

PORTARIA Nº xx, de XX de xxxxxxxx de 20xx.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 4, de 16 de maio de 2012; e

Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCITE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovada, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS-DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da doença pulmonar obstrutiva crônica, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a identificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### 1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

As buscas foram realizadas em 03/08/2011 nas seguintes bases de dados:

Pubmed/Medline: foram utilizados os seguintes termos: "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/rehabilitation"[Majr] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/therapy"[Majr], sendo fornecidos os seguintes limites: "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Core clinical journals". Esta busca resultou em 195 artigos.

Cochrane Library: foram utilizados os seguintes termos: "chronic obstructive pulmonary disease and treatment". Foram identificadas 259 revisões sistemáticas completas, sendo 39 meta-análises da Cochrane Library.

Embase: foram utilizados os seguintes termos: 'chronic obstructive lung disease/exp AND ('drug therapy'/exp OR 'therapy'/exp) AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim. Esta busca resultou em 302 estudos.

Também foram revisadas diretrizes terapêuticas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia a respeito do tema. As referências de estudos e diretrizes incluídas foram analisadas com vistas a identificar aspectos diagnósticos e outros estudos relevantes. Dados epidemiológicos foram buscados na base DATASUS e em estudos de prevalência nacionais ou latino-americanos.

Foram excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, com tempo de seguimento inferior a 12 semanas, com desfechos primários substituídos (não primordiais), que avaliavam tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, referentes a tratamento intra-hospitalar apenas, com população de estudo diferente ou mista (outros diagnósticos além de DPOC), ou com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação.

#### 2. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se caracteriza por sinais e sintomas respiratórios associados a obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inatérica prolongada a material particulado ou gases irritantes. O tabagismo é a principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve a bronquite crônica e o enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo num mesmo indivíduo. Os principais sinais e sintomas são tosse, falta de ar, chiado no peito e expectoração crônicas. A DPOC está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas.(1)

Entre 5% e 10% da população adulta nos países industrializados sofre de DPOC. No Brasil, estudo de base populacional com avaliação espirométrica de indivíduos com mais de 40 anos mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres.(2) A maioria dos casos não tinha diagnóstico prévio.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois do infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevenindo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento, juntamente ao envelhecimento da população.(3,4) Nos últimos dez anos, a DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde (SUS) em maiores de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais.(5)

### 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória 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

#### 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DPOC é feito diante de sinais e sintomas respiratórios crônicos, na presença de fatores de risco para a doença, associados a distúrbio ventilatório irreversível de tipo obstrutivo na espirometria [relação volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF<sub>1</sub>)/capacidade vital forçada (CVF) inferior de 0,70 após teste com broncodilatador (BD), em situação clínica estável.(1)

Com vistas à identificação precoce, está indicada a realização de espirometria com teste BD em pacientes fumantes ou ex-fumantes, com mais de 40 anos, que apresentem sintomas respiratórios crônicos.(6) O aconselhamento antitabagismo deve ser realizado em todos os casos de tabagismo ativo, independentemente do resultado da espirometria.(7)

Quadro 1 - Elementos para o diagnóstico de DPOC (1,8)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		FUNÇÃO PULMONAR
Sintomas respiratórios crônicos (qualquer um).	Fatores de Risco	Distúrbio ventilatório obstrutivo
Tosse Expectoração Chiado no peito Dispneia	Idade acima dos 40 anos Tabagismo ou inalação de gases  irritantes ou de material particulado em ambiente ocupacional ou domiciliar (ex. fogões a lenha)  Fatores individuais: Deficiência de alfa-1-antitripsina	Espirometria VEF <sub>1</sub> /CVF inferior a 0,70 pós- BD

#### 4.1. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA COMPLEMENTAR

Radiograma de tórax em projeção pósterio-anterior e perfil: útil para avaliar sinais radiológicos de bronquite crônica ou enfisema, sinais de insuficiência cardíaca, nódulos pulmonares, sequela de tuberculose, entre outros. Achados como espessamento brônquico, ou mesmo de bolhas de enfisema, não associados a limitação ventilatória e sintomas, não são suficientes para o diagnóstico de DPOC. Solicitar na primeira consulta caso não tenha sido realizado dentro dos últimos 12 meses.(9)

Hemograma: avaliar anemia (indicativa de deficiência nutricional, perda sanguínea ou doença crônica) ou policitemia, indicativa de hipoxemia crônica. Anemia pode ser fator agravante de dispneia e baixa tolerância ao exercício. Policitemia em pacientes com saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) na vigília acima de 90% é um sinal sugestivo de hipoxemia durante o sono. Solicitar na primeira consulta caso não tenha sido realizado nos últimos 4 a 6 meses.(1)

Oximetria em repouso: avaliação da oxigenação arterial por oxímetro de pulso deve ser feita na primeira consulta. Se SpO<sub>2</sub> igual ou inferior a 90%, indica-se gasometria arterial para avaliar gravidade e indicação de oxigenoterapia. Reavaliar conforme estadiamento e intercorrências.(1)

Eletrocardiograma (ECG) em repouso e ecocardiograma: indicados nos casos em que há suspeita de hipertensão pulmonar e cor pulmonale (obstrução moderada a grave ao fluxo aéreo, hipoxemia crônica e sinais clínicos de disfunção ventricular direita). Também para avaliar cardiopatias primárias conforme suspeita clínica.(9)

Dosagem de alfa-1 antitripsina: a dosagem do nível sérico está indicada nos casos de enfisema pulmonar de início precoce (idade inferior a 45 anos), especialmente em não fumantes; enfisema com predominância em bases pulmonares, ou associado a doença hepática inexplicada ou com história familiar positiva para a deficiência. Deficiência da atividade de alfa-1-antitripsina (AAT) é definida por nível sérico abaixo de 11 micromol/L (=50-80 mg/dL), geralmente em combinação com genótipo grave de AAT para os alelos deficientes mais comuns, ou seja, s e z (genes relacionados a AAT). A genotipagem é geralmente realizada em uma amostra de sangue usando a tecnologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou análise da curva de fusão.(1,9-11)

Na avaliação complementar diagnóstica inicial também se recomenda identificar comorbidades, avaliar o estado nutricional, verificar sintomas psiquiátricos (especialmente depressão) e estabelecer o perfil de risco cardiovascular, frequentemente elevado nesses pacientes. Doença periodontal deve ser identificada e tratada.(1,12)

#### 4.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras doenças podem apresentar quadro clínico bastante semelhante, como asma, bronquiectasias e insuficiência cardíaca (IC), devendo ser excluídas (Quadro 2). Feito o diagnóstico de DPOC, a presença dessas doenças ou outras comorbidades associadas não impedem a inclusão neste Protocolo.

