados poderiam estar ocorrendo devido ao efeito da terapia em uso e não foi considerada inadequação de terapia, uma vez que se poderia considerar que estes pacientes não estavam em “risco clínico futuro “.

Apesar desta linha de raciocínio poder ser considerada uma limitação deste estudo por ser um estudo transversal (tipo de delineamento que mede associação e não causalidade) e também por ser baseado em análise de um banco de dados, adotou-se este parâmetro na tentativa de se analisar se os padrões de prescrição no ambiente público estavam adequados ou não, na ausência da possibilidade de se ter um estudo prospectivo. Os autores do presente estudo também não podem afirmar se o esquema terapêutico escolhido pelos médicos levou, realmente, ou não em consideração o número de

eosinófilos, pois o hemograma não é imediatamente disponível no cenário avaliado e também porque a importância dos eosinófilos na prescrição farmacológica é um assunto muito recente na literatura e não se pode garantir se este aspecto foi realmente um determinante da escolha de prescrição.

Do total da amostra estudada (167 pacientes), 62 (37,13%) foram classificados como tendo uma prescrição farmacológica inadequada de acordo com o preconizado pela SBPT 2017.

Todos os pacientes classificados como DPOC leve foram assumidos como prescrição inadequada por estarem usando SABA+CI (um paciente).

Para pacientes considerados moderados, as alternativas preconizadas pela SBPT seriam a associação LABA+LAMA ou a associação LABA + ICS, ou mesmo a terapia tripla em algumas situações (especialmente persistência de duas ou mais exacerbações no ano anterior e/ou mMRC > 2 levando-se em conta – ou não a contagem de eosinófilos, a partir da dupla terapia seja ela LABA+LAMA ou LABA+CI. Esta análise é muito individualizada na prática).

Os pacientes classificados como moderados, de um total de 51 pacientes, 26 (50,9%) foram classificados como de prescrição inadequada : 12 pacientes usando apenas SABA; 3 usando monoterapia (pois dois deles tiveram duas ou mais exacerbações no ano anterior usando esta terapia e o terceiro deles persistia com mMRC $\geq$ 2); 4 usando SABA+CI (não é terapia preconizada pela SBPT); e 7 (dos 18 pacientes) usando LABA + CI (descritos na tabela 6); Os 14 pacientes moderados usando terapia tripla estavam usando este esquema de acordo com o preconizado pela SBPT.

Tabela 6 - Pacientes moderados usando LABA + CI.

Total de Pacientes	Exacerbações		VEF_1 % Pos BD		Eos %		Eos abs		mMRC		Prescrição	
	0-1	2 +	> 50	$\leq$ 50	< 2	$\geq$ 2	< 100	$\geq$ 101	0-1	2 ou +	Adequada	Inadequada
18	14	4	18	0	14	4	8	10	12	6	11	7

Legenda: VEF^1 % Pos BD -Volume expiratório forçado no primeiro segundo pós broncodilatador, Eos % - Eosinófilos (%), Eos abs - Valor absoluto de eosinófilos, Escala mMRC: *Modified Medical Research Council*.

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Dos 73 pacientes classificados como DPOC Grave, 25 (34,2%) foram considerados como prescrição inadequada pela SBPT, sendo: 11 pacientes usando apenas SABA, 1 paciente usando monoterapia, e 12 (34,2%) dos 17 pacientes usando LABA+CI (tabela 7). Todos os 43 pacientes usando terapia tripla e graves estavam com a prescrição considerada adequada.

Tabela 7 - Pacientes graves usando LABA + CI.

Total de Pacientes	Exacerbações		VEF_1 % Pos BD		Eos %		Eos abs		mMRC		Prescrição	
	0-1	2 +	> 50	≤ 50	< 2	≥ 2	< 100	≥ 101	0-1	2 ou +	Adequada	Inadequada
17	13	4	2	15	12	5	5	12	5	12	5	12

Legenda: VEF^1 % Pos BD -Volume expiratório forçado no primeiro segundo pós broncodilatador, Eos % - Eosinófilos (%), Eos abs - Valor absoluto de eosinófilos, Escala mMRC: *Modified Medical Research Council*.
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Dos 42 pacientes classificados como muito graves, 10 (23,8%) foram considerados como prescrição inadequada: 7 pacientes usando apenas SABA, 1 paciente usando SABA+CI e 2 pacientes usando LABA+CI (ambos com mMRC =4 pontos e um deles com 5 exacerbações no ano anterior). Os demais pacientes foram classificados como possuindo terapia adequada pela SBPT.

A indicação da associação LABA+LAMA, segundo a SBPT, principalmente para pacientes com dispneia intensa (mMRC > 2), especialmente se com baixo risco de exacerbações (0 ou 1 exacerbação moderada no ano anterior). Neste contexto, existiam 96 (57,5%) de pacientes com mMRC > 2 e com baixo risco de exacerbações, independentes da classificação da SBPT. Como não houve nenhuma prescrição de LABA +LAMA na amostra estudada, assume-se que em 96 (57,4% da amostra total) destes pacientes esta alternativa poderia ser tentada na prática. Faz-se notar que a opção de tratamento associando LABA+LAMA (sem corticoide inalado) não era disponível no ambiente SUS na época em que foi realizada a coleta de dados, e esta associação só passou a ser contemplada oficialmente após o término da coleta de dados deste estudo, através da publicação da 98ª reunião da plenária da Conitec referente à consulta pública dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a DPOC do Ministério da Saúde, Governo do Brasil , em Junho de 2021 (CONITEC, 2021), sendo aprovado o

PCDT da DPOC na Portaria Conjunta de Número 19 na data de 16 de Novembro de 2021.

