



## Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas

Frederico Leon Arrabal Fernandes<sup>1</sup>, Alberto Cukier<sup>1</sup>, Aquiles Assunção Camelier<sup>2,3</sup>, Carlos Cezar Fritscher<sup>4</sup>, Cláudia Henrique da Costa<sup>5</sup>, Eanes Delgado Barros Pereira<sup>6</sup>, Irma Godoy<sup>7</sup>, José Eduardo Delfini Cançado<sup>8</sup>, José Gustavo Romaldini<sup>8</sup>, Jose Miguel Chatkin<sup>4</sup>, José Roberto Jardim<sup>9</sup>, Marcelo Fouad Rabahi<sup>10</sup>, Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci<sup>11</sup>, Maria da Penha Uchoa Sales<sup>12</sup>, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano<sup>13</sup>, Miguel Abidon Aidé<sup>14</sup>, Paulo José Zimmermann Teixeira<sup>15,16</sup>, Renato Maciel<sup>17</sup>, Ricardo de Amorim Corrêa<sup>18</sup>, Roberto Stirbulov<sup>8</sup>, Rodrigo Abensur Athanzio<sup>1</sup>, Rodrigo Russo<sup>19</sup>, Suzana Tanni Minamoto<sup>7</sup>, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren<sup>20</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Universidade do Estado da Bahia – UNEB – Salvador (BA) Brasil.
3. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS– Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
7. Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
8. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
9. Faculdade de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
11. AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
12. Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
13. Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
14. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
15. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
16. Universidade FEEVALE, Campus II, Novo Hamburgo (RS) Brasil.
17. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
18. Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
19. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei – UFSJ – São João Del Rei (MG) Brasil.
20. Hospital Otavio de Freitas, Recife (PE), Brasil.

Recebido: 8 maio 2017.

Aprovado: 4 Julho 2017.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### RESUMO

O tratamento da DPOC vem se tornando cada vez mais eficaz. Medidas que envolvem desde mudanças comportamentais, redução de exposições a fatores de risco, educação sobre a doença e seu curso, reabilitação, oxigenoterapia, manejo de comorbidades, tratamentos cirúrgicos e farmacológicos até os cuidados de fim de vida permitem ao profissional oferecer uma terapêutica personalizada e efetiva. O tratamento farmacológico da DPOC constitui um dos principais pilares desse manejo, e muitos avanços têm sido atingidos na área nos últimos anos. Com a maior disponibilidade de medicações e combinações terapêuticas fica cada vez mais desafiador conhecer as indicações, limitações, potenciais riscos e benefícios de cada tratamento. Com o intuito de avaliar criticamente a evidência recente e sistematizar as principais dúvidas referentes ao tratamento farmacológico da DPOC, foram reunidos 24 especialistas de todo o Brasil para elaborar a presente recomendação. Foi elaborado um guia visual para a classificação e tratamento adaptados à nossa realidade. Dez perguntas foram selecionadas pela relevância na prática clínica. Abordam a classificação, definições, tratamento e evidências disponíveis para cada medicação ou combinação. Cada pergunta foi respondida por dois especialistas e depois consolidadas em duas **fases**: revisão e consenso entre todos os participantes. As questões respondidas são dúvidas práticas e ajudam a selecionar qual o melhor tratamento, entre as muitas opções, para cada paciente com suas particularidades.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/tratamento farmacológico; Doença pulmonar obstrutiva crônica/prevenção & controle; Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia.

### INTRODUÇÃO

O tratamento da DPOC vem se tornando cada vez mais eficaz. Medidas que envolvem desde mudanças comportamentais, redução de exposições a fatores de risco, educação sobre a doença e seu curso, reabilitação, oxigenoterapia, manejo de comorbidades, tratamentos cirúrgicos e farmacológicos até os cuidados de fim de vida permitem ao profissional oferecer uma terapêutica personalizada e efetiva. No entanto, conhecer com precisão as indicações, as limitações e os potenciais riscos e benefícios de cada tratamento se torna um desafio. Esse desafio é ainda mais intenso quando temos que adaptar as evidências da literatura às particularidades de nosso país com os frequentes desafios encontrados na prática clínica tanto pública quanto privada.

O tratamento farmacológico da DPOC constitui um dos principais pilares desse manejo, e muitos avanços têm sido atingidos na área nos últimos anos.<sup>(1)</sup> Em 2011, foi publicada no JBP uma revisão sistemática sobre os avanços no tratamento farmacológico da DPOC. É impressionante o quanto evoluíram o conhecimento e

**Endereço para correspondência:** Frederico Leon Arrabal Fernandes. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Secretaria da Pneumologia, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel./Fax: 55 11 2661-5034. E-mail: fredlaf@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

os recursos disponíveis para tratar a DPOC nesse intervalo de tempo.<sup>(2)</sup>

A individualização do tratamento é fundamental, devendo ser baseada na disponibilidade das medicações existentes, gravidade da doença, preferências do paciente, interações medicamentosas e comorbidades. A meta deve ser, sempre, atingir de maneira eficiente os objetivos do controle da doença. Com o intuito de avaliar criticamente as evidências recentes e sistematizar as principais dúvidas referentes ao tratamento farmacológico da DPOC, foram reunidos especialistas de todo o Brasil para elaborar a presente recomendação.