Quadro 2 - Diagnóstico diferencial entre DPOC, asma, IC e bronquiectasias.(1,11)

Diagnóstico	Sintomas comuns entre as doenças	Aspectos diferenciais
Asma	Asmáticos com doença não controlada em longo prazo podem ter obstrução ao fluxo aéreo de caráter não reversível (remodelamento brônquico). A normalização da espirometria após curso de corticoterapia oral ou inalatória exclui o diagnóstico de DPOC.	Obstrução ao fluxo aéreo reversível/parcialmente reversível, diferente fisiopatologia, sem relação causal com tabagismo, boa resposta a corticoterapia, prognóstico melhor em longo prazo com tratamento.
Insuficiência cardíaca	Congestão pulmonar pode desencadear dispnéia, tosse e sibilos.	Responde bem ao tratamento para IC, como diuréticos; tosse não produtiva ou mucóide; radiologia mostra sinais de edema pulmonar ou cardiomegalia.
Bronquiectasias	Expectoração crônica; pode haver dispnéia e obstrução ao fluxo aéreo	Achado de bronquiectasias nos exames radiológicos; base fisiopatológica diferente.

#### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico clínico e funcional de DPOC, definido como:

- Sintomas compatíveis, conforme o Quadro 1, e demonstração espirométrica de distúrbio ventilatório de tipo obstructivo, com resultado de VEF<sub>1</sub>/CVF inferior a 70% após broncodilatador.

Os critérios aqui descritos são para aplicação do Protocolo. Para indicações dos diferentes medicamentos, ver o Quadro 4 e a seção "Tratamento Medicamentoso".

#### 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A seguir são listadas contraindicações consideradas critérios de exclusão para a respectiva alternativa terapêutica: Oxigenoterapia domiciliar: tabagismo ativo.

Agonistas dos receptores beta-2-adrenérgicos de ação curta (salbutamol, fenoterol): contraindicados em hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, hipertireoidismo não controlado, miocardiopatia hipertrofica, taquiarritmias, hipocalemia.

Anticolinérgicos (brometo de ipratrópio): contraindicados em hipersensibilidade ao ipratrópio, atropina ou derivados; hipersensibilidade a lecitina de soja e correlatos (ex. soja e amendoim - observar composição do produto).

Corticosteroides sistêmicos (não inalatórios) (prednisona; prednisolona, hidrocortisona): contraindicados em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula, varicela ou ceratite herpética.

#### 7. CASOS ESPECIAIS

Broncodiladores de curta ação agonistas beta-2-adrenérgicos (salbutamol, fenoterol): administrar com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica; usar com cautela em pacientes predispostos a hipocalemia; não recomendado uso por mulheres amamentando.

Broncodiladores de curta ação anticolinérgicos (brometo de ipratrópio): usar com cautela na presença de hiperplasia prostática, obstrução vesical, glaucoma de ângulo estreito (usar espaçador, evitar contato com os olhos) e miastenia gravis. Portadores de fibrose cística podem estar mais sujeitos a efeitos gastrointestinais. Administrar com cautela em mulheres que estão amamentando.

Broncodiladores de longa ação beta-2-adrenérgicos (salmeterol, formoterol): administrar com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica; usar com cautela em pacientes predispostos a hipocalemia; não recomendado uso por mulheres amamentando.

Corticosteroides sistêmicos (não inalatórios) (prednisona; prednisolona, hidrocortisona): usar com cautela em pacientes com hipertireoidismo, cirrose, hipertensão, osteoporose, risco aumentado para tromboembolia, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios convulsivos, miastenia gravis, infecções fúngicas sistêmicas, tromboflebite, doença péptica, diabetes.

Corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida): usar com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar não tratada.

#### 8. TRATAMENTO

Para definição da melhor conduta terapêutica, deve-se avaliar a gravidade da doença, considerando-se o nível de comprometimento da função pulmonar, a intensidade dos sintomas e da incapacidade, a presença de complicações como insuficiência ventilatória hiperclorêmica e cor pulmonale (Quadro 3). A dispnéia pode ser avaliada pela Escala Modificada para dispnéia do Medical Research Council (MRC - Anexos - I), que vai desde o zero (sem falta de ar a não ser em exercício extenuante) até o escore quatro (falta de ar que impede de sair de casa ou para vestir ou tirar a roupa). O índice de massa corpórea abaixo de 21 Kg/m<sup>2</sup> está associado a maior mortalidade.(1,8,13)

O tabagismo ativo reduz significativamente a efetividade das intervenções terapêuticas na DPOC, especialmente corticoterapia inalatória, e está associado a pior prognóstico e deterioração mais rápida da função pulmonar. Dessa forma, intervenções para cessação de tabagismo devem ser priorizadas em todos os níveis de atenção.(1,7,14)

Não há comprovação da efetividade da terapia de reposição de alfa-1 antitripsina. Apesar disso, devido às particularidades da evolução da doença em deficientes enzimáticos, uma vez identificada a deficiência, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação e acompanhamento em serviço especializado.(1,9,10)