Seis pacientes estavam em uso de SABA+CI, sendo que em apenas 1 (16,7%) destes pacientes estaria indicado a associação LABA+CI. Não existe indicação de SABA+CI pela SBPT. Contudo, tanto o corticoide inalado isolado quanto o salbutamol inalado isoladamente estão disponíveis gratuita e amplamente pelo Sistema único de Saúde através dos inaladores dosimetrados (as populares "bombinhas"), o autor da presente dissertação estudo hipotetiza que talvez um motivo deste padrão de prescrição (SABA+CI), que não é previsto nem pelo GOLD 2022 nem pela SBPT, seja uma adaptação do mundo real (em relação à realidade de pacientes atendidos pelo SUS no estado da Bahia) de opção terapêutica farmacológica de controle da DPOC por partes dos atores responsáveis pela prescrição destes fármacos na rede SUS.

Conforme já citado, os broncodilatadores de longa duração são recomendados por diretrizes para o manejo de pacientes com DPOC sintomáticos.(SBPT, 2017), existem diversas literaturas demonstrando benefício do uso desses medicamentos sobre a qualidade de vida, dispneia, exacerbações e função pulmonar (ALAT, 2014).

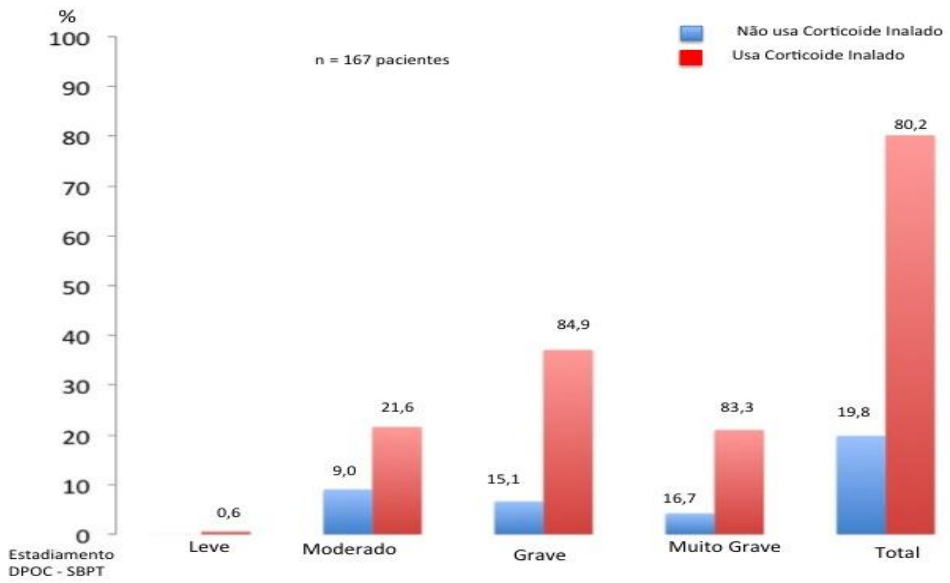
Assim como o presente estudo, diversas literaturas têm demonstrado que os broncodilatadores de longa duração são subutilizados na prática clínica de diferentes países e cenários (GIACOMELLI et al, 2014, FORD ES, 2014; PRICE D, 2014; LÓPEZ VARELA, 2016). No presente estudo, 76% dos pacientes fazem uso de algum broncodilatador de longa duração, esse achado é superior ao encontrado em dois estudos nacionais que apresentaram 50% e 64%. (PINTO, 2019; GIACOMELLI et al, 2014) e similar a um estudo conduzido na atenção primária do Reino Unido, que apresentou 77% (PRICE D, 2014). Estudo da ALAT em 2014, envolvendo quatro países sub desenvolvidos mostrou que apenas 30,9% dos pacientes já diagnosticados com DPOC utilizaram algum broncodilatador de longa duração, sendo 9,8% como monoterapia e 21,1% em associação a um CI. É importante notar que mesmo apresentando tal porcentagem de uso de broncodilatadores de longa duração, a maioria dos pacientes com DPOC moderado e grave não realizaram o tratamento farmacológico conforme diretrizes da SBPT.

Uso de corticoide

Na amostra estudada, 134 (80,2%) estavam em uso de algum corticoide inalado. O gráfico abaixo detalha o uso de CI de acordo com a gravidade da DPOC classificação da SBPT.