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.<sup>(3)</sup> Essas medidas de tratamento devem sempre ser consideradas e, quando indicadas, postas em prática em conjunto com a medicação apropriada.<sup>(4)</sup>

O Quadro 1 mostra as principais medicações disponíveis para o tratamento da DPOC, e o Quadro 2

**Quadro 1.** Principais medicamentos para o tratamento da DPOC.<sup>a</sup>

Medicação	Dose, $\mu\text{g}$ (exceto onde indicado)	Duração da ação, h
<b><math>\beta_2</math>-agonista de curta duração</b>		
Fenoterol	MDI 100 e 200	4 a 6
Salbutamol	MDI 100, 120, 200	4 a 6, 12
<b><math>\beta_2</math>-agonista de longa duração</b>		
Formoterol	DPI 12	12
Salmeterol	MDI 25 e DPI 50	12
Indacaterol	DPI 150 e 300	24
Olodaterol	SMI 2,5	24
<b>Anticolinérgico de curta duração</b>		
Ipratrópio (brometo)	MDI 20 e 40	6 a 8
<b>Anticolinérgico de longa duração</b>		
Glicopirrônio (brometo)	DPI 50	12 a 24
Tiotrópio	SMI 2,5	24
Umeclidínio (brometo)	DPI 62,5	24
<b><math>\beta_2</math>-agonista com anticolinérgico de curta duração</b>		
Fenoterol/ipratrópio	MDI 50/20	6 a 8
Salbutamol/ipratrópio	MDI 120/20	6 a 8
<b><math>\beta_2</math>-agonista com anticolinérgico de longa duração</b>		
Formoterol/aclidínio	DPI 12/400	12
Formoterol/glicopirrônio	MDI 9,6/14,4	12
Indacaterol/glicopirrônio	DPI 110/50	12 a 24
Vilanterol/umeclidínio	DPI 25/62,5	24
Olodaterol/tiotrópio	SMI 2,5/2,5	24
<b><math>\beta_2</math>-agonista de longa duração com corticoide inalatório</b>		
Formoterol/beclometasona	MDI e DPI 6/100	12
Formoterol/budesonida	DPI 6/200, 12/400 e 12/200 MDI 6/200	12
Formoterol/mometasona	MDI 5/50, 5/100 e 5/200	12
Salmeterol/fluticasona	DPI 5/100, 50/250 e 50/500 MDI 25/50, 25/125 e 25/250	12
Vilanterol/fluticasona	DPI 25/100	24
<b>Inibidor da fosfodiesterase 4</b>		
Roflumilaste	Comprimido, 500 mg	24
<b>Macrolídeo</b>		
Azitromicina	Comprimido ou cápsula, 250 e 500 mg	24
<b>Mucolítico</b>		
N-acetilcisteína	Pó, 200 e 600 mg; xarope, 30 mg/ml; e comprimido, 600 mg	8 a 12

MDI: *metered dose inhaler* (inalador pressurizado); DPI: *dry powder inhaler* (inalador de pó); e SMI: *soft mist inhaler* (inalador formador de névoa). <sup>a</sup>Em negrito, formulações disponíveis atualmente no Brasil. As outras se encontram, no momento da publicação, em aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira ou em fase de lançamento pela indústria.

serve como um guia para a classificação e tratamento adaptados à nossa realidade. As 10 questões respondidas na presente recomendação são dúvidas práticas e ajudam a selecionar qual o melhor tratamento, entre as muitas opções, para cada paciente com DPOC.

## 1. COMO DEVE SER CLASSIFICADA A GRAVIDADE DA DPOC?

Os primeiros consensos internacionais sobre a DPOC utilizavam o grau de comprometimento do VEF<sub>1</sub> para determinar a gravidade da doença. As diretrizes atuais, no entanto, incorporaram a avaliação de sintomas e exacerbações à espirometria para a classificação de gravidade, reconhecendo que apenas medidas espirométricas são insuficientes. De fato, a intensidade da dispneia e o comprometimento do estado de saúde têm uma baixa correlação com o VEF<sub>1</sub>.<sup>(5)</sup>

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

### Dispneia

A dispneia é a principal responsável pela incapacidade na DPOC. Pacientes com o mesmo grau de obstrução ao fluxo aéreo podem ter diferentes graus de dispneia.<sup>(6)</sup> Embora seja bastante simples, a escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) é de fácil aplicação, reproduz a magnitude do impacto do sintoma e é preditora da sobrevida em 5 anos.<sup>(7)</sup> O Quadro 3 mostra a escala adaptada para a língua portuguesa. É importante questionar o paciente com DPOC qual o período do dia que ele mais frequentemente apresenta dispneia para que se possa adaptar sua vida diária a seu grau de dispneia. Eventualmente uma medicação de ação mais rápida poderá trazer

mais benefícios ao paciente que sente dispneia pela manhã mais frequentemente.<sup>(8)</sup>

### Questionário de estado de saúde na DPOC

A dispneia não é o único sintoma da DPOC. A doença impacta o estado de saúde por diversos motivos não quantificados na análise isolada da dispneia. Questionários de qualidade de vida são bastante importantes para a avaliação da eficácia de tratamentos, mas pouco práticos 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 multidimensional e que tivesse impacto na avaliação e seguimento da DPOC, diversos questionários foram elaborados, sendo o *COPD Assessment Test* (CAT) o mais utilizado. O Quadro 4 mostra as perguntas e pontuação do escore CAT traduzido e validado para língua portuguesa.<sup>(9)</sup> Existe uma boa correlação do CAT com questionários de qualidade de vida, VEF<sub>1</sub> e percepção de dispneia medida pela escala mMRC. Apesar da boa correlação, o CAT mostra informações complementares, como tosse, expectoração, sono, disposição, entre outros não contemplados na avaliação tradicional.<sup>(10-12)</sup>

Para a classificação proposta (Quadro 2), o escore de 10 pontos do CAT (Quadro 4) separa os pacientes com DPOC entre pouco e muito sintomáticos e deve ser usado em conjunto com a escala mMRC (Quadro 3) e a função pulmonar para definir a gravidade da doença.

### VEF<sub>1</sub>

O VEF<sub>1</sub> é a medida mais simples do grau de obstrução das vias aéreas na DPOC. A redução do VEF<sub>1</sub> associa-se com o aumento da mortalidade em DPOC, além do seu papel na identificação da doença e classificação da gravidade. Também se associa à qualidade de vida nesses pacientes.<sup>(13-15)</sup> Embora o VEF<sub>1</sub> não reflita todos os domínios da gravidade da doença, a sua utilização,

**Quadro 2.** Classificação e tratamento farmacológico da DPOC.

	Não exacerbador		Terapia dupla broncodilatadora (LABA + LAMA)		
	Monoterapia broncodilatadora (LABA ou LAMA)				
Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito grave	
Dispneia (Escala mMRC)	0- 1	2	3	4	
Sintomas (CAT)	<10	≥10			
Obstrução (VEF <sub>1</sub> % Pós-BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30	
Exacerbações Frequentes (último ano)		Terapia dupla (LABA + LAMA)# Terapia Combinada (LABA + CI) Monoterapia (LAMA)			
≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização				Terapia tripla* Associar Roflumilaste†* Considerar macrolídeo* ou NAC*	
	# Primeira linha de tratamento * Caso persistir exacerbadando após o tratamento de primeira linha † Indicado em pacientes com DPOC e bronquite crônica				

LABA: β<sub>2</sub>-agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC:escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: Teste de Avaliação da DPOC; VEF<sub>1</sub> em % do predito; BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e NAC: N-acetilcisteína.

