

Relatório de **recomendação**

Junho/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é uma demanda que cumpre o Decreto 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Este PCDT apresenta critérios de diagnóstico e condutas de tratamento medicamentoso

e não medicamentoso de pacientes com DPOC, conforme os sintomas e a classificação de risco da doença.

Nesta versão do PCDT estão apresentadas as tecnologias incorporadas pela Portaria SCTIE/MS nº 66, de 28 de dezembro de 2020, são elas: o brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e a incorporação do brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica graves e muito graves (estágio 3 e 4), com alto risco (C e D) e demais critérios definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do SUS

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 98ª reunião do plenário, realizada nos dias 09 e 10 de junho de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se pela limitação crônica ao fluxo aéreo, não totalmente reversível, associada a uma resposta inflamatória anormal à inalação de partículas ou gases nocivos. Do ponto de vista da fisiopatologia, a obstrução crônica ao fluxo aéreo na DPOC ocorre devido a uma associação de inflamação nas pequenas vias aéreas (bronquiolite respiratória) e destruição parenquimatosa (enfisema). A contribuição relativa de cada fator varia de pessoa para pessoa¹. Os sintomas têm início insidioso, são persistentes, pioram com exercício, e tendem a aumentar em frequência e intensidade ao longo do tempo, com episódios de agravamento que duram geralmente alguns dias (exacerbações).

A bronquite crônica, definida como tosse produtiva por ao menos três meses ao ano por dois anos consecutivos, em pacientes nas quais outras causas de tosse com expectoração foram excluídas, muitas vezes antecede em anos o desenvolvimento de obstrução ao fluxo aéreo. Nas fases mais avançadas a DPOC leva a significativo prejuízo na qualidade de vida, devido às exacerbações mais frequentes e graves, bem como à incapacidade funcional associada à insuficiência respiratória crônica. Além de fadiga e intolerância ao exercício, pacientes com DPOC grave podem também apresentar perda de peso, redução da massa muscular e mesmo caquexia, atribuídas a quadro inflamatório sistêmico^{1,2}.

Nos países industrializados, 5%-10% da população adulta sofrem 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. A maioria dos casos não tinha diagnóstico prévio³.

Em revisão sistemática, encontrou-se uma prevalência nacional de DPOC agregada de 17% quando diagnosticada por avaliação espirométrica. A maior prevalência de DPOC foi identificada na região centro-oeste (25%), seguida pela região sudeste (23%); sendo menor na região sul (12%). O estudo não identificou relatos de prevalência de DPOC nas regiões norte e nordeste do país que atendessem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Em análise de sensibilidade, encontrou-se maior

prevalência de DPOC entre homens (16%), comparado às mulheres (13%)⁴, semelhante aos dados encontrados para a região metropolitana de São Paulo³.

No Brasil, de acordo com dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) pela metodologia *Global Burden of Disease* (GBD) – Brasil, a DPOC é a quinta causa de morte entre todas as idades, depois de doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular, infecção de vias aéreas inferiores e Alzheimer e outras demências⁵. Ademais, segundo o GBD foi a oitava causa de anos de vida perdidos no País em 2016⁶. Nas últimas décadas, foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde entre pacientes com mais de 40 anos, correspondendo a cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais⁷.

Com vistas à identificação precoce, está indicada espirometria com teste pré e pós broncodilatador (BD) para pacientes fumantes ou ex-fumantes, com mais de 40 anos, que apresentem sintomas respiratórios crônicos¹.

A prevenção primária envolve principalmente o combate aos fatores de risco ambientais, especialmente o tabagismo. Em todas as consultas, independentemente da queixa, fumantes devem ser estimulados a parar de fumar. Evitar uso de biomassa como combustível em domicílios, diminuir a poluição urbana e reduzir a exposição ocupacional a fumaça e gases tóxicos são outras importantes medidas preventivas¹.

O presente PCDT se destina a pacientes com DPOC de ambos os sexos, sem restrição de idade; além de profissionais da saúde que prestem assistência a indivíduos com esta condição. A presente atualização tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas embasadas em evidências científicas.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados de características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança) encontra-se detalhada no Apêndice Metodológico do PCDT.

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; e
- J44.8 Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnósticos clínico e funcional de DPOC, definido pela presença de quadro clínico compatível (ver Seção 6 – Diagnóstico) e espirometria apontando distúrbio ventilatório de tipo obstrutivo.