O sobretratamento da doença, motivado pelo uso inadequado dos CIs, foi identificado como descrito neste estudo, no parágrafo anterior, Apesar de o uso do CI estar limitado a indicações específicas, essa classe de medicamento tem sido muito prescritos na prática clínica para indivíduos que não irão se beneficiar de seu uso (SEN et al, 2015; CORRADO, 2012). Uma revisão de literatura atual com dados de grandes ensaios clínicos, recomendou a retirada dos CIs do tratamento de pacientes para os quais esses não são recomendados, com a manutenção da terapia broncodilatadora adequada, respeitando as diretrizes (YAWN, 2016)

Figura 6- Utilização de Corticoide Inalado (CI) de acordo com a classificação da gravidada de DPOC pela SBPT, 2021.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

O uso de corticoide inalado, associado a um broncodilatador inalado, é especialmente recomendado em pacientes com história de exacerbação prévia da DPOC

no ano anterior e que possuam $VEF_1 \leq 50\%$ do previsto. (Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM, 2012)

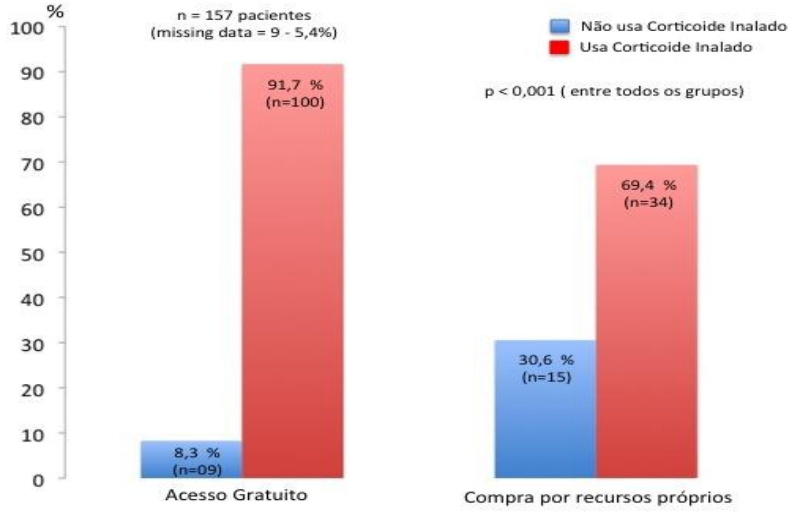
Na presente amostra de portadores da DPOC atendidos em um cenário de vida real em ambiente SUS, foram identificados 101 pacientes (60,5% da amostra de 167 pacientes avaliados) com VEF_1 pós BD $\leq 50\%$ do previsto, considerados como Limitação Espirométrica (conforme citado no documento SBPT 2017 e conforme Grau GOLD 2022) como graves ou muito graves. Destes 101 pacientes, 36 (36,6%) possuíam história de duas exacerbações da DPOC no ano anterior, preenchendo indicação clara de uso, associado a um broncodilatador regular) de CI. Na subanálise destes 36 pacientes (com "forte " indicação de uso de corticoide inalado), 30 (83,4%) dos pacientes estavam, de fato usando algum CI.

Contudo, 65 (64,4% dos 101 pacientes com VEF_1 pós BD $\leq 50\%$ do previsto) não tinham história de duas ou mais exacerbações no ano anterior, e , de alguma maneira ou julgamento clínico, poderiam não estar usando CI regularmente. Entretanto, destes 65 pacientes, 56 (86,2%) estava, em uso regular de CI, podendo indicar uma super utilização de corticoide inalado neste grupo de pacientes.

Uma importante ressalva ou limitação no uso desta análise deve ser feita pois estas são análises de associação de dados existentes em banco de dados, e podem não refletir aspecto relacionado à decisão terapêutica do momento do atendimento médico. Inclusive, a decisão de se acrescentar medicamentos inalados na DPOC se dá de maneira contínua e linear com o tempo, vide os algoritmos de acompanhamento da DPOC preconizados pelo GOLD 2022. E, adicionalmente, o fato de estarem usando CI há algum tempo (não quantificado neste estudo) poderia modificar a ocorrência de exacerbações exatamente pelo efeito do uso de CI. Mesmo assim, o número percentual de 86,2% de uso de CI em indivíduos sem uma forte indicação de CI mereceria, no mínimo, uma reavaliação clínica ou atenção na qualidade de prescrição destes fármacos em relação a estarem de acordo com os documentos e diretrizes vigentes.

No gráfico abaixo, estão discriminados o uso de CI de acordo com o acesso a medicamentos.

Figura 7- Utilização de Corticoide Inalado (CI) de acordo com o tipo de acesso ao medicamento, 2021.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

Para se avaliar o motivo da prescrição de CI na amostra estudada, foi calculado um modelo de regressão logística para a predição do uso de CI, utilizando-se as variáveis: *sbptstage* (estádio da DPOC pela SBPT), VEFPOSP (VEF1 pos broncodilatador), MRC (grau de dispneia pela escala MRCm) , EXACER (número de exacerbações no ano anterior) e GRATIS (acesso a medicamentos gratuitos através do PCDT do Ministério da Saúde do Brasil. A contagem de eosinófilos não foi considerada como variável preditora no modelo inicial de regressão por não ser um ítem descrito no quadro 2 do tratamento da DPOC proposto pela SBPT em 2017.

Tabela 8 – Variáveis que foram consideradas no modelo de regressão logística, 2021.