**Quadro 3.** Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada.

Escore	Sintomas
0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
3	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

associada à avaliação da intensidade da dispneia pela mMRC, é simples e aplicável na atenção prestada por médicos generalistas e especialistas.<sup>(16-19)</sup>

A proposta da SBPT de classificação da gravidade da DPOC utiliza os valores de VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador expressos em porcentagem do predito e a escala de dispneia do mMRC (Quadro 3) ou o escore CAT (Quadro 4). Deve ser utilizado o critério de pior resultado. A DPOC deve ser classificada em leve, moderada, grave ou muito grave, e o tratamento deve ser recomendado para cada classe de gravidade (Quadro 2).

## 2. O QUE É UM DPOC EXACERBADOR? EXISTEM DIFERENÇAS NO PROGNÓSTICO E NO TRATAMENTO?

Existem, na literatura, várias definições de exacerbação da DPOC (E-DPOC). Há cerca de 30 anos, Anthonisen et al.<sup>(20)</sup> definiram como E-DPOC a presença de pelo menos duas das seguintes alterações: aumento da dispneia, aumento da expectoração e aumento da purulência do escarro. Esses critérios ainda são utilizados. A E-DPOC é um evento no curso natural da doença, caracterizada por sustentada piora dos sintomas respiratórios habituais do paciente além das variações normais do dia a dia e que resulta na necessidade de alterar a medicação regular do paciente.<sup>(21)</sup>

As E-DPOC podem ser causadas por vários fatores, mas a maioria está associada a infecções virais ou bacterianas. Mais de 40% das exacerbações estão relacionadas aos vírus respiratórios, embora agentes não infecciosos irritantes das vias aéreas, como a poluição do ar, também possam ser desencadeantes.<sup>(22)</sup>

As E-DPOC aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida e aumentam o risco de exacerbações recorrentes e de hospitalizações que podem ocasionar a morte dos pacientes. As E-DPOC também são associadas ao maior risco de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio.<sup>(22,23)</sup>

A mortalidade intra-hospitalar durante a E-DPOC varia entre 3,6% e 11%; o risco de hospitalização pode aumentar de 23% a 43% durante o ano seguinte à hospitalização; em pacientes internados em UTI, a mortalidade hospitalar é de 24%, podendo chegar a 42% no decorrer de 1 ano; e a fatalidade calculada (excesso de mortalidade em comparação com DPOC estável) é de 15,6%, o que realça a importância das medidas de prevenção e tratamento das exacerbações.<sup>(17,24)</sup>

São fatores de risco para E-DPOC frequentes idade avançada, função pulmonar muito comprometida, tosse com expectoração, comorbidades, doença do refluxo gastroesofágico e, principalmente, antecedentes de E-DPOC.<sup>(25)</sup>

Em um estudo<sup>(26)</sup> que acompanhou por 3 anos 2.138 pacientes com DPOC em uso de medicação, mostrou-se que o principal preditor de uma nova E-DPOC foi o relato de E-DPOC no ano anterior (OR = 4,30; IC95%: 3,58-5,17) e que o fenótipo exacerbador geralmente se mantinha nos anos seguintes de observação. Os exacerbadores formam um grupo distinto de pacientes que independe da gravidade da doença. Naquele mesmo estudo, entre pacientes com DPOC moderada pela classificação espirométrica (VEF<sub>1</sub> entre 50% e 80%), havia 22% de exacerbadores.<sup>(26)</sup>

Baseado em estudos de morbidade e prognóstico, foi definido como exacerbador frequente o portador de DPOC que apresenta duas ou mais E-DPOC no período de 1 ano, cada uma separada por pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento da E-DPOC anterior ou por 6 semanas, a partir do início do evento, em casos que não tenham sido tratados.<sup>(4)</sup> O paciente que apresentou uma E-DPOC com necessidade de internação nos últimos 12 meses também deve ser tratado como exacerbador.

A relação das exacerbações com a piora do prognóstico observada em diversos estudos faz com que o exacerbador seja merecedor de atenção especial quanto ao tratamento farmacológico de manutenção da doença.<sup>(24,27-30)</sup> Um dos objetivos da presente recomendação foi separar o tratamento farmacológico dos exacerbadores daqueles não exacerbadores. Ambos dependem da avaliação da função pulmonar para definir as medicações mais apropriadas (Quadro 2).

## 3. QUAIS SÃO OS OBJETIVOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DPOC

Os objetivos do tratamento da DPOC são redução de sintomas, que inclui alívio da dispneia e tosse; melhora do estado de saúde e da tolerância ao exercício; redução de riscos, que engloba mitigar a progressão da doença; prevenção e tratamento das E-DPOC; e redução da mortalidade.