#### Quadro 3 - Classificação da gravidade da DPOC(1,8)

Estádio	Características	Observações*
Estádio I Leve	Leve limitação ao fluxo aéreo (VEF <sub>1</sub> /CVF inferior a 70%, com VEF <sub>1</sub> igual ou superior a 80% do previsto) e, sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.	Nesse estágio, o indivíduo pode não ter percepção de que sua função pulmonar está anormal. Não deve ser perdida a oportunidade para o diagnóstico precoce, devendo ser todo tabagista questionado sobre sintomas e orientado a parar de fumar. Na presença de sintomas, solicitar espirometria.
Estádio II Moderada	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF <sub>1</sub> inferior a 80% do previsto e igual ou superior a 50%).	Nesta fase ocorre maior percepção dos sintomas em relação ao estágio I.
Estádio III Grave	Grave limitação ao fluxo aéreo (VEF <sub>1</sub> inferior a 50% do previsto e maior ou igual a 30%) OU hipoxemia (PaO <sub>2</sub> inferior a 60 mmHg, com PaCO <sub>2</sub> igual ou inferior a 45 mmHg) ou dispnéia grau 2 ou 3 na fase estável (mesmo com VEF <sub>1</sub> acima de 30% do previsto), na presença de VEF <sub>1</sub> reduzido.	A qualidade de vida está bastante afetada e as exacerbações são mais frequentes e graves. Hipoxemia ou dispnéia na ausência de distúrbio obstructivo na espirometria, apontam para diagnósticos alternativos.
Estádio IV Muito grave	VEF <sub>1</sub> inferior a 30% do previsto ou hiperclorêmica, ou sinais clínicos de cor pulmonale (insuficiência cardíaca direita), ou incapacidade para tarefas da vida diária acarretando dependência e dispnéia grau 4.	Sintomas contínuos.

\*Em todos os estádios, considerar outros diagnósticos, caso haja acentuada desproporção entre o distúrbio ventilatório (VEF<sub>1</sub> do previsto) e dispnéia ou hipoxemia.

#### 8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Cessação do tabagismo: A suspensão do tabagismo é a única medida comprovadamente eficaz para reduzir a progressão da DPOC. Aconselhamento antitabagismo, informando sobre os benefícios de parar de fumar, deve ser realizado em todas as oportunidades.(7) O tratamento farmacológico do tabagismo, conforme protocolo e diretrizes específicas do Ministério da Saúde, deve ser considerado nos casos com taxas elevadas de dependência à nicotina e com motivação para a cessação.(8,14-17)

Reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória: A inserção em um programa de reabilitação pulmonar melhora a capacidade para o exercício e a qualidade de vida de pacientes com DPOC.(18) Atividades educativas e plano de autocuidado devem constar desses programas. O programa de exercícios deve promover condicionamento cardiovascular, treinamento muscular de membros superiores e inferiores e de resistência física (endurance). Considerar inserção para todos os pacientes com DPOC que têm dispnéia associada a baixa tolerância ao exercício ou restrição para atividades diárias (pontuação na escala MRC igual ou superior a 3).(8,11,16,19-21)

Tratamento cirúrgico: Pacientes com DPOC grave ou muito grave, com idade elegível conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante, tabagistas ou abstinentes de tabaco, sem comorbidades graves, que persistem muito sintomáticos após otimização de terapêutica farmacológica e participação em programa de reabilitação pulmonar devem ser encaminhados para serviço especializado para avaliar opções de tratamento cirúrgico, incluindo cirurgia redutora de volume e transplante pulmonar. Portadores de enfisema bolhoso heterogêneo podem se beneficiar de ressecção cirúrgica (bullectomia).(8,22)

#### 8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A base do tratamento medicamentoso é o uso de broncodiladores por via inalatória, sendo um broncodilatador de curta ação (anticolinérgico ou agonistas beta-2-adrenérgico) indicado em todos os casos como terapêutica sintomática inicial. Na presença de sintomas intermitentes, recomenda-se o uso em esquema não fixo, conforme demanda. Pacientes com sintomas frequentes, diários ou contínuos, podem obter melhora sintomática com o uso regular de broncodiladores de curta ação em esquema fixo.(15,23)

Broncodiladores de longa ação (BLA) podem ser considerados como uma alternativa para melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão em pacientes não adequadamente controlados com agentes de curta ação, especialmente se estes vêm sendo usados 4 vezes ou mais ao dia.(15, 24,25) Na falta de resposta, pode-se considerar a associação com corticoesteroide inalatório (Quadro 4).(26,27) Os broncodiladores agonistas adrenérgicos de longa ação mais bem avaliados do ponto de vista de desfechos clinicamente relevantes e com maior experiência clínica na DPOC são formoterol e salmeterol, usados 2 vezes ao dia.(28-31) O indacaterol é um agonista beta-adrenérgico de longa ação recentemente lançado no mercado, com eficácia broncodilatadora similar ao formoterol e salmeterol em estudos de curta duração avaliando desfechos intermédios, principalmente função pulmonar. Inexistem estudos de longa

duração avaliando desfechos clinicamente significativos, como exacerbações graves e hospitalizações, em relação aos broncodiladores de longa ação já disponíveis.(30,32) O brometo de tiotropio é um broncodilatador anticolinérgico de longa ação usado em dose única diária. Além de não se ter demonstrado superioridade clínica em relação aformoterol e salmeterol, com ou sem corticoesteroide inalatório associado, dúvidas sobre a segurança em longo prazo, decorrentes de estudos mostrando aumento do risco de mortalidade entre usuários de tiotropio, inviabilizam a inclusão deste agente no presente Protocolo.(9,33) A associação entre BLAs com diferentes mecanismos de ação (anticolinérgicos e beta-2-agonistas) tem sido estudada. No entanto, dados de segurança e efetividade em longo prazo são escassos, e não se demonstrou superioridade clínica em relação aos esquemas comparadores com broncodilatador de longa ação único.(32,34-38)

A teofilina mostrou alguma eficácia na redução de dispnéia em estudos clínicos, mas a falta de vantagem em relação a alternativas disponíveis, juntamente com o risco de toxicidade, limitam a sua utilidade clínica.(39-41) Da mesma forma, o benefício de mucolíticos como carbocisteína e n-acetilcisteína é limitado, não havendo dados suficientes para protocolar o uso no tratamento de pacientes com DPOC.(8,42,43) Antibióticos devem ser prescritos criteriosamente no tratamento de exacerbações infecciosas, com base no perfil de risco do paciente e avaliação microbiológica sempre que possível, considerando o risco de indução de resistência.(16,44,45)