Variaveis		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B) Inferior	Superior
Etapa 1[a]	Classif. pela SBPT (sbptstage)	-,098	,710	,019	1	,890	,907	,225	3,649
	Gravidade da DPOC (VEFPOSP)	-,021	,027	,609	1	,435	,979	,928	1,033
	Dispneia (MRCSbpt)	,197	,300	,434	1	,510	1,218	,677	2,191
	Exacerbação no último ano (EXACER)	-,113	,122	,863	1	,353	,893	,703	1,134
	Acesso gratuito (GRATIS)	**-1,287**	**,324**	**15,755**	**1**	**,000**	**,276**	**,146**	**,521**
	Constante	4,844	2,934	2,725	1	,099	126,919		

a. Variável(is) inserida(s) na etapa 1: sbptstage, VEFPOSP, MRCSbpt, EXACER, GRATIS.

Fonte: Autoria Própria

A única variável preditora associada significativamente com a prescrição de corticoide inalado foi a inserção do paciente em um programa de acesso a medicamentos de forma gratuita (r2 = 0,208). Ou seja, o acesso ou não de medicamentos da DPOC conforme o protocolo da DPOC de 2013 do Ministério da Saúde do Brasil foi considerado o principal determinante, de acordo com o resultado da análise de regressão logística realizado no presente estudo. Como este protocolo do ano de 2013 apenas oferecia, na prática, a associação ICS+LABA, pode-se inferir que o mesmo foi determinante na prescrição inadequada de ICS em muitos portadores da DPOC na amostra estudada,e, possivelmente, este resultado e esta reflexão pode ser expandido a outros grupos de portadores da DPOC atendidos no ambiente SUS no Brasil.

Contagem de eosinófilos nos modelos de regressão logística

Quando se repetiu o mesmo modelo de regressão logística para a predição do uso de CI, acrescidas da contagem de eosinófilos (ponto de corte de 2%), e utilizando-se mesmas variáveis do primeiro modelo: *sbptstage* (estádio da DPOC pela SBPT), VEFPOSP (VEF1 pos broncodilatador), MRC (grau de dispneia pela escala MRCm) , EXACER (número de exacerbações no ano anterior) e GRATIS (acesso a medicamentos gratuitos através do PCDT do Ministério da Saúde do Brasil, resultados similares foram encontrados sendo a única variável que esteve relacionada de maneira significante com o desfecho uso de algum ICS foi o acesso a medicamentos pelo PCDT. Os valores de p de cada variável preditora deste segundo modelo de regressão foram: *sbptstage* (p=0,28), VEFPOSP (p= 0,15), MRC (p=0,40) , EXACER (0,42), eosinófilos com ponto de corte de 2% (p=0,08) e GRATIS (p<0,0001).

Quando se repetiu o mesmo modelo de regressão logística para a predição do uso de CI, acrescidas da contagem de eosinófilos (ponto de corte de 3%), e utilizando-se mesmas variáveis do primeiro modelo: *sbptstage* (estádio da DPOC pela SBPT), VEFPOSP (VEF1 pos broncodilatador), MRC (grau de dispneia pela escala MRCm) , EXACER (número de exacerbações no ano anterior) e GRATIS (acesso a medicamentos gratuitos através do PCDT do Ministério da Saúde do Brasil, resultados similares foram encontrados sendo a única variável que esteve relacionada de maneira significante com o desfecho uso de algum ICS foi o acesso a medicamentos pelo PCDT. Os valores de p de cada variável preditora deste terceiro modelo de regressão foram: *sbptstage* (p=0,28), VEFPOSP (p= 0,15), MRC (p=0,40) , EXACER (0,42), eosinófilos com ponto de corte de 2% (p=0,15) e GRATIS (p<0,0001).

O presente estudo demonstra que 100% dos pacientes considerados leves estavam com terapia inadequada, não houve nenhuma prescrição de LABA +LAMA na amostra estudada, logo, em 96 pacientes que teriam perfil para uso dessa terapia, a prescrição adotada não ia de acordo com o preconizado pela SBPT 2017, nos pacientes onde estariam indicadas a associação LABA+CI, apenas 13 (34% das prescrições de LABA + CI) estavam usando esta associação de forma correta, nos pacientes onde estariam indicadas a terapia tripla, apenas 40 (45,5%) estavam usando esta associação de forma correta segundo as recomendações da SBPT. Em 2019 um estudo nacional mostrou que 83,0% e 63,7% dos pacientes da amostra foram tratados de forma inadequada (PINTO

C, 2019) quando se comparado com diretrizes internacionais e nacionais (GOLD, 2022; Ministério da Saúde; 2010).

O nível de inadequação ao tratamento é muito variável na literatura, sendo que o encontrado neste estudo (37,13%) se coloca no intervalo do que pode ser observado em outros estudos conduzidos em diferentes países, que encontraram valores que variaram de 26,0% a 81,3% (SEN et al, 2015; CORRADO, 2012; GIACOMELLI, 2014; SHARIF, 2013; PRICE, 2007; FODA, 2017). Tais achados denotam as diferenças no tratamento da doença entre países e revelam a existência de lacunas importantes entre o tratamento recomendado e o ofertado aos pacientes com DPOC no SUS.

A comparação dos resultados dos estudos da literatura deve ser feita com cautela em virtude do perfil de gravidade dos pacientes envolvidos nesses estudos, onde a maioria eram classificados como grave, sendo que no presente estudo foram envolvidos indivíduos referenciados da atenção primária, secundária e terciária à saúde, diferentemente da maioria dos estudos prévios, que foram conduzidos em ambulatórios de referência.