A escolha do tratamento mais apropriado deve levar em consideração a intensidade dos sintomas, a presença de exacerbações, os efeitos adversos, as comorbidades, as alterações cognitivas, a adaptação

**Quadro 4.** Versão em português do Teste de Avaliação da DPOC.

O seu nome:

Data de hoje:

COPD Assessment Test

### Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™ –CAT)

Esse questionário irá ajudá-o e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

**Por exemplo:** Estou muito feliz        **Estou muito triste**

	PONTUAÇÃO	
Nunca tenho tosse <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Tenho tosse o tempo todo	0	
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 O meu peito está cheio de catarro (secreção)	0	
Não sinto nenhuma pressão no peito <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Sinto uma grande pressão no peito	0	
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	0	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	0	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	0	
Durmo profundamente <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	0	
Tenho muita energia (disposição) <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Não tenho nenhuma energia (disposição)	0	
	<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>	

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.  
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

com o dispositivo, a disponibilidade das medicações e seu custo. Assim, o tratamento farmacológico deve ser individualizado, existindo opções de medicações que se ajustam a cada perfil de paciente. No entanto, algumas considerações gerais devem ser feitas para se evitar o uso inadequado ou excessivo de medicações.<sup>(4)</sup>

Em pacientes com baixo risco de E-DPOC e pouco sintomáticos, a primeira consideração a ser feita é a necessidade de tratamento de manutenção. A evidência em relação a esse perfil específico será discutida posteriormente. 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, β<sub>2</sub>-agonistas de longa duração) quanto os *long-acting antimuscarinic agents* (LAMA, antimuscarínicos de longa ação) são opções. Os broncodilatadores de longa duração são mais eficazes do que os de curta duração e devem ser priorizados no tratamento dos pacientes com sintomas persistentes. Se os sintomas permanecerem apesar do tratamento inicial, deve ser prescrita a associação de LABA + LAMA.<sup>(31,32)</sup>

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.<sup>(33)</sup>

Exacerbadores pouco sintomáticos e sem limitação funcional grave ( $VEF_1 > 50\%$ ) podem ser tratados, inicialmente, com apenas um broncodilatador de longa duração. Nesse caso, os LAMA são superiores aos LABA na prevenção de exacerbações.<sup>(34)</sup>

Para os exacerbadores mais sintomáticos ou com limitação funcional mais grave, há a possibilidade de se iniciar o tratamento com a associação LABA + LAMA ou, caso o paciente já esteja em uso dessa combinação, acrescentar um CI, determinando a terapia tripla.

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. As indicações de LABA + CI serão discutidas posteriormente.

Ainda não existem estudos para determinar se a terapia tripla é superior à terapia LABA + LAMA na prevenção das E-DPOC. Como mencionado, pacientes com asma associada à DPOC devem ser sempre tratados com CI, independentemente do número de E-DPOC.<sup>(33)</sup> Para pacientes que persistem exacerbando apesar da terapia tripla, existem opções de segunda e terceira linha para a prevenção de E-DPOC que serão discutidas posteriormente.

#### 4. QUAL DEVE SER O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA A DPOC LEVE ( $VEF_1 > 80\%$ DO PREDITO E SCORE DA ESCALA MMRC DE 0-1)?

Pacientes com DPOC leve apresentam alterações estruturais das vias aéreas e do parênquima pulmonar, assim como alterações fisiológicas diversas. Entretanto, não há evidências da importância clínica dessas alterações nos pacientes assintomáticos. Um estudo,<sup>(35)</sup> no qual foram acompanhados 519 indivíduos com relação  $VEF_1/CVF < 0,70$  e  $VEF_1 > 80\%$  dos valores previstos, 56,8% desses pacientes não apresentavam sintomas respiratórios. A análise multivariada ajustada mostrou que não havia diferenças entre os pacientes assintomáticos em relação à categoria de referência (assintomáticos com prova de função pulmonar normal) no que se refere ao uso de recursos de saúde e à qualidade de vida.<sup>(35)</sup> A presença de sintomas foi um dos melhores preditores da utilização de recursos de saúde naqueles com obstrução leve.<sup>(35-38)</sup> Nesse grupo, a utilização de budesonida durante 3 anos não teve influência na taxa de declínio do  $VEF_1$  ou na repercussão sobre os sintomas respiratórios, incluindo E-DPOC.<sup>(35-38)</sup>

Foi demonstrado que a hiperinsuflação dinâmica ocorre mesmo em pacientes com doença leve a moderada. O uso do tiotrópio melhorou a hiperinsuflação dinâmica em pacientes com doença moderada, mas não na doença leve. Também demonstraram que o uso do tiotrópio por 6 semanas melhorou modestamente a capacidade inspiratória nesses pacientes mas não

teve efeito sobre a tolerância ao exercício.<sup>(39)</sup> Em outro estudo, houve melhora da limitação ao fluxo aéreo.<sup>(40)</sup>

A *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* recomenda o uso de broncodilatador de curta ou longa duração para aliviar a dispneia,<sup>(4)</sup> o que não se aplica aos pacientes com DPOC leve e escore da escala mMRC de 0-1 (Quadro 3).<sup>(9)</sup> Não há evidências de benefício da farmacoterapia para outros desfechos.<sup>(5,10)</sup> 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 exacerbações da doença, a opção deve ser por um broncodilatador de longa duração.<sup>(4)</sup>

#### 5. A ASSOCIAÇÃO LABA + LAMA PROPORCIONA MAIORES BENEFÍCIOS DO QUE A MONOTERAPIA COM LABA OU LAMA EM PACIENTES COM DPOC?

Os broncodilatadores são a pedra angular 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.<sup>(4)</sup>

Um estudo nacional envolvendo pacientes que permaneciam sintomáticos com o uso de salmeterol mostrou que a adição de tiotrópio conseguiu, em 2 semanas, melhorar a função pulmonar, a dispneia durante a atividade física e a avaliação de atividade de vida diária.<sup>(41)</sup>

##### Exacerbações

Somente um estudo objetivou primariamente as E-DPOC em relação ao uso da associação LABA + LAMA contra a monoterapia, demonstrando que o uso de glicopirrônio + indacaterol diminuía a taxa anual de E-DPOC moderadas ou graves e a taxa de todas as E-DPOC, incluindo as leves, e aumentava o  $VEF_1$  matinal pré-dose em relação aos uso de LAMA isoladamente.<sup>(42)</sup>

A associação umeclidínio + vilanterol por 24 semanas não mostrou diferença no tempo para a primeira E-DPOC vs. seu uso individual ou de tiotrópio isoladamente. Esses estudos, no entanto, não foram delineados para avaliar as E-DPOC como desfecho primário.<sup>(43,44)</sup> Tampouco a associação aclidínio + formoterol mostrou diferenças significativas na taxa de E-DPOC sobre os monocomponentes em um estudo de 24 semanas de duração, o qual tampouco foi delineado para avaliar E-DPOC.<sup>(45,46)</sup>