A via inalatória deve ser preferida para a administração de broncodiladores e corticosteroides em longo prazo, sendo fundamental a instrução do paciente para o uso correto dos dispositivos inalatórios. Dispositivos inalatórios dosimétricos, especialmente nebulímetros dosimétricos (sprays) e cápsulas inalatórias, são os métodos preferidos para a administração de medicamentos inalatórios, oferecendo vantagens sobre a nebulização, como portabilidade, menor custo de manutenção e menos risco de contaminação por agentes infecciosos.(16,46) O uso em inalador único combinado com agonista beta-2-adrenérgico de longa ação pode facilitar a adesão, mas dificulta a titulação de dose dos agentes individuais; além disso, o uso em inalador único está associado a aumento do risco de pneumonia.(47)

Broncodiladores de ação curta (agonistas dos receptores beta-2-adrenérgicos de ação curta (B2CA) - salbutamol, fenoterol)

Os beta-2-agonistas de curta ação (B2CA) são os medicamentos de escolha para o tratamento inicial da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC estável leve a moderada. Têm início de ação mais rápido que anticolinérgicos (ipratrópio), sendo os preferidos para alívio de dispnéia aguda. Quando administrados por aerossol os beta-2-adrenérgicos de ação curta levam a broncodilatação de início rápido, em 1-5 min, e o efeito terapêutico entre 2-4 horas. São usados sob demanda nos casos de DPOC leve com sintomas intermitentes, e em esquema fixo em pacientes com sintomas frequentes (diários) ou contínuos. Podem ser usados em esquema se necessário em associação com broncodiladores de longa ação.(48) A dose total diária de broncodiladores deve ser observada para minimizar risco de toxicidade.(48) A falta de resposta espirométrica aguda ao broncodilatador não exclui um possível benefício em longo prazo.(1,8)

Anticolinérgicos (brometo de ipratrópio)

O brometo de ipratrópio bloqueia os receptores muscarínicos da árvore brônquica, sendo o efeito broncodilatador relacionado ao bloqueio M3. O início de ação ocorre em 1-3 minutos, com pico em 1,5-2 horas, sendo mais lento em relação aos agonistas beta-2-adrenérgicos, mas com uma maior duração de ação, de 4-6 horas. O uso sob demanda ou regular em pacientes sintomáticos leva a melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício. Pode ser usado como alternativa ao B2CA em pacientes não tolerantes a estes, ou como terapia de adição em uso regular na DPOC estável, em pacientes que permanecem sintomáticos com B2CA isolados.(8,49)

Broncodiladores de longa ação (BLA) [beta-2-adrenérgicos de longa ação (B2LA) - salmeterol, formoterol]

O salmeterol e o formoterol levam a broncodilatação através dos mesmos mecanismos dos agonistas adrenérgicos de curta ação, com a diferença de que a broncodilatação dura por até 12 horas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas beta-2, tendo menor atividade sobre os receptores beta-1 cardíacos em relação ao formoterol. Por outro lado, o início de ação ocorre após 20 minutos, de forma que o salmeterol não é recomendado para tratar dispnéia aguda. Os B2LA são usados duas vezes ao dia e podem ser considerados para o tratamento de manutenção ambulatorial de pacientes a partir do estágio II, que persistem sintomáticos com doses plenas de broncodiladores de curta ação.(24,25) Potenciais benefícios dos B2LA incluem redução de sintomas e melhora na qualidade de vida, talvez relacionados à melhora da adesão ao tratamento. Broncodiladores de longa ação não são recomendados para o tratamento de exacerbações agudas graves. Nenhum grupo de broncodiladores mostrou eficácia de magnitude clinicamente significativa sobre a taxa de declínio da função pulmonar na DPOC, nem levou à redução da mortalidade.(35,50-54)

Corticoides inalatórios (budesonida, beclometasona)

O tratamento com corticoide inalatório levou a pequena redução nas exacerbações em estudos com portadores de DPOC moderada e grave. O benefício é de baixa magnitude e possivelmente transitório. O benefício dos corticoides inalatórios é considerado um efeito de classe, não havendo diferenças de eficácia entre os representantes. As diferenças são basicamente farmacocinéticas, e maior potência não se traduz em maior eficácia clínica. Assim, são protocolados beclometasona e budesonida, agentes bem avaliados em estudos clínicos com portadores de DPOC. A fluticasona não apresenta maior eficácia e há estudos mostrando maior potencial para supressão adrenal do que a budesonida.(55) Efeitos adversos como candidíase oral e risco de pneumonia devem ser pesados na decisão de tratar.(9, 47, 56-61) Curso de tratamento pode ser considerado em pacientes não tabagistas, com VEF<sub>1</sub> inferior a 50% (estádio III) e com

duas ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior.(54,56,62,63) Um teste de 6 semanas pode ser suficiente para avaliar a resposta em termos de sintomas. A resposta a um teste de corticoide oral não é capaz de prever quais os pacientes se beneficiarão do corticoide inalatório. Eosinofilia no escarro está associada a boa resposta.(64,65)

Corticosteroides sistêmicos (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Glicocorticoides são usados por via sistêmica para o controle de exacerbações moderadas a graves, ou ainda em uso regular prolongado, em pacientes que não obtêm controle adequado com o uso inalatório ou são incapazes de usar terapia inalatória. A via oral deve ser usada preferencialmente, devendo ser evitadas apresentações de depósito.(66)

Oxigenoterapia domiciliar

O uso de oxigenoterapia por mais de 15 horas ao dia reduz a mortalidade em pacientes hipoxêmicos crônicos. Indicada para pacientes não tabagistas que preencham critérios, usualmente em estágio IV.(67)

Crítérios para indicação de oxigenoterapia:

- PaO<sub>2</sub> abaixo de 55 mmHg ou

- SpO<sub>2</sub> abaixo de 88% ou

- PaO<sub>2</sub> entre 55 e 59 mmHg ou SpO<sub>2</sub> abaixo ou igual a 89%

e na presença de sinais de hipertensão arterial pulmonar/cor pulmonale (policitemia, edema periférico, turgência jugular, segunda bulha cardíaca hiperfônica, ECG com onda "p pulmonale").(67)

Havendo indicação de oxigenoterapia de longa duração, deve-se estabelecer o fluxo de oxigênio necessário para manter a PaO<sub>2</sub> acima de 60 mmHg e SpO<sub>2</sub> acima de 90%, por meio de teste com cateter nasal por pelo menos 30 minutos. Esses testes devem ser realizados em serviços especializados.