A elevada inadequação ao tratamento evidenciada em nosso estudo foi superior à reportada previamente por Giacomelli et al, 2014 e Pinto, 2019 em relação aos estudos nacionais que analisaram a adequação da terapêutica farmacológica. Nossos achados são preocupantes, uma vez que a DPOC tem alta prevalência com elevado impacto econômico no sistema de saúde brasileiro. Além disso, a falta de adequação às diretrizes de tratamento da doença está associada a maiores custos totais com cuidados de saúde (MIRAVITLLES, 2013).

No Brasil, quando se deseja analisar o padrão de prescrição na DPOC, fatores que devem ser observados são a baixa adesão às diretrizes de tratamento da DPOC e o baixo nível de conhecimento detalhado sobre essas (diretrizes) por parte dos próprios médicos prescritores. Um estudo realizado em 2013 envolvendo 12 países, dentre eles o Brasil, revelou a existência de má adesão às diretrizes de tratamento da DPOC por parte de médicos (DAVIS, 2015). Outro estudo, também internacional, mostrou que 34% dos médicos generalistas no Brasil não utilizavam diretrizes de tratamento da DPOC para o manejo dos seus pacientes. (AISANOV, 2012). Outros fatores (dos pacientes) citados por Giacomelli *et al* em 2014 que interferem na baixa adesão ao tratamento foram baixa escolaridade, baixa renda, não utilização de oxigenoterapia e ausência de vacinação anti-influenza.

No Brasil, acesso a medicamentos para o tratamento de doenças crônicas dentro do SUS varia entre as diferentes regiões. (TAVARES, 2016). Uma análise de dados oriundos da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (2013 e 2014), revelou uma alta taxa de compra com seus próprios recursos de medicamentos que atuam no sistema respiratório, como os agentes contra doenças obstrutivas das vias aéreas, sugerindo barreiras que ainda precisam ser enfrentadas para o acesso gratuito a esse grupo de medicamentos. (OLIVEIRA et al, 2016). Medicamentos presentes em diretrizes de manejo farmacológico na DPOC como os LAMAs não estão incorporados ao SUS, tendo seu acesso restrito a estados com políticas próprias de financiamento desses medicamentos, como o estado de São Paulo exemplo.(SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2017), Na Bahia, local onde se realizou o presente estudo, as medicações disponibilizadas pelo fluxo de dispensação do estado para a DPOC são: BUDESONIDA e FORMOTEROL ou associação dos dois medicamentos (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA, 2013). Nesse contexto, não podemos descartar a hipótese de que, para estados com limitação de acesso aos LAMAs, o subtratamento da doença seja ainda maior.

O presente estudo apresenta limitações a serem consideradas na interpretação dos resultados. A limitação principal foi os pacientes não terem sido selecionados randomicamente, o que pode gerar algum viés de seleção. Sendo assim, não podemos dizer, com absoluta certeza, que a amostra estudada representa toda a população de portadores de DPOC tratados ambulatorialmente no estado da Bahia. Contudo, nossos resultados refletem uma população na vida real, representativa da prática clínica. Apesar disto, pode-se considerar a possibilidade de que os presentes achados reflitam de fato a situação atual do tratamento da DPOC no Brasil e em especial na Bahia, visto que, a partir de 2013, o Ministério da Saúde constituiu um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas específicos para a DPOC e a secretaria de saúde do estado elaborou um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no mesmo ano (MINISTERIO DA SAÚDE, 2017; SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA, 2013) permitindo a incorporação e a distribuição gratuita de novos medicamentos no âmbito do SUS. Contudo, os presentes achados podem ser utilizados como parâmetro de controle histórico para novos estudos que permitam monitorar o acesso e o uso de medicamentos para o tratamento da doença na prática clínica.

São necessários novos estudos que avaliem os fatores associados à inadequação ao tratamento farmacológico da DPOC, às barreiras à adesão às diretrizes de

tratamento da DPOC na prática clínica entre médicos no SUS e educação continuada aos portadores de DPOC para correto uso dos medicamentos prescritos para tratamento. Além disso, estudos futuros são necessários para avaliar o impacto da implantação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da DPOC sobre a qualidade do gerenciamento da doença no SUS em diferentes contextos.

Concluímos que frequentemente os broncodilatadores de longa duração são subutilizados para o tratamento da DPOC no contexto do SUS no estado da Bahia, e, em contrapartida, há um sobretratamento com uso dos CIs. Encontramos uma frequência de tratamento inadequado igual a 37,13% dos pacientes avaliados, considerada elevada, revelando falhas importantes em relação às recomendações das diretrizes de manejo da doença e a prática clínica. Por fim, reconhecemos a necessidade de estratégias para difundir diretrizes de tratamento da DPOC entre médicos, estimular educação continuada aos pacientes portadores de DPOC visando correto uso dos medicamentos inalados e sincronia no que as diretrizes indicam com o que os fluxos de dispensação de medicamentos dispensam para os portadores de DPOC.

7. Referências

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease, 2022**. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>.

2. OCA, M. M.; VARELA, M. V. L.; ACUÑA, A.; SCHIAVI, E.; REY, M. A.; JARDIM, J. R.. *et al*. **Diretrizes Brasileiras para o manejo da DPOC** (adaptação para o Brasil do Consenso Latino-americano de DPOC). Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2016. Disponível em: <https://sbpt.org.br/consensos-diretrizes-nacionais>.