A associação tiotrópio e olodaterol ainda esta sendo estudada quanto à frequência de E-DPOC. Em um estudo recente, essa associação foi superior a de seus monocomponentes na melhora do VEF<sub>1</sub>, dispneia, hiperinsuflação e uso de medicação de resgate. A melhora, apesar de estatisticamente significativa, não foi superior a diferença mínima clinicamente importante (DMCI).<sup>(47)</sup>

### Dispneia

A dispneia é a queixa mais frequente dos pacientes com DPOC. A avaliação mais habitual é com o *Transition Dyspnea Index* (TDI, Índice Transicional de Dispneia), que considera a DMCI como 1 ponto no escore. A maioria dos estudos avalia a dispneia como um desfecho secundário. Um estudo de 6 semanas avaliou a evolução da dispneia como desfecho primário, comparando a associação glicopirrônio e indacaterol vs. placebo e tiotrópio isolado.<sup>(48)</sup> Um estudo de 26 semanas mostrou, como desfecho secundário, uma melhora significativa da dispneia com o uso de glicopirrônio + indacaterol vs. tiotrópio, mas não contra seus monocomponentes.<sup>(49)</sup> A associação umeclidínio + vilanterol, em estudo de 24 semanas e grau de dispneia como desfecho secundário, mostrou uma maior chance de se obter uma resposta na diminuição da dispneia pelo TDI do que o uso de vilanterol isolado, mas não contra o uso de umeclidínio isolado.<sup>(43)</sup> Em dois estudos randomizados e paralelos com mais de 3.000 pacientes no total, a maior proporção de pacientes alcançou a DMCI no TDI com o uso de aclidínio + formoterol do que com seus monocomponentes.<sup>(45)</sup>

Dados de uma meta-análise sobre a eficácia e a segurança da combinação LABA + LAMA vs. o uso isolado de LABA e de LAMA no tratamento de pacientes com DPOC de moderada a grave, utilizando dados de 23 ensaios clínicos randomizados com pelo menos 12 semanas de duração, mostraram que os pacientes que fizeram uso da combinação LABA + LAMA alcançaram um melhor escore do índice de dispneia, comparados com aqueles que fizeram uso da monoterapia e que a associação LABA + LAMA foi mais efetiva na estratégia em reduzir o número de E-DPOC (moderada-grave) quando comparada com o uso de LABA, porém não em relação ao uso de LAMA.<sup>(50)</sup> 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 índices de dispneia. 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.

## 6. QUAIS SÃO OS PACIENTES COM DPOC QUE TÊM MAIOR BENEFÍCIO DA ASSOCIAÇÃO LABA + CI?

Os CI alteram a transcrição gênica no núcleo celular, aumentando a produção de proteínas anti-inflamatórias

e a quantidade de receptores  $\beta_2$  na superfície celular, o que explica sua ação sinérgica quando associados aos LABA. Por outro lado, já foi descrito em pacientes com DPOC resistência aos corticosteroides e limitada resposta aos mesmos.<sup>(51)</sup>

Os CI podem causar vários efeitos colaterais: candidíase, disfonia, hematomas superficiais secundários a traumas leves, osteopenia, catarata, glaucoma, diabetes mellitus, supressão adrenal, infecções por micobactérias (incluindo tuberculose) e pneumonias. As pneumonias têm sido tema de várias publicações e estão relacionadas ao uso prolongado de CI, doses elevadas, e corticosteroides mais potentes, assim como aos fumantes, presença de episódios anteriores de E-DPOC ou pneumonia, idade > 55 anos, índice de massa corpórea < 25 kg/m<sup>2</sup> e obstrução grave das vias aéreas.<sup>(52)</sup>

O uso dos CI associados a LABA tem sido citado como opção terapêutica com o objetivo de reduzir o número de E-DPOC e de melhorar a qualidade de vida e a função pulmonar. Meta-análises confirmam que a associação LABA + CI, avaliada contra o uso isolado de LABA ou CI, é superior no que diz respeito à melhora da função pulmonar, embora possa ser questionada se a diferença média não tenha alcançado a DMCI atualmente admitida para esses desfechos. No que diz respeito à melhora da qualidade de vida, a associação LABA + CI parece ser superior ao uso isolado de seus componentes em pacientes com DPOC e VEF<sub>1</sub> < 50% do predito.<sup>(53)</sup>

A dosagem de eosinófilos no sangue é apontada como um preditor de resposta aos CI em indivíduos com DPOC. Um estudo mostrou que os pacientes com DPOC e eosinófilos no sangue  $\geq 2\%$  antes do tratamento apresentaram redução da frequência de E-DPOC maior que aqueles com eosinófilos < 2% quando ambos usavam a combinação LABA + CI.<sup>(54)</sup> A associação LABA + CI também está indicada quando há associação de asma com a DPOC.<sup>(55)</sup>

Pacientes em uso de LABA + CI devem ser avaliados cuidadosamente caso se planeje a retirada do CI. O CI pode ser retirado em todos os pacientes não exacerbadores nos quais seu uso foi iniciado sem indicação. Existe uma possível associação de sua retirada com o aumento da taxa de E-DPOC ao ano, piora dos sintomas e piora da função pulmonar. Esse efeito é mais intenso em pacientes com eosinofilia periférica.<sup>(56-58)</sup>

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. Os valores de corte de eosinófilos para indicar o benefício do uso de CI ainda são controversos e precisam de confirmação em estudos futuros.

## 7. EM QUE CONDIÇÃO CLÍNICA DEVE SER UTILIZADA A COMBINAÇÃO LABA + CI ASSOCIADA A UM ANTICOLINÉRGICO (TERAPIA TRIPLA)?

A associação de um LAMA com LABA + CI para o tratamento de doenças obstrutivas é chamada de terapia tripla. O tratamento da DPOC exige, de forma sistemática, julgamento clínico individualizado na busca terapêutica adequada. Apesar do uso rotineiro na prática clínica, importantes questões devem ser esclarecidas em relação a essa modalidade de tratamento (LABA + CI + LAMA).