Os critérios de inclusão para o tratamento com a associação tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol são DPOC grave ou muito grave (estágios 3 e 4), com alto risco (critérios de GOLD C e D) e que apresentem redução grave do fluxo inspiratório (<30 L/min).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo, aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo.

6. CASOS ESPECIAIS

Gestação/amamentação: a coexistência de gestação e DPOC é incomum, dada a faixa etária de início da doença. No caso de gestação intercorrente, recomenda-se acompanhamento em centro de referência para gestações de alto risco.

Idosos: pacientes com mais de 65 anos apresentam maior risco de reações adversas a medicamentos, devendo-se ter cautela especialmente no caso de cardiopatas (broncodilatadores), diabéticos (corticosteroides) e pacientes com prostatismo (antimuscarínicos)¹.

Dada a fisiopatologia da doença, a DPOC não é diagnosticada em crianças.

7. DIAGNÓSTICO

A DPOC deve ser considerada em pacientes fumantes, ex-fumantes ou com histórico de exposição ocupacional ou ambiental a agentes nocivos (forno a lenha, sílica, entre outros) com mais de 40 anos que apresentem sintomas respiratórios crônicos, incluindo tosse, sibilância/chiado no peito, dispneia aos esforços e expectoração. Sinais ao exame físico, como cianose, tórax em barril/ hiperinsuflação pulmonar e tiragem intercostal, apontam para a existência de DPOC em fase avançada. Além da presença de sintomas respiratórios crônicos e de fatores de risco, o diagnóstico de DPOC requer a demonstração de distúrbio ventilatório de tipo obstrutivo não completamente reversível, por meio de prova de função pulmonar completa com broncodilatador (espirometria)^{1,8,9}.

O diagnóstico funcional de obstrução ao fluxo aéreo se baseia na relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF₁ e CVF, respectivamente), considerando-se anormal um valor inferior a 70%. Entretanto, a relação entre volumes e capacidades pulmonares varia conforme idade, sexo e altura, sendo que a razão fixa de 70% pode não ter acurácia para a detecção de obstrução em determinados grupos etários. O processo de envelhecimento afeta os volumes pulmonares, de forma que o uso da razão fixa ao invés do limite inferior para idade, sexo e altura pode resultar em sobrediagnóstico em pessoas idosas. Já pacientes jovens com sintomas respiratórios crônicos, fatores de risco e relação VEF₁/CVF 70% (mas abaixo do limite inferior do previsto para a idade e altura), poderão ser diagnosticados com DPOC. Nessas situações, é recomendada a avaliação por pneumologista para a elucidação diagnóstica^{1,10} (**Quadro 1**).

Quadro 1. Elementos clínicos e funcionais para o diagnóstico de DPOC^{1,10}.

ELEMENTOS CLÍNICOS		FUNÇÃO PULMONAR
Sintomas respiratórios crônicos	Fatores de risco	Distúrbio ventilatório obstrutivo

Tosse Expectoração Sibilância Dispneia Respiração ofegante Sensação de opressão torácica	Idade superior a 40 anos.	Espirometria: relação VEF ₁ /CVF inferior a 0,7 pós- broncodilatador.
	Externos: Tabagismo ou inalação de gases irritantes ou de material particulado em ambiente ocupacional ou domiciliar, como fumaça de fogões a lenha. Genéticos: deficiência de alfa-1 antitripsina. História familiar de DPOC Fatores relacionados à infância: baixo peso ao nascer, infecções respiratórias na infância, entre outros.	

Legenda: CVF, capacidade vital forçada; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF₁, volume expiratório forçado em 1 segundo.

Do ponto de vista funcional, a obstrução ao fluxo aéreo pode ser classificada em leve moderada, grave ou muito grave (GOLD I, II, III e IV, respectivamente), de acordo com a redução do VEF₁ pós BD (**Quadro 2**).

Quadro 2. Classificação espirométrica da gravidade da DPOC¹.

ESTÁGIO	ESPIROMETRIA VEF ₁ /CVF inferior a 70%
GOLD I (obstrução leve)	VEF ₁ ≥ 80% do previsto
GOLD II (obstrução moderada)	50% ≤ VEF ₁ < 80% do previsto
GOLD III (obstrução grave)	30% ≤ VEF ₁ < 50% do previsto
GOLD IV (obstrução muito grave)	VEF ₁ < 30% do previsto

Legenda: CVF, capacidade vital forçada; VEF₁, volume expiratório forçado em 1 segundo.