3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J. Bras Pneumol** 2017.

4. LEAL, R. C. A. C. **Manual Clínico do Fisioterapeuta Pneumofuncional**. São Paulo: Santos, 2008 .158 p.

5. LIPWORTH, B.; WEDZICHA, J.; DEVEREUX, G.; VESTBO, J.; DRANSFIELD, M. T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. **Eur Respir J**, v.48, n.3, p.600-3, sep. 2016.

6. AZAMBUJA, R.; BETTENCOURT, M.; COSTA, C.H.; RUFINO, R. Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v.12, n.2, p.13-18, 2013.

7. CAMINATI et al. Drop-out rate among patients treated with omalizumab for severe asthma: Literature review and real-life experience. **BMC Pulmonary Medicine**; 2016.

8. TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam; 2008.

9. NERY, L. E.; FERNANDRES, A. L. G.; PERFEITO, J. A. J. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar: Pneumologia**. São Paulo: Manole; 2006.

10. CARVALHO, C. R. R. **Fisiopatologia Respiratória**. *São Paulo:* Atheneu; 2005.

11. BOTTEGA, T. S. Comorbidades e mortalidade na doença pulmonar obstrutiva crônica. Rio Grande do Sul. Dissertação [Mestrado em Ciências Pneumológicas] – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**; 2014.

12. VESTBO, J.; HURD, S. S.; AGUSTÍ, A. G.; JONES, P. W.; VOGELMEIER, C.; ANZUETO, A. *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med**., v.187, n.4, p.347-365, feb. 2013.

13. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2016 Nov 2]. Burden of COPD Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/ [Links]

14. PESSOA C, PESSOA R. **Epidemiologia da DPOC no presente** – aspectos nacionais e internacionais. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas. 2009;1(1):7-12

15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]: **DATASUS**; 2019. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php

16. NASCIMENTO OA, CAMELIER A, ROSA FW, MENEZES AM, PÉREZ-PADILLA R, JARDIM JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in Sao Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. **Braz J Med Biol Res**. 2007;40(7):887-95. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000133 [Links]

17. MILCHAK JL, CARTER BL, JAMES PA, ARDERY G. Measuring adherence to practice guidelines for the management of hypertension: an evaluation of the literature. **Hypertension**.2004;44(5):602-
8. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000144100.29945.5e [Links]

18. JONES PW, HARDING G, BERRY P, WIKLUND I, CHEN WH, KLINE Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. **Eur Respir J**. 2009;34(3):648-54. http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00102509 Pmid:19720809.

19. BESTALL JC, PAUL EA, GARROD R, GARNHAM R, JONES PW, WEDZICHA JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**. 1999;54(7):581-6.

20. FERNANDES FLA, CUKIER A, CAMELIER AA, FRITSCHER CC, CCOSTA CH, PEREIRA EDB, GODOY I, CANÇADO JED, ROMALDINI JG, CHATKIN JM, JARDIM JR, RABAHI MF, NUCCI MCNM, SALES MPU, CASTELLANO MVCO, AIDÉ MA, TEIXEIRA PJZ, MACIEL R, CORRÊA RA, STIRBULOV R, ATHANAZIO RA, RUSSO R, MINAMOTO ST. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** 2017;43(4):290-301. http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000153.

21. REICHERT J, ARAÚJO AJ, GONÇALVES CM, GODOY I, CHATKIN JM, SALES MP, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo da SBPT: 2008. **J Bras Pneumol**. 2008;34(10):845-80 https://doi.org/10.1590/S1806- 37132008001000014.

22. APPLETON S, POOLE P, SMITH B, VEALE A, LASSERSON TJ, CHANN MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev**. 2006;(3):CD001104 https://doi.org/10.1002/14651858.cd001104.pub2.

23. BARR RG, BOURBEAU J, CAMARGO CA, RAM FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev**. 2005(2):CD002876.

24. BARNES PJ. Asthma-COPD Overlap. **Chest**. 2016;149(1):7-8 https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.08.017

25. DECRAMER ML, CHAPMAN KR, DAHL R, FRITH P, DEVOUASSOUX G, FRITSCHER C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. **Lancet Respir Med**. 2013;1(7):524-33 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9 .

26. SILVA GP, MORANO MT, VIANA CM, MAGALHAES CB, PEREIRA ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. **J Bras Pneumol**. 2013;39(4):402-8 https:// doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002

27. KEATINGS VM, JATAKANON A, WORSDELL YM, BARNES PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am **J Respir Crit Care Med**. 1997;155(2):542-8 https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032192

28. ANDREEVA-GATEVA PA, STAMENOVA E, GATEY T. The place of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. **Postgrad Med**. 2016;128(5):474-84 https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1186487

29. TAEGTMEYER AB, LEUPPI JD, KULLAK-UBLICK GA. Roflumilast--a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. **Swiss Med Wkly**. 2012;142:w13628 https://doi.org/10.4414/ smw.2012.13628

30. RABE KF, BATEMAN ED, O'DONNEL D, WITTE S, BREDENBROKER D, BETHKE TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. **Lancet**. 2005;366(9485):563-71 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67100-0