Estudos em pacientes com DPOC grave ou muito grave que apresentavam mais de uma E-DPOC por ano mostram redução do número de hospitalizações e de E-DPOC com o uso desse regime terapêutico. A terapia tripla produziu melhora dos sintomas, da função pulmonar e dos escores de qualidade de vida quando comparada ao uso de LABA + CI ou de LAMA.<sup>(6,59-63)</sup> Uma revisão sistemática comparou a terapia tripla em relação à combinação LABA + CI e tiotrópio isolado e mostrou melhora da função pulmonar e da qualidade de vida relacionada à saúde para o grupo tratado com a terapia tripla. Todavia, não foram observadas diferenças em relação ao número de E-DPOC, ocorrência de pneumonia, dispneia e eventos adversos graves. O perfil de segurança da terapia tripla foi semelhante a outras opções de tratamento disponíveis.<sup>(64,65)</sup> Estudos observacionais têm demonstrado que existe preferência para a prescrição de terapia tripla em varias regiões do mundo, mesmo sem critérios claros para seu uso, como referido em diretrizes.<sup>(66)</sup>

A heterogeneidade da DPOC permite identificar subgrupos de pacientes com características clínicas distintas nos quais a terapia tripla pode ser indicada. Baseado nos dados acima citados, recomendamos o uso da terapia tripla (LABA + CI + LAMA) em pacientes portadores de DPOC que persistam sintomáticos apesar da terapia com a associação LABA + LAMA, naqueles que apresentam E-DPOC (2 ou mais ao ano) apesar do tratamento broncodilatador máximo com LABA + LAMA e em pacientes com DPOC associada à asma que permaneçam sintomáticos apesar do uso de LABA + CI.<sup>(67)</sup>

Análises *post hoc* de ensaios clínicos sugerem que o aumento do eosinófilo sérico pode ser um biomarcador para o risco futuro de E-DPOC em pacientes exacerbadores e prevêm os benefícios da terapia com CI na prevenção de E-DPOC.<sup>(54,58,68,69)</sup> A presença de eosinófilos acima de 300 células/ $\mu$ l em pacientes com DPOC moderada a grave, com história de exacerbações e em uso de LABA + LAMA pode auxiliar na tomada de decisão para o início da terapia tripla<sup>(54,70)</sup> Entretanto, futuros ensaios clínicos prospectivos são necessários para validar o uso da contagem de eosinófilos séricos e determinar um ponto de corte para que essa possa ser útil na prática diária.<sup>(71,72)</sup>

## 8 QUAL A INDICAÇÃO DE ASSOCIAR ROFLUMILASTE PARA A PREVENÇÃO DE EXACERBAÇÕES?

O roflumilaste é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-4 (PDE4) e age bloqueando a atividade dessa enzima, aumentando os níveis intracelulares de AMPc, com conseqüente 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.<sup>(73,74)</sup>

O roflumilaste está indicado para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave ( $VEF_1 < 50\%$  do previsto) e que persistem com E-DPOC, tosse e catarro mesmo em uso do tratamento inalatório máximo. A dose recomendada é 500  $\mu$ g/dia via oral e a meia-vida longa do metabólito terminal N-óxido-roflumilaste permite que o medicamento seja administrado em uma dose única diária.<sup>(75)</sup>

Uma avaliação *post hoc* dos estudos iniciais do roflumilaste envolvendo um conjunto de 2.686 pacientes evidenciou redução significativa das E-DPOC de 14,3% em pacientes com DPOC recebendo a dose de 500  $\mu$ g/dia quando comparado ao uso de placebo durante 52 semanas de avaliação. Os fatores associados com essa redução foram presença de bronquite crônica (26,2% de redução), tosse (20,9% de redução), expectoração (redução de 17,8%) e uso concomitante de CI (redução de 18,8%).<sup>(76)</sup>

Em um estudo recente realizado em 380 centros em 17 países com 2.354 pacientes randomizados (1.178 usando roflumilaste e 1.176 usando placebo), mostrou que a taxa de E-DPOC moderada ou grave foi reduzida com o uso do roflumilaste em comparação com o do placebo (28,5%), mas essa diferença não atingiu significância. Em comparação com o grupo placebo, uma maior proporção de participantes no grupo do roflumilaste não apresentou E-DPOC graves durante as 52 semanas de tratamento (54,2% do roflumilaste vs. 48,5% do placebo). O tempo para o surgimento de E-DPOC grave foi de 319 e 286 dias nos grupos de roflumilaste e placebo, respectivamente, sem diferença significativa.<sup>(77)</sup>

Uma meta-análise incluindo 14 estudos e envolvendo 12.654 pacientes com DPOC grave ou muito grave e com bronquite crônica mostrou que o uso do roflumilaste associado a CI, a LABA e a LAMA melhora significativamente o  $VEF_1$  (média de 45,60 ml) e reduz a frequência de E-DPOC moderadas e graves quando comparado com o de placebo (OR = 0.77).<sup>(78)</sup> Em análise *post hoc* do mesmo estudo em pacientes com mais de três E-DPOC ao ano, a taxa de E-DPOC moderada ou grave foi reduzida em 39% no grupo que usou roflumilaste, com diferença significativa em relação ao grupo que recebeu placebo.<sup>(79)</sup>

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. Os efeitos adversos mais comuns, relatados em dados de ensaios clínicos com 8.630 pacientes, são gastrointestinais (diarreia e náuseas), redução do apetite, insônia, depressão, cefaleia e perda de peso. Esses efeitos adversos são maiores no início do tratamento, são reversíveis e melhoram com o tempo (geralmente em 4 semanas).<sup>(79)</sup> Em outra análise de segurança combinada, que incluiu dados de 14 ensaios clínicos sobre o uso de roflumilaste com 12.054 pacientes, as taxas de eventos adversos nos grupos roflumilaste e placebo, respectivamente, foram de 67,2% e 62,8%, enquanto as de eventos adversos graves foram 13,5% vs. 14,2%.<sup>(77)</sup>

As evidências desses estudos fornecem informações adicionais sobre o subgrupo de pacientes que provavelmente se beneficiará com a utilização adicional do roflumilaste. Esse está indicado para pacientes com DPOC grave e muito grave ( $VEF_1 < 50\%$  do predito), com bronquite crônica (tosse e expectoração) e que persistem com E-DPOC frequentes apesar de já medicados com terapia inalatória adequada.