O VEF₁ isoladamente não é bom preditor de sintomas e exacerbações. Recomenda-se que a gravidade da doença seja também avaliada com base no perfil de sintomas e na frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida, mas também do risco eventos futuros, como exacerbações e hospitalização. A intensidade dos sintomas deve ser avaliada no momento do diagnóstico, pois é um fator a considerar na indicação do tratamento e na monitorização clínica. Para este fim podem ser usadas as escalas mMRC (*modified British Medical Research Council - Anexo I*)¹¹ ou *COPD Assessment Test (CAT™ - Anexo II)*¹², podendo-se optar por aquela com maior familiaridade. É considerado de alto risco para exacerbações o paciente que apresentou duas ou mais exacerbações tratadas com antibiótico e/ou corticosteroide sistêmico no

ambulatório (exacerbações moderadas) ou uma ou mais internações hospitalares por exacerbação (exacerbação grave) nos últimos 12 meses^{1,10}.

7.1. Avaliação diagnóstica complementar

Radiografia de tórax (PA e perfil): utilizada para avaliar comprometimento pulmonar por bronquite crônica e enfisema, bem como para verificar a ocorrência de nódulos pulmonares, seqüela de tuberculose, sinais de insuficiência cardíaca, entre outros. Achados como espessamento brônquico, ou mesmo áreas de enfisema, não associados a limitação ventilatória e a sintomas de DPOC, não são suficientes para o diagnóstico^{1,8,9}. Recomenda-se a realização na primeira consulta, caso não tenha sido realizado nos últimos 12 meses⁹.

Hemograma completo: trata-se de exame útil para avaliar anemia (indicativa de deficiência nutricional, perda sanguínea ou doença crônica) ou policitemia, indicativa de hipoxemia crônica. A anemia pode ser um fator agravante da dispneia e da baixa tolerância ao exercício. Policitemia em pacientes com saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em vigília superior a 90% sugere hipoxemia durante o sono. Deve ser solicitado na primeira consulta, caso não tenha sido realizado nos últimos 4 a 6 meses⁸.

Oximetria em repouso: recomenda-se a avaliação da oxigenação arterial por oxímetro de pulso (SpO₂) na primeira consulta. Se SpO₂ ≤ 92%, é indicada a gasometria arterial para avaliar a gravidade e a indicação de oxigenoterapia⁹.

Eletrocardiograma em repouso e ecocardiograma: indicados em caso de suspeita de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (obstrução ao fluxo aéreo que pode variar de moderada a grave, hipoxemia crônica e sinais clínicos de disfunção ventricular direita). Estão indicadas também para avaliar cardiopatias primárias, conforme suspeita clínica^{8,9}.

Dosagem de alfa-1-antitripsina: a dosagem do nível sérico de alfa-1-antitripsina deve ser considerada para casos de enfisema pulmonar panlobular com predomínio basal de início precoce (antes da 4ª década), especialmente em não fumantes. A deficiência da atividade de alfa-1-antitripsina (AAT) é definida por nível sérico inferior a 11 micromol/l (< 80 mg/dL). Esta deficiência geralmente se encontra em combinação com o genótipo grave de AAT para os alelos deficientes mais comuns (S e Z). Homozigotos para alelo Z (PiZPiZ) apresentam nível sérico mais baixo de AAT (< 30 mg/dL), e tem maior

risco de desenvolver enfisema grave. A genotipagem é indicada na presença de nível sérico compatível com deficiência, sendo realizada em amostra de sangue por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) ou análise da curva de fusão^{1,8,13,14}.

Outros: na avaliação diagnóstica complementar recomenda-se identificar comorbidades, bem como avaliar sintomas psiquiátricos (especialmente depressão) e estado nutricional. Recomenda-se avaliar o perfil de risco cardiovascular, frequentemente elevado nesses pacientes. Doença periodontal está associada ao tabagismo e aumenta o risco de infecções respiratórias, motivo pelo qual deve ser identificada e tratada¹⁵.

7.2. Diagnóstico diferencial

Outras doenças podem apresentar quadro clínico semelhante, como asma, insuficiência cardíaca e bronquiectasias, devendo ser excluídas como causa dos sintomas (Quadro 3).