Se há indicação de oxigenoterapia durante o repouso, a mesma deverá ser utilizada também durante o sono e exercício, com ajuste conforme necessário, a fim de manter a SpO<sub>2</sub> acima de 90%. A duração mínima diária deve ser de 15 horas.(68) De forma geral, deve ser incentivado o uso de equipamentos concentradores de oxigênio, pelo seu menor custo final.

Quadro 4 - Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de gravidade da DPOC no paciente clinicamente estável

ESTÁDIO	TRATAMENTO MEDICAMENTOS	conduta complementar
Estádio I Leve	Sintomas eventuais: beta-2-agonista de curta ação conforme necessidade (alívio e antes de exercício).	Aconselhamento antitabagismo; Avaliar indicação de terapia farmacológica para cessação do tabagismo (sinais de dependência farmacológica elevada):** Avaliar comorbidades; Revisar uso de dispositivos inalatórios; Orientar o autocuidado para exacerbações; A cada consulta avaliar sintomas e comprometimento funcional (espirometria, escala MRC), estado nutricional, resposta e tolerância ao tratamento farmacológico. Indicar vacinação conforme apropriado.
Estádio II Moderada	Alívio: beta-2-agonista de curta ação ou anticolinérgico de curta ação em uso se necessário Uso regular: beta-2-agonista de curta ação ou ipratrópio fixo cada 4-6 h Se não houver melhora, associar beta-2-agonista de curta ação e ipratrópio em esquema fixo a cada 4-6 h Sintomas persistentes com broncodilatadores de curta ação em uso associado, em doses plenas diárias: substituir por beta-2-agonista de longa ação (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia, mantendo ou não o ipratrópio.	Todos os anteriores, mais: Considerar reabilitação pulmonar. Avaliação por médico especialista. Revisar vacinas.
Estádio III Grave	Brometo de ipratrópio em uso regular (cada 4-6 h) mais LABA (formoterol ou salmeterol) 2x/dia Associar corticoide inalatório (se 2 ou mais exacerbações moderadas a graves ao ano*); suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses***; considerar suspensão na ocorrência	Todos os anteriores mais: Avaliar trocas gasosas periodicamente (gasometria arterial). Considerar avaliação função pulmonar completa (volumes e capacidades

	de pneumonia. Oxigenoterapia conforme avaliação.	pulmonares, difusão pulmonar, teste da caminhada), especialmente na presença/suspeita de comorbidade pulmonar ou cardiovascular significativa. Avaliar sinais de <i>cor pulmonale</i> . Avaliar sinais de depressão, se presentes encaminhar para especialista em saúde mental. Acompanhamento em serviço especializado.
Estádio IV Muito grave	Todos os relacionados no estágio III; Considerar corticoterapia oral na menor dose	Todos os anteriores, e avaliar indicação de tratamento cirúrgico (cirurgia redutora de enfisema bolhoso ou heterogêneo; ver critérios para indicação de transplante pulmonar).
	possível capaz de obter melhora sintomática. Oxigenoterapia contínua.	

\* Que exijam tratamento com antibiótico e corticosteroide.

\*\* Aplicar o teste de Fagerström (ver Anexos - II). Ver Anexos - III.

\*\*\* A melhora clínica deve ser aferida objetivamente, incluindo redução de dispneia avaliada pela escala MRC, melhora da tolerância ao exercício, função pulmonar, ocorrência e gravidade de exacerbações.

### 8.3 EXACERBAÇÕES AGUDAS

Com vistas a reduzir a morbidade relacionada a exacerbações agudas de DPOC, o paciente deve ser orientado com vistas a identificar os primeiros sinais de exacerbação, tomar medidas de autocuidado pertinentes e buscar atendimento médico caso os sintomas sejam graves ou persistentes.

Na avaliação inicial de exacerbações, deverão ser identificadas as causas (infeciosas ou não infeciosas), sinais de gravidade, bem como ajustar esquema de broncodilatadores, iniciando-se corticosteroide sistêmico ou antibiótico conforme adequado.(44,69) Hospitalização (ver Anexos - IV) deve ser indicada conforme a gravidade e fatores de risco para complicações.(1,11)

### 8.4 FÁRMACOS

Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 50mcg, 200mcg e 400 mcg e spray de 50mcg e 250 mcg.

Budesonida: cápsula inalante de 200mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg.

Fenoterol: aerossol de 100 mcg.

Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.

Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/mL.

Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg.

Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.

Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona por mL).

Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100mg e 500 mg.

Ipratrópio: solução inalante 0,25 mg/mL, aerossol oral 0,02 mg/dose.

### 8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Broncodilatadores de ação Curta (salbutamol, fenoterol)

Usar 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente, a cada 4-6 horas. Para alívio de broncoespasmo agudo, ou antes de esforço físico, recomendam-se 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente (aerossol dosimétrico; nebulização: 2,5-5 mg, em 10-15 minutos). Orientar técnica inalatória. É fundamental a adaptação ao dispositivo inalatório, especialmente em pacientes com obstrução grave (VEF1 inferior a 40%). Nestes casos, quando usado aerossol dosimétrico, é recomendada a administração com aerocâmaras de grande volume (500-750 mL), podendo-se optar pela manobra de inalação em volume corrente (sem esforço ventilatório, mantendo-se a inalação por 5-10 movimentos respiratórios para cada jato disparado na aerocâmara). Nebulização é uma alternativa para pacientes com dificuldade de realização da manobra inalatória adequada para uso de aerossol.(9)

Anticolinérgico (ipratrópio)

A dose para pacientes clinicamente estáveis é 2-4 jatos (40-80 mcg; aerossol dosimétrico) por via inalatória, 3 a 4 vezes ao dia. Geralmente não é recomendado o seu uso isolado para alívio de broncoespasmo agudo devido ao início mais lento de ação que os broncodilatadores beta-2 de curta ação.

É comercializado em inaladores dosimétricos com fenoterol ou salbutamol. Para nebulização, a solução deve ser diluída em solução salina fisiológica até um volume final de 3-4 mL.