## 9. O USO PROFILÁTICO DE ANTIBIÓTICOS EM PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL PREVINE AS EXACERBAÇÕES?

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.<sup>(80-82)</sup>

Um estudo sobre o uso de eritromicina durante 12 meses levou a redução das E-DPOC e do risco de hospitalização.<sup>(83)</sup> Em um estudo subsequente, foi demonstrado que as E-DPOC tinham menor duração durante o uso contínuo de eritromicina.<sup>(84)</sup> Em 2011, ao serem avaliados 1.142 pacientes em oxigenoterapia domiciliar prolongada ou com antecedente de E-DPOC, o uso diário de azitromicina por 1 ano associada ao tratamento habitual reduziu a frequência das E-DPOC e melhorou a qualidade de vida.<sup>(85)</sup>

Uma meta-análise de seis estudos mostrou redução de risco de E-DPOC de 37% com a antibioticoterapia quando comparada ao uso de placebo.<sup>(86)</sup> Uma revisão sistemática de sete estudos envolvendo mais de 3.000 pacientes identificou efeito significativo da antibioticoterapia contínua na redução do número de E-DPOC.<sup>(87)</sup>

O uso de cursos intermitentes de fluoroquinolona oral reduziu em cerca de 25% a chance de E-DPOC, como demonstrado em um estudo com moxifloxacino diário por 5 dias a cada 8 semanas em um total de 6

ciclos.<sup>(88)</sup> Pacientes com escarro mucopurulento antes do tratamento apresentaram uma redução de até 45% das E-DPOC. Entretanto, a falta de estudos e o risco de indução de resistência bacteriana e os efeitos colaterais decorrentes do uso crônico de antibióticos limitam o uso rotineiro dessa estratégia.<sup>(88)</sup>

O uso de antibioticoterapia inalatória nos pacientes com DPOC ainda não pode ser recomendado devido à falta de ensaios clínicos randomizados que comprovem sua eficácia. Apesar da redução da inflamação brônquica em pacientes colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa* após 2 semanas de uso de tobramicina inalatória, os escassos estudos realizados não foram capazes de demonstrar benefícios clínicos na prevenção de E-DPOC.<sup>(89,90)</sup>

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 deve ser monitorizado 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.<sup>(91,92)</sup>

## 10. A N-ACETILCISTEÍNA (NAC) PODE SER UTILIZADA NA PREVENÇÃO DE E-DPOC?

Dados consistentes da literatura mostram que o estresse oxidativo nas vias aéreas de pacientes com DPOC faz parte importante no desenvolvimento da doença e que se relaciona com o risco futuro de E-DPOC, com o aumento de influxo maior de células inflamatórias e de citocinas inflamatórias. A utilização de agentes antioxidantes e anti-inflamatórios na DPOC tem sido estudada para o controle de E-DPOC. Nesse contexto, a eficácia e a segurança da NAC na DPOC estão sendo investigadas quanto à prevenção de E-DPOC.<sup>(93)</sup>

A NAC apresenta ação direta, devido à 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 glutatona. 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.<sup>(94)</sup>

Em um estudo clínico randomizado nos EUA,<sup>(95)</sup> 51 pacientes com DPOC por exposição ao tabaco e sintomas de bronquite crônica (presença de tosse e secreção) foram alocados para receber NAC 1.800 mg duas vezes por dia ou placebo por 8 semanas. Entretanto, o tamanho da amostra não atingiu a meta de inclusão de 130 pacientes, o que pode ter influenciado os resultados de não modificação na qualidade de vida, na função pulmonar ou nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo sistêmicos. Em relação aos eventos adversos, os mais comuns foram náusea e diarreia leve.<sup>(95)</sup> Por outro lado, um estudo randomizado na China com 1.006 pacientes com DPOC e ao menos duas E-DPOC nos últimos 2 anos, utilizando NAC 600 mg duas vezes por dia vs. placebo, mostrou que a utilização de NAC foi mais efetiva nos pacientes com DPOC moderada em comparação àqueles com DPOC grave, com redução significativa na taxa de E-DPOC após 1 ano. O tempo para a primeira E-DPOC não foi diferente entre os grupos. Em relação aos efeitos adversos, 10% dos pacientes do grupo NAC e 9% do grupo placebo apresentaram eventos adversos sérios, sendo que a maioria foi em decorrência da hospitalização por E-DPOC.<sup>(96)</sup> Em outro estudo na China com 120 pacientes utilizando NAC 600 mg duas vezes por dia por 1 ano, foi demonstrada uma redução significativa na

taxa de E-DPOC no grupo NAC comparado ao controle (0,96 vs. 1,71 E-DPOC/paciente/ano).<sup>(97)</sup> Em 2005, um estudo com 523 pacientes em uso de NAC 600 mg uma vez por dia por 3 anos mostrou que não houve diferença entre os grupos NAC e controle. Entretanto, no subgrupo de pacientes que não estava utilizando CI (155 pacientes), houve uma redução de 26% no risco de E-DPOC.<sup>(98)</sup>

Duas meta-análises mostraram que o uso de NAC reduziu a taxa de E-DPOC (razão de risco = 0,85; IC95%: 0,76-0,96). Os achados foram consistentes na redução da taxa de E-DPOC com o uso de doses altas (1.200 mg) em pacientes com DPOC e com o uso de doses baixas (600 mg) da NAC em pacientes com bronquite crônica sem DPOC, mas sem efeitos na função pulmonar. Assim, os estudos recentes mostram que a NAC pode ser utilizada com segurança na prevenção de E-DPOC quando utilizada por mais de 6 meses e em doses diárias maiores que 1.200 mg.<sup>(99,100)</sup>

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.