31. YAMAYA M, AZUMA A, TAKIZAWA H, KADOOTA J, TAMAOKI J, KUDOH S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. **Eur Respir J**. 2012;40(2):485-94 https://doi.org/10.1183/09031936.00208011

32. MIRAVIITLLES M, ANZUETO A. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? **Pulm Pharmacol Ther**. 2015;32:119-23 https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.05.002

33. WENZEL RP, FOWLER AA 3rd, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. **N Engl J Med**. 2012;367(4):340-7 https://doi.org/10.1056/NEJMct1115170

34. SANGUINETTI CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? **Multidiscip Respir Med**. 2015;11:8 https://doi.org/10.1186/s40248- 016-0039-2

35. PINTO CR, LEMOS ACM, ASSUNÇÃO-COSTA L, ALCANTARA AT, YAMAMURA LLL, SOUZA GS, NETTO EM. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** 2019;45(1):e20170194; http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20170194 J.

36. OCA MM, VARELA MVL, ACUÑA A, SCHIAVI E, CASAS A, TOKUMOTO A, DUQUE CAT, RAMÍREZ-VENEGAS A, GARCIA G, CAMELIER A, BERGNA M, COHEN M, SANCHEZ-ANGARITA E, GUZMÁN S, CZISCHKE K, BARROS M, REY A. Incorporando nuevas evidencias sobre medicamentos inhalados en la EPOC. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2019 , **Archivos de Bronconeumología** fevereiro 2020 http://dx.DOI: 10.1016/j.arbres.2019.09.023.

37. PAVORD ID, LETTIS S, LOCANTORE N, PASCOE S, JONES PW, WEDZICHA JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting -2 agonist efficacy in COPD. **Thorax**. 2016;71:118–25.

38. CALVERLEY PMA, ANZUETO AR, CARTER K, GRONKE L, HALLMANN C, JENKINS C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): A double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. **Lancet Respir Med**. 2018;6:337–44.

39. CELLI BR. Novel concepts in the pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease. **Pneumonol Alergol Pol**. 2009;77(1):82-90.

40. MANNINO DM, BUIST AS, PETTY TL, ENRIGHT PL, REDD SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study**. Thorax**. 2003;58(5):388-93.

41. SILVA CIS, D'IPPOLITO G, ROCHA AJ. **Tórax Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem** 2010. Elsevier.

42. MATSUOKA S, YAMASHIRO T, WASHKO GR, KURIHARA Y, NAKAJIMA Y, HATABU H. Quantitative CT Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Radiographics**.2010;30:55-66.

43. ZUWALLACK RL. The roles of bronchodilators, supplemental oxygen, and ventilatory assistance in the pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Care** 2008;53(9):1190-5.

44. MALTAIS F, BOURBEAU J, SHAPIRO S, LACASSE Y, PERRAULT H, BALTZMAN M, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2008;149(12):869-78.

45. CASABURI R & ZUWALLCK R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med** 2009;360(13):1329-35.

46. MACHADO MGR. Reabilitação Pulmonar. In: **Bases da Fisioterapia Respiratória – Terapia Intensiva e Reabilitação**. 1ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2008. p.458-67.

47. GOLDSTEIN RS, DOLMAGE TE. Can we increase the exercise training load during pulmonary rehabilitation**? Chest** 2009;135(3):596- 8.

48. SHAHIN B, GERMAIN M, KAZEM A, ANNAT G. Benefits of short inspiratory muscle training on exercise capacity, dyspnea, and inspiratory fraction in COPD patients**. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis** 2008;3(3):423-7.

49. FERNANDES ABS. Reabilitação respiratória em DPOC. **Pulmão RJ** - Atualizações Temáticas 2009;1(1):71-78.

50. ZAMBONI M. Vacinação profilática na DPOC. **Pulmão RJ** - Atualizações Temáticas 2009;1(1):89-91.

51. SEN E, GUCLU SZ, KIBAR I, OCAL U, YILMAZ V, CELIK O, et al. Adherence to GOLD guideline treatment recommendations among pulmonologists in Turkey. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2015;10:2657-63. https://doi.org/10.2147/COPD.S85324.

52. CORRADO A, ROSSI A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. **Respir Med.** 2012;106(7):989-97. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.008.

53. GIACOMELLI IL, STEIDLE LJ, MOREIRA FF, MEYER IV, SOUZA RG, PINCELLIi MP. Hospitalized patients with COPD: analysis of prior treatment**. J Bras Pneumol.** 2014;40(3):229-37. https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000300005

54. SHARIF R, CUEVAS CR, WANG Y, ARORA M, SHARMA G. Guideline adherence in management of stable chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**. 2013;107(7):1046-52. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.001.

55. PRICE L, BILLUPS SJ, RICE MA, HARTSFIELD C. Investigation of barriers to clinical practice guideline-recommended pharmacotherapy in the treatment of COPD. **Pharm Pract** (Granada). 2007;5(2):74-7. https://doi.org/10.4321/S1886-36552007000200004.

56. FODA HD, BREHM A, GOLDSTEEN K, EDELMAN NH. Inverse relationship between nonadherence to original GOLD treatment guidelines and exacerbations of COPD**. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2017;12:209-14. https://doi.org/10.2147/COPD.S119507.