Orientar o uso correto do dispositivo inalatório. Evitar contato das partículas com os olhos. Observar sinais e sintomas oculares sugestivos de glaucoma (dor ou desconforto, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com vermelhidão conjuntival).

Broncodilatadores de longa ação (BLA) (salmeterol, formoterol)

A dose padrão de salmeterol é 50 mcg por via inalatória 2 vezes ao dia, enquanto a do formoterol é 12-24 mcg duas vezes ao dia. Pacientes devem ser orientados a usar somente os inaladores específicos. Inalar uma cápsula por vez; não usar mais que duas vezes ao dia, exceto se recomendação expressa do médico, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada de 48 mcg/dia. Corticoides inalatórios (budesonida, beclometasona)

No tratamento da DPOC, as doses de corticosteroides são maiores que aquelas usadas para a asma, variando entre 800-1.500 mcg/dia de budesonida ou equivalente. Corticoides inalatórios por spray devem ser administrados através de aerocâmara. Em pacientes com obstrução grave de vias aéreas (VEF1 inferior a 40%), deve-se avaliar se o fluxo inspiratório é suficiente para disparar dispositivos de pó seco. Nesses casos, dispositivos não esforço-dependentes, como spray associado a aerocâmara de grande volume, podem ser mais adequados. Pode ser útil usar broncodilatador de curta ação 5 a 10 minutos antes do corticoide inalatório.

Orientar lavagem da boca após cada inalação. Espaçadores devem ser usados com sprays a fim de aumentar a deposição em vias aéreas inferiores e reduzir efeitos adversos locais, como candidíase e disfonia.

Corticosteroides sistêmicos (prednisona, prednisolona e hidrocortisona)

Nas exacerbações agudas a dose é 1 mg/Kg/dia de prednisona ou prednisolona por 10 a 14 dias. Em pacientes com DPOC moderada ou grave que persistem sintomáticos com terapia inalatória otimizada (inclusive corticoterapia inalatória quando indicado), pode ser realizado teste de resposta ao corticoide sistêmico: até 40 mg/dia por 2 a 3 semanas. Caso a suspensão se acompanhe de piora sintomática, deve ser considerado o uso prolongado regular da menor dose efetiva, preferencialmente inferior a 10 mg/dia. Quando em uso oral, tomar preferencialmente pela manhã. Se o paciente fez uso por mais de 3 semanas, deve ser feita redução gradual da dose até atingir dose diária equivalente a 7,5 mg de prednisolona. A partir daí, a redução de dose deve ser mais lenta a fim de permitir a recuperação da função adrenal. Orientar o paciente quanto a usar somente com prescrição, nas doses e tempo previstos. A dose de hidrocortisona é 100 mg a cada 6 horas por via endovenosa, até que seja possível a transição para corticosteroide oral.

### 8.6.VACINAS

Com o objetivo de reduzir complicações decorrentes de infecção, recomendam-se as seguintes vacinas, conforme Programa Nacional de Imunizações:

- Vacina anti-influenza (anual): todos os pacientes com DPOC;(1,70)

- Vacina pneumocócica polivalente (23-valente): todos portadores de DPOC em estágio III ou IV; pacientes em qualquer estágio se presença de comorbidades associadas a maior risco de doença pneumocócica grave (diabete melito, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, etc).(71)

### 8.7. TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Uma vez indicado, o tratamento da DPOC deve ser feito por toda a vida do doente.

### 8.8. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Redução de morbimortalidade, melhora da qualidade de vida, redução do absenteísmo ao trabalho e redução da utilização dos serviços de saúde.

### 9.MONITORIZAÇÃO

A oximetria ambulatorial domiciliar não invasiva em repouso deve ser solicitada e repetida periodicamente a partir do estágio II (a cada 6-12 meses). Se for identificada uma saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) igual ou inferior a 90%, deve-se solicitar gasometria arterial para avaliação da PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>, estando o paciente clinicamente estável e respirando ar ambiente. Em pacientes com DPOC a partir do estágio III, ou mediante suspeita clínica, deve ser avaliada também a SpO<sub>2</sub> no exercício (teste da caminhada).

Regularmente avaliar sintomas e frequência de exacerbações. Avaliar adesão ao tratamento e tolerabilidade/efeitos adversos. Falta de resposta da terapêutica sobre função pulmonar (VEF1) não exclui benefício clínico, devendo esse ser avaliado objetivamente por meio de parâmetros clínicos (número e gravidade de exacerbações, uso de corticosteroides orais, visitas a emergências, hospitalizações, classe funcional quando estável), frequência de exacerbações agudas e tolerância ao tratamento.(11)

### 9.1 EFEITOS ADVERSOS

Agonistas beta-adrenérgicos de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Comuns: tremores, cefaleia, taquicardia; incomuns: palpitações, câimbras, irritação na boca e garganta. Pode haver piora transitória da oxigenação arterial após administração em exacerbações moderadas ou graves.(72) Raro: hipocalcemia. Muito raramente podem ocorrer arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade.

Broncodilatadores de longa ação

Salmeterol: comum (entre 1% a 10% dos casos): tremor e cefaleia, palpitações, câimbras. Incomum: rash, taquicardia. Muito raro: reações anafiláticas, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extra-sístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal. Tremor e cefaleia tendem a ser transitórios e melhorar com a continuidade do tratamento. O tremor, assim como a taquicardia, é mais comum com doses superiores a 50 mcg duas vezes ao dia.(29)

Formoterol: comum (entre 1% a 10% dos casos): tremor e cefaleia, palpitações, câimbras. Incomum: broncoespasmo, irritação da garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar, distúrbios psiquiátricos. Muito raro: reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrasístoles. Hipopotasemia pode ocorrer após a administração de 24 mcg de formoterol, mas não é esperada com doses de 12 mcg, assim como com doses de até 50 mcg de salmeterol. Deve-se atentar para o somação de efeito com broncodilatadores de curta ação beta-adrenérgicos usados concomitantemente. Recomenda-se cuidado especial e monitorização em casos graves, devido ao risco de agravamento por terapêuticas concomitantes, como corticosteroides e diuréticos.