Quadro 3: Diagnóstico diferencial entre DPOC, asma, insuficiência cardíaca e bronquiectasias⁹.

DIAGNÓSTICO	ASPECTOS COMUNS ENTRE AS DOENÇAS	ASPECTOS DIFERENCIAIS
Asma	Sintomas associados a obstrução ao fluxo aéreo, de caráter crônico e com episódios de agravamento; Asmáticos com doença não controlada em longo prazo podem ter obstrução ao fluxo aéreo de caráter não reversível (remodelamento brônquico).	Início na infância e presença de alergia respiratória/atopia na maioria dos casos; Obstrução ao fluxo aéreo de caráter reversível; Diferente fisiopatologia, sem relação causal com tabagismo; Associada a obesidade; e Boa resposta à corticoterapia com melhor prognóstico em longo prazo com tratamento (espirometria sem evidência de obstrução ao fluxo aéreo após curso de tratamento exclui o diagnóstico de DPOC).
Insuficiência cardíaca	Congestão pulmonar pode desencadear dispneia, tosse e sibilos.	Responde bem ao tratamento com diuréticos; Apresenta tosse não produtiva ou mucoide; e

		Exames radiológicos com sinais de edema pulmonar ou cardiomegalia.
Bronquiectasias	Expectoração crônica, frequentemente com expectoração purulenta; podendo haver dispneia e obstrução ao fluxo aéreo.	Exames radiológicos revelam achado de bronquiectasias com base fisiopatológica diferente.

Legenda: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

8. TRATAMENTO

A conduta terapêutica e subsequente escolha do tratamento farmacológico é realizada conforme avaliação da intensidade dos sintomas e do perfil de risco de exacerbações. Atualmente a classificação ABCD (Quadro 4) é utilizada para classificar o grupo de risco e perfil sintomático, onde A e B são faixas de baixo risco de exacerbações e C e D são de alto risco¹.

Quadro 4. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DA DPOC¹.

GRUPO	Perfil de sintomas/exacerbações
<u>Grupo A</u> - Grupo de baixo risco, poucos sintomas	Nenhuma exacerbação ou uma moderada (sem hospitalização); mMRC < 2, OU CAT < 10
<u>Grupo B</u> - Grupo de baixo risco, bastante sintomas	Nenhuma exacerbação ou uma moderada (sem hospitalização); mMRC ≥ 2, OU CAT ≥ 10
<u>Grupo C</u> - Grupo de alto risco, poucos sintomas	Uma ou mais exacerbações graves (levando a hospitalização) OU duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses; mMRC < 2, OU CAT < 10
<u>Grupo D</u> - Grupo de alto risco, bastante sintomas	Uma ou mais exacerbações graves (levando a hospitalização) OU duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses; mMRC ≥ 2, ou CAT ≥ 10

Legenda: CAT™: COPD assessment test; mMRC: questionário de dispneia modificada do *British Medical Research Council*.

Complicações como hipoxemia e *cor pulmonale* são indicativos da necessidade de oxigenoterapia (ver adiante). As preferências do paciente e a presença de comorbidades devem ser consideradas na individualização do tratamento. O aconselhamento para cessação do tabagismo tem papel fundamental, em todos os níveis de atenção, uma vez que a manutenção está associada a pior

prognóstico, e reduz significativamente a efetividade de intervenções farmacológicas, especialmente da corticoterapia inalatória^{1,9,16}.

Devido às particularidades da evolução da doença em pacientes com deficiência de alfa-1-antitripsina devem ser encaminhados para avaliação/acompanhamento em serviço especializado em pneumologia. Estudos de fase III que avaliaram a reposição enzimática nestes pacientes tiveram limitações metodológicas importantes, como a avaliação deficiente de desfechos de mortalidade e eventos adversos. Não houve diferença na qualidade de vida comparativamente ao placebo. Desta forma, a reposição enzimática não é recomendada neste Protocolo^{8,13,17}.

8.1. Tratamento não medicamentoso

8.1.1. Cessação do tabagismo

A suspensão do tabagismo é a única medida eficaz para reduzir a progressão da DPOC, de forma que o aconselhamento quanto à cessação deve ser realizado em todas as consultas¹. O tratamento medicamentoso para o controle e cessação do tabagismo deve ser considerado nos casos com taxas elevadas de dependência à nicotina^{1,8,18,19}, conforme protocolo e diretrizes específicas do Ministério da Saúde²⁰.