57. DAVIS KJ, LANDIS SH, OH YM, MANNINO DM, HAN MK, VAN DER MOLEN T, et al. Continuing to Confront COPD International Physician Survey: physician knowledge and application of COPD management guidelines in 12 countries. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2015;10:39-55. https://doi.org/10.2147/COPD.S70162

58. AISANOV Z, BAI C, BAUERLE O, COLONODENCO FD, FELDMAN C, HASHIMOTO S, et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world**.** **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2012;7:271-82. https://doi.org/10.2147/COPD.S28059.

59. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) [homepage on the Internet]. Montevideo: ALAT [cited 2017 May 1]. **Guía Latinoamericana de EPOC** - 2014 Basada en Evidencia. https://www.alatorax.org/formacion-profesional/respirar-newsletter-alat/guia-latinoamericana-de-epoc-2014-basada-en-evidencia-latinepoc-2014.

60. FORD ES, MANNINNO DM, GILES WH, WHEATON AG, LIU Y, CROFT JB. Prescription practices for chronic obstructive pulmonary disease: findings from the national ambulatory medical care survey 1999-2010. **COPD**. 2014;11(3):247-55. https://doi.org/10.3109/15412555.2013.840570.

61. PRICE D, WEST D, BRUSSELLE G, GRUFFYDD-JONES K, JONES R, MIRAVITLLES M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2014;9:889-904. https://doi.org/10.2147/COPD.S62750.

62. LÓPEZ VARELA MV, OCA MM, REY A, CASAS A, STIRBULOV R, DI BOSCIO V, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study**.** **Respirology.** 2016;21(7):1227-34. https://doi.org/10.1111/resp.12834.

63. TAVARES NU, LUIZA VL, OLIVEIRA MA, COSTA KS, MENGUE SS, ARRAIS PS, et al. Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil**.** **Rev Saude Publica**. 2016;50(suppl 2):7s. https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006118.

64. OLIVEIRA MA, LUIZA VL, TAVARES NU, MENGUE SS, ARRAIS PS, FARIAS MR, et al. Access to medicines for chronic diseases in Brazil: a multidimensional approach. **Rev Saude Publica**. 2016;50(suppl 2):6s. https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006161.

65. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2017 Mar 17]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença pulmonar obstrutiva

crônica. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115.

66. Portal da Secretaria de Estado da Saúde do Governo de São Paulo [homepage on the Internet]. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde [cited 2017 Mar 17]. Resolução SS no. 278; 2007 Jul 26 [Adobe Acrobat document, 12p.]. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/protocolos-e-normas-tecnicas-estaduais/resolucao_ss_278_26_07_15_dpoc.pdf.

67. Portal da Secretaria de Estado da Saúde do Governo da Bahia [homepage on the Internet]. Bahia: Secretaria de Estado da Saúde [cited 2020 Abr 20]. Portaria n 609, de jun 13. [Adobe Acrobat document, 32p.]. Available from: http:// http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/11/PROTOCOLO-CL%C3%8DNICO-E-DIRETRIZES-TERAP%C3%8AUTICAS-DOEN%C3%87A-PULMONAR-OBSTRUTIVA-CR%C3%94NICA.pdf

68. BAFADHEL M, PETERSON S, DE BLAS MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. **Lancet Respir Med** 2018; 6(2): 117-26.

69. LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. **N Engl J Med** 2018; 378(18): 1671-80.

70. SIDDQUI SH, GUASCONI A, VESTBO J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2015; 192(4): 523-5.

71. PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. **Lancet** 2018; 391(10125): 1076-84.

72. PASCOE S, LOCANTORE N, DRANSFIELD MT, BARNES NC, PAVORD ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials**. Lancet Respir Med** 2015; 3(6): 435-42.

73. VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. **Lancet** 2017; 389(10082): 19 19-29.

74. PAVORD ID, LETTIS S, LOCANTORE N, PASCOE S, JONES PW, WEDZICHA JA, BARNES NC. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. **Thorax**. 2016 Feb;71(2):118-25. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585525; PMCID: PMC4752631.

75. SILVA GE, SHERILL DL, GUERRA S, BARBEE RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest. 2004 Jul;126(1):59-65. doi: 10.1378/**Chest**.126.1.59. PMID: 15249443.

76. SUISSAS S, DELL'ANIELLO S, ERNST P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. **Lancet Respir Med**. 2018 Nov;6(11):855-862. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30343028.

77. VEDEL-KROGH S, NIELSEN SF, LANGE P, VESTBO J, NORDESTGAARD BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. **Am J Respir Crit Care Med**. 2016 May 1;193(9):965-74. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC. PMID: 26641631).

78. PAVORD ID, LETTIS S, LOCANTORE N, PASCOE S, JONES PW, WEDZICHA JA, BARNES NC. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. **Thorax**. 2016 Feb;71(2):118-25. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585525; PMCID: PMC4752631.

79. 98ª Reunião de plenário da CONITEC, referente ao Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a DPOC do Ministério da Saúde,2021, **Ministério da saúde**, Governo do Brasil. Disponível da internet : http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210623_Relatorio_PCDT_Doenca_Pulmonar_Obstrutiva_Cronica.pdf).

80. YANG IA, CLARKE MS, SIM EH, FONG KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev**. 2012 Jul 11;(7):CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991.pub3. PMID: 22786484