Precauções e populações especiais:

Em pacientes com DPOC que apresentam arritmias cardíacas preexistentes e hipoxemia (PaO<sub>2</sub>abaixo de 60 mmHg) o uso de beta-2-agonistas de longa ação deve ser cuidadosamente monitorado, sendo que o risco de cardiotoxicidade é maior após a administração de 24 mcg de formoterol do que com 12 mcg de formoterol e 50 mcg de salmeterol. Salmeterol em dose de 100 mcg parece ser igualmente seguro, mas como não acrescenta vantagens em termos de melhora da função pulmonar em relação à dose de 50 mcg, esta dose não é recomendada na prática. Administrar com cautela nas também nas seguintes situações: estenose aórtica subvalvular idiopática, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca descompensada, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT, hipertireoidismo e diabetes melito.(73)

Anticolinérgicos (ipratrópio)

Tosse, palpitação, tontura, erupção cutânea, náusea, xerostomia, faringite, retenção urinária, taquicardia supraventricular, aumento da pressão intraocular.

Corticóides inalatórios

Efeitos adversos locais dos corticosteróides inalatórios e formas de prevenção são apresentados no Quadro 5.

Quadro 5 - Efeitos adversos locais de corticosteróides inalatórios

Efeito adverso	Prevenção	Observações
Candidíase oral	Usar aerocâmara, lavar a boca após o uso.	
Rouquidão	Revisar dose, preferir inaladores de pó.	Decorrente de miopatia dos músculos da laringe; dose dependente; não prevenível por espaçador.
Tosse	Usar aerocâmara, mudar para inalador de pó.	Mais frequente com aerosol dosimétrico (propelente) ou inaladores com excipiente lactose. Pode ser acompanhada de broncoespasmo.
Irritação na garganta	Usar aerocâmara, mudar tipo de dispositivo/propelente.	Avaliar possibilidade de candidíase.

Efeitos adversos sistêmicos: supressão do eixo hipófise-suprarrenal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne, catarata. Também relatados hipertensão arterial sistêmica, retardo de crescimento em crianças. O risco de efeitos adversos sistêmicos aumenta com a dose e o tempo de uso. Com doses de beclometasona ou budesonida inferiores a 800 mcg/dia praticamente não há alteração no nível de cortisol plasmático matinal, ou na excreção urinária de cortisol livre. Corticóides inalatórios em dose alta estão associados a aumento do risco de pneumonia. O uso crônico de doses superiores ao equivalente a 1.000-1.500 mcg/dia de budesonida pode estar associado a aumento do risco para osteoporose e fraturas.(50,63,74)

Corticosteróides sistêmicos

Hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular, tuberculose. A suspensão abrupta do tratamento com doses de até 40 mg/dia por até três semanas tem um baixo risco de insuficiência adrenal, mas pacientes que recebem cursos mais longos ou repetidos de corticosteróides devem ser adequadamente avaliados quanto ao esquema de suspensão. Indivíduos que receberam tratamento prolongado (mais que três semanas) com doses superiores às fisiológicas (cerca de 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente) devem receber dose de estresse de corticosteróides durante episódios de doença aguda ou trauma graves. Insuficiência adrenal pode persistir por mais de um ano após a descontinuação do tratamento crônico com esteroídes. Pacientes em uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose (ver protocolo específico do MS).

Diabéticos e hipertensos devem intensificar controle glicêmico e medidas de pressão arterial, respectivamente.

## 9.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Broncodilatadores de ação curta (agonistas dos receptores beta-2-adrenérgicos de ação curta (B2CA) - salbutamol e fenoterol)

Beta-bloqueadores não seletivos, como o propranolol, produzem antagonismo. Considerar potencialização do risco de hipocalemia com diuréticos e outros agentes que espoliam potássio. Somação de efeitos com associações de simpaticomiméticos.

Anticolinérgicos (ipratrópio)

Somação de efeitos e toxicidade pode ocorrer com o uso concomitante de outros medicamentos com propriedades anticolinérgicas, mas é improvável devido à baixa absorção sistêmica do ipratrópio.

Broncodilatadores de longa ação (BLA) (salmeterol, formoterol)

Salmeterol/Formoterol: evitar o uso concomitante com beta-bloqueadores, inclusive colírios. Administrar com cautela em pacientes usuários de quinidina, disopirâmida, procaína, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos ou quaisquer outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. Outros simpaticomiméticos podem levar a aumento de efeitos adversos. Hipopotassemia pode ser potencializada por diuréticos, esteroídes e xantinas, aumentando o risco para intoxicação digital em usuários dessas associações.

Corticosteróides sistêmicos (prednisona, prednisonolona)

Fenobarbital, fenitoína e rifampicina diminuem a eficácia de vacinas. Corticosteróides antagonizam efeito anti-hipertensivo de diuréticos, e aumentam efeito de medicamentos hipocalemizantes de acetazolamida, diuréticos de alça e tiazídicos. Podem aumentar a depuração renal de salicilatos. Redução da absorção de cálcio. Alcool e cafeína pioram a irritação gástrica. Erva de São João pode diminuir o nível sérico de corticosteróides.

## 10.REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas, dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Pacientes em uso de oxigenoterapia ambulatorial devem ser acompanhados por pneumologista em serviço especializado.

### 11.TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a identificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

### 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol 2004;30:s1-s42.

2.Jardim JR, Camelier AA, Rosa FW, et al. A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2004;169.

3.Pessoa C, Pessoa R. Epidemiologia da DPOC no presente - aspectos nacionais e internacionais. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009;1:7-12.

4.Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498-504.

5.Ministério da Saúde - DATASUS. (Accessed 2010 - abril, at www.datasus.gov.br.)

6.Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. Chest 2004;125:1394-9.

7.van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD002999.

8.Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American journal of respiratory and critical care medicine 2007;176:532-55.

9.National Clinical Guideline Centre. NICE guidance on chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (update). National Clinical Guideline Centre 2010.

10.Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. Cochrane database of systematic reviews 2010:CD007851.

11.Ferguson BS, Make B. Update. In: Barrow D, ed. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease; 2011.

12.Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Periodontol 2003;8:54-69.

13.Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-12.

14.Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. Eur Respir J 2009;34:634-40.

15.O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, Lovibond K, Rudolf M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. BMJ 2010;340:e3134.