8.1.2. Reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória

A inserção de pacientes com DPOC em um programa de reabilitação pulmonar contribui para a melhora da qualidade de vida, redução de exacerbações e hospitalização, e melhora da capacidade para realizar exercícios físicos. O programa de exercícios promove condicionamento físico e cardiovascular, além de treinamento muscular de membros superiores e inferiores e de resistência física (*endurance*). Neste programa devem ser priorizados os pacientes com dispneia associada à baixa tolerância ao exercício ou restrição para atividades diárias (pontuação na escala mMRC ≥ 3)^{1,8,21-23}.

8.1.3. Tratamento cirúrgico

Pacientes com obstrução grave ou muito grave (GOLD III ou IV), com idade elegível conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante, tabagistas ou não, sem comorbidades graves, que permanecem muito sintomáticos após terapêutica medicamentosa otimizada por 4-6

meses, e após participação em programa de reabilitação pulmonar, devem ser encaminhados para serviços especializados (Pneumologia e Cirurgia Torácica) para avaliar possibilidade de tratamento cirúrgico, como cirurgia redutora de volume e transplante pulmonar. Pacientes com enfisema bolhoso heterogêneo devem ser encaminhados para centros especializados (Pneumologia e Cirurgia Torácica) a fim de avaliar a indicação de bulectomia^{1,24}.

8.2. Tratamento medicamentoso

A base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores por via inalatória, de acordo com a gravidade e o perfil de risco da doença. Para pacientes com sintomas leves e intermitentes, recomenda-se o uso de broncodilatadores de ação curta (salbutamol, fenoterol, ipratrópio), administrados conforme a necessidade ^{1,8,25}. Já para pacientes com sintomas mais intensos e persistentes, broncodilatadores de longa ação em esquema de uso fixo são indicados para o tratamento de manutenção. Na falta de melhora sintomática com esses fármacos, considerar a associação com corticosteroide inalatório, especialmente se VEF1 pós-BD for inferior a 50%, houver eosinofilia sanguínea ou histórico de asma (Quadro 4).

Quadro 4: Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de sintomas e classificação de risco da DPOC em paciente clinicamente estável^{1,8,26}.

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	CONDUTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR
<p style="text-align: center;">Grupo A</p> <p style="text-align: center;">Grupo de baixo risco/poucos sintomas</p> <p>Índice mMRC < 2, ou CAT < 10, com no máximo uma exacerbação sem hospitalização nos últimos 12 meses (nenhuma exacerbação grave).</p>	<p>Broncodilatador de ação curta (salbutamol, fenoterol ou brometo de ipratrópio) conforme a necessidade (alívio de sintomas, antes de exercício).</p>	<p>Realizar aconselhamento antitabagismo.</p> <p>Avaliar indicação de terapia medicamentosa para cessação do tabagismo (sinais de dependência elevada à nicotina).¹</p> <p>Avaliar e tratar comorbidades.</p> <p>Orientar medidas de autocuidado para exacerbações.</p> <p>Indicar vacinação se apropriado.</p> <p>A cada consulta, avaliar sintomas e comprometimento funcional (espirometria, escala mMRC), estado nutricional, resposta e tolerância ao tratamento medicamentoso, bem como revisar técnica de uso de dispositivos inalatórios.</p> <p>Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.</p>
<p style="text-align: center;">Grupo B</p> <p style="text-align: center;">Grupo de baixo risco, sintomas mais presentes*</p> <p>Índice mMRC < 2, ou CAT < 10, com uma ou mais exacerbações graves (com hospitalização) ou duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses.</p>	<p>Formoterol ou salmeterol 2 vezes/dia em uso regular (manutenção).</p>	<p>Todos os anteriores.</p> <p>Adicionalmente:</p> <p>Considerar avaliação por pneumologista.</p> <p>Considerar reabilitação pulmonar.</p> <p>Revisar esquema de vacinas.</p>
<p style="text-align: center;">Grupo C</p> <p style="text-align: center;">Grupo de alto risco com poucos sintomas</p> <p>Índice mMRC ≥ 2, ou CAT ≥ 10, com no máximo uma exacerbação sem hospitalização nos últimos 12 meses (nenhuma exacerbação grave)</p>	<p>Formoterol ou salmeterol 2 vezes/dia em uso regular (manutenção).</p> <p>Broncodilatador de curta ação (preferencialmente brometo de ipratrópio) se necessário.</p> <p>Associar CI se houver a presença de um ou mais fatores preditivos de resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobreposição com asma (história de asma na infância, 	<p>Todos os anteriores</p> <p>Adicionalmente:</p> <p>Avaliar trocas gasosas periodicamente (gasometria arterial).</p> <p>Excluir tabagismo ativo como causa de má resposta a corticoterapia inalatória.</p>