## REFERÊNCIAS

- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
- Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman J, Cukier A, Chatkin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):527-43 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000400016>
- 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>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet. Bethesda: GOLD [cited 2017 Dec 10]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122 <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
- Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15:122 <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40 <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>
- van Buul AR, Kasteleyn MJ, Chavannes NH, Taube C. Morning symptoms in COPD: a treatable yet often overlooked factor. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(4):311-22 <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1305894>
- 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>
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Resp J*. 2009;34(3):648-54 <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
- Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, Lari SM. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanafos*. 2012;11(2):22-6
- Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013;13:35 <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-35>
- Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1990;11(3):555-69
- Antonelli Incalzi R, Fusco L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*. 1997;10(12):2794-800 <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10122794>
- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680-5 <https://doi.org/10.1164/rccm.2112043>
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1791-7 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9705017>
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-67 <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.459>
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441-8 <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1441>
- Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Resp Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35 [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(08\)70005-2](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(08)70005-2)
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-196>

21. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S [https://doi.org/10.1378/chest.117.5\\_suppl\\_2.398S](https://doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.398S)
22. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181 <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-181>
23. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Resp J*. 2012;39(5):1097-103 <https://doi.org/10.1183/09031936.00124811>
24. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31 <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
25. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Resp Rev*. 2010;19(116):113-8 <https://doi.org/10.1183/09059180.00002610>
26. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
27. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52 <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
28. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-61 <https://doi.org/10.2147/COPD.S34186>
29. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387-95 <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008730>
30. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Resp J*. 2004;23(5):698-702 <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00121404>
31. 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 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001104.pub2>
32. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002876
33. Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2016;149(1):7-8 <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.08.017>
34. 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](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
35. O'Donnell DE, Neder JA, Elbehairy AF. Physiological impairment in mild COPD. *Respirology*. 2016;21(2):211-23 <https://doi.org/10.1111/resp.12619>
36. Enright P. HRCT-defined emphysema is not COPD to be treated with inhalers. *Thorax*. 2014;69(5):401-2 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203497>
37. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008;63(9):768-74 <https://doi.org/10.1136/thx.2007.093724>
38. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9167):1819-23 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10019-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10019-3)
39. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, Albers F, Deng Q, Iqbal A, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1351-61 <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-174OC>
40. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J*. 2008;17(3):169-75 <https://doi.org/10.3132/prj.2008.00037>
41. Fernandes FL, Pavezi VA, Dias SA Jr, Pinto RM, Stelmach R, Cukier A. Short-term effect of tiotropium in COPD patients being treated with a beta2 agonist. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):181-9 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200005>
42. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Resp Med*. 2013;1(3):199-209 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3)
43. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umecclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umecclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Resp Med*. 2014;2(6):472-86 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7)
44. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umecclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umecclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Resp Res*. 2014;15:78
45. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Resp Res*. 2015;16:92 <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0250-2>
46. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2041-53 <https://doi.org/10.2147/COPD.S114566>
47. Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3163-77 <https://doi.org/10.2147/COPD.S92840>
48. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *European Resp J*. 2014;43(6):1599-609 <https://doi.org/10.1183/09031936.00124013>
49. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *European Resp J*. 2013;42(6):1484-94 <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>
50. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016;71(1):15-25 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206732>
51. 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/jrccm.155.2.9032192>
52. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):27-34 <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201409-413OC>
53. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD006826
54. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118-25 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207021>
55. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65 <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.59>
56. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(6):480-7 <https://doi.org/10.1136/thx.2004.034280>
57. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-94 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407154>
58. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe

- chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):390-8 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00100-4)
59. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, 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(8):545-55 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152>
  60. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, 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(8):741-50 <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0492OC>
  61. Short PM, Williamson PA, Elder DHJ, Lipworth SIW, Schembri S, Lipworth BJ. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012;141(1):81-6 <https://doi.org/10.1378/chest.11-0038>
  62. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008;63(7):592-8 <https://doi.org/10.1136/thx.2007.087213>
  63. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med.* 2012;106(3):382-9 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.004>
  64. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):40-7 <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.10.006>
  65. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10048):963-73 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)
  66. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, Miravittles M, Keininger DL, Stewart R, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2207-17
  67. Andreeva-Gateva PA, Stamenova E, Gatev 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>
  68. 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 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X)
  69. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, 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 <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0235LE>
  70. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222-34 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385>
  71. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *The Eur Respir J.* 2017 49(3). pii: 1700214 <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>
  72. Montuschi P, Malerba M, Macis G, Mores N, Santini G. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Discov Today.* 2016;21(11):1820-7 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.07.009>
  73. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD—a more selective approach to treatment. *Respir Med.* 2004;98(6):495-503 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.12.012>
  74. 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>
  75. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67100-0)
  76. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685-94 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
  77. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, Mclvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):559-67 <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1349OC>
  78. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD002309 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002309.pub4>
  79. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:81-90 <https://doi.org/10.2147/COPD.S89849>
  80. Maraffi T, Piffer F, Cosentini R. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4(3):135-42 <https://doi.org/10.1177/1753465810368552>
  81. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect.* 2013;67(6):497-515 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.08.010>
  82. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota 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>
  83. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest.* 2001;120(3):730-3 <https://doi.org/10.1378/chest.120.3.730>
  84. 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(11):1139-47 <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-1450C>
  85. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
  86. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2013;107(9):1385-92 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.004>
  87. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD009764 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009764.pub2>
  88. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010;11:10 <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>
  89. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther.* 2008;25(10):1019-30 <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0105-2>
  90. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2016;15(4):495-502 <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.004>
  91. Miravittles 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>
  92. 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>
93. Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:825-36 <https://doi.org/10.2147/COPD.S51057>
94. 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>
95. Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S, Wendt C, Reilkoff RA, Kunisaki KM, et al. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:799-807
96. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(3):187-94 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70286-8)
97. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013;144(1):106-18 <https://doi.org/10.1378/chest.12-2357>
98. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, 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(9470):1552-60 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66456-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66456-2)
99. Fowdar K, Chen H, He Z, Zhang J, Zhong X, Zhang J, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung.* 2017;46(2):120-8 <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.12.004>
100. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):451-61 <https://doi.org/10.1183/16000617.00002215>