16.Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2004;23:932-46.

17.Prochaska JO, DiClemente C. Stages of change in the modification of problem behaviors In: Progress in behavior modification Sycamore Press; 1992.

18.Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2003;18:213-21.

19.Guell R, Resqueti V, Sangenis M, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. Chest 2006;129:899-904.

20.Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003793.

21.Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 2007;147:639-53.

22.Benzo R, Farrell MH, Chang CC, et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:239-46.

23.Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2:11-8.

24.Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD006101.

25.Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001104.

26.Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. Ann Fam Med 2006;4:253-62.

27.Calverley PM, Kuna P, Monso E, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. Respir Med 2010;104:1858-68.

28.Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011;342:d3215.

29.Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax 2010;65:719-25.

30.Korrmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J 2011;37:273-9.

31.Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. Chest 2003;123:1817-24.

32.Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. Respir Med 2011;105:719-26.

33.Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26.

34.Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:545-55.

35.Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:741-50.

36.Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. BMC Med 2009;7:2.

37.Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respirology 2011;16:350-8.

38.Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Clin Epidemiol 2011;3:107-29.

39.Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003902.

40.Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. J Bras Pneumol 2007;33:152-60.

41.Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006;1:261-6.

42.Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;365:1552-60.

43.Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdoesteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2010;23:135-44.

44.Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, Vlaspolder F, Jansen HM, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;181:150-7.

45.Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1139-47.

46.Ram FS, Brocklebank DM, Muers M, Wright J, Jones PW. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002170.

47.Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD006829.

48.Kerstjens HA, Bantje TA, Lursemma PB, et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. Chest 2007;132:1493-9.

49.Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD001387.

50.Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.

51.Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:332-8.

52.Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:778-84.

53. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.

54. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006826.

55. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2003;21:633-6.

56. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002991.

57. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008;30:1416-25.

58. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.

59. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.

60. Frith PA. Combination therapy with long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids is no more effective than LABA monotherapy for mortality outcomes and severe exacerbations in moderate to very severe COPD and is associated with serious adverse effects. *Evid Based Med* 2010;15:78-9.

61. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.

62. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.

63. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003794.

64. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Chest*;137:318-25.

65. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.

66. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007;101:371-7.

67. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001744.

68. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005372.

69. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.

70. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.

71. Granger R, Walters J, Poole PJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001390.

72. McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002984.

73. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:319-28.

74. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol e Salmeterol.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol, indicados para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- diminuição da internação hospitalar;
- diminuição das faltas no trabalho em virtude da doença;
- melhora da condição de saúde;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- os riscos na gravidez e na amamentação ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- efeitos adversos da beclometasona e budesonida: problemas na fala (reversíveis com a suspensão do tratamento), infecções na boca (candidíase), boca seca, alteração do paladar, irritação na garganta, tosse, infecções urinárias, inchaço, cansaço, alergias de pele, palpitação, taquicardia, dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso; efeitos adversos mais raros: náuseas, vômitos, coceira, problemas na visão, agitação, depressão, insônia, faringite, sinusite, alteração do ciclo menstrual, diarreia ou constipação, febre, dores de cabeça, infecções virais, redução da velocidade do crescimento em crianças, aumento dos níveis de glicose no sangue, reações de hipersensibilidade, sangramento anal e osteoporose (em caso de tratamento longo);

- efeitos adversos do fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol: ansiedade, agitação, insônia, náuseas, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração curta, alergias de pele, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de pele, problemas no coração, aumento ou diminuição intensa da pressão arterial, inchaço dos pés e mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração do ciclo menstrual e problemas de visão;

- efeitos adversos da metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito.

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira ou não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

O meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- ( ) beclometasona
- ( ) budesonida
- ( ) fenoterol
- ( ) formoterol
- ( ) salbutamol
- ( ) salmeterol

Local: Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:
Assinatura do paciente ou do responsável legal
Médico responsável: CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico
Data:

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

## ANEXOS

### I. ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA - MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Classificação	Características
Grau I	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
Grau II	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando caminha em subidas.
Grau III	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido a falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, tem que parar para respirar.
Grau IV	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano tem que parar para respirar.
Grau V	Falta de ar impede que saia de sua casa; tem falta de ar quando troca de roupa.

### II. TESTE DE FAGERSTRÖM

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?
  - Dentro de 5 minutos (3)
  - Entre 6 e 30 minutos (2)
  - Entre 31 e 60 minutos (1)
  - Após 60 minutos (0)

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas, etc?

Sim (1) Não (0)

3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?

O primeiro da manhã (1) Outros (0)

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

Menos de 10 (0) de 11 a 20 (1) de 21 a 30 (2) Mais de 31 (3)

5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?

Sim (1) Não (0)

6. Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?

Sim (1) Não (0)

Grau de Dependência:

0 - 2 pontos = muito baixo

3 - 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6 - 7 pontos = elevado

8 - 10 pontos = muito elevado

### III. ESTÁGIOS DE MOTIVAÇÃO PARA A CESSAÇÃO DO TABAGISMO (PROCHASKA E DI CLEMENTE)

Pré-contemplação: é um estágio em que não há intenção de mudança nem mesmo uma crítica a respeito do conflito envolvendo o comportamento-problema.

Contemplação: se caracteriza pela conscientização de que existe um problema, no entanto há uma ambivalência quanto à perspectiva de mudança.

Ação: se dá quando o cliente escolhe uma estratégia para a realização desta mudança e toma uma atitude neste sentido.

Manutenção: é o estágio em que se trabalha a prevenção à recaída e a consolidação dos ganhos obtidos durante a Ação.

### IV. CRITÉRIOS PARA HOSPITALIZAÇÃO POR EXACERBAÇÕES AGUDAS

- Resposta insatisfatória ao tratamento ambulatorial.

- Piora significativa da dispneia.

- Prejuízo no sono ou na alimentação devido aos sintomas.

- Agravamento de hipoxemia.

- Agravamento da hipercapnia/acidose respiratória aguda.

- Alteração no estado mental.

- Incapacidade para o auto-cuidado ou falta de condições no domicílio.

- Incerteza diagnóstica.

- Comorbidades clinicamente significativas, como pneumonia, cardiopatia, diabete melitoou insuficiência renal.