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	CONDUTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR
	<p>hiperresponsividade brônquica e eosinofilia sanguínea)</p> <ul style="list-style-type: none"> • VEF₁ < 50% <p>Considerar broncodilatação dupla de longa ação com antimuscarínico + agonista beta-2 adrenérgico (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol ou brometo e tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol), com suspensão de corticoterapia inalatória, nos casos com VEF₁ < 50%, nos quais não houve melhora clínica relevante após 12-16 semanas ou nos quais se observou a ocorrência de pneumonia.</p> <p>No caso de pneumonia em paciente com boa resposta clínica, especialmente naqueles com asma sobreposta/hiperresponsividade brônquica/eosinofilia sanguínea, evitar a suspensão abrupta do corticoide inalatório.²</p> <p>Oxigenoterapia conforme avaliação.</p>	<p>Considerar avaliação da função pulmonar completa (volumes e capacidades pulmonares, difusão pulmonar, teste de caminhada), especialmente na presença/suspeita de comorbidade pulmonar ou cardiovascular significativa.</p> <p>Avaliar sinais de <i>cor pulmonale</i>.</p> <p>Avaliar sinais de depressão.</p> <p>Considerar reabilitação pulmonar.</p> <p>Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.</p>
<p>Grupo D Grupo de alto risco com muitos sintomas*</p> <p>Índice mMRC ≥ 2, ou CAT ≥ 10, uma ou mais exacerbações graves (com hospitalização) ou duas ou mais moderadas nos últimos 12 meses.</p>	<p>Broncodilatador beta-2 adrenérgico de longa ação associado a CI em uso regular (manutenção) Broncodilatador de curta ação (preferencialmente brometo de ipratrópio) se necessário.</p> <p>Considerar broncodilatação dupla de longa ação com antimuscarínico + agonista beta-2 adrenérgico (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol ou brometo e tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol) nos casos com VEF₁ < 50% em que não se observou melhora clínica após 6-10 semanas ou nos quais se observou a ocorrência de pneumonia após o início do corticoide inalatório.</p> <p>No caso de pneumonia em paciente com boa resposta clínica, especialmente naqueles com asma sobreposta/hiperresponsividade brônquica/eosinofilia sanguínea, está recomendada a redução de dose de corticoide inalatório.²</p> <p>Oxigenoterapia conforme necessidade.</p>	<p>Todos os anteriores</p> <p>Adicionalmente: Avaliar indicação de tratamento cirúrgico (cirurgia redutora se enfisema bolhoso ou heterogêneo; ver critérios para indicação de transplante pulmonar).</p> <p>Recomendar acompanhamento em serviço especializado em pneumologia.</p>

¹ Aplicar o teste de Fagerström (Anexo III) e escala de Prochaska (Anexo IV). ² A suspensão abrupta do CI em pacientes com asma associada a DPOC/eosinofilia sanguínea pode levar a deterioração clínica. CI: Corticoide inalatório; * Considerar outros diagnósticos, caso haja acentuada desproporção entre distúrbio ventilatório (VEF₁ % do previsto) e sinais e sintomas (especialmente dispneia e hipoxemia). **A melhora clínica deve ser aferida objetivamente, incluindo redução de dispneia avaliada pela escala mMRC (escala modificada do *Medical Research Council*) ou CAT (*COPD Assessment Test*), melhora da tolerância ao exercício, função pulmonar, ocorrência e gravidade das exacerbações.

O broncodilatador de ação longa disponível no SUS são o formoterol e o salmeterol, que devem ser usados 2 vezes/dia^{8,25,27,28}.

A via inalatória deve ser a preferida para a administração de broncodilatadores e corticosteroides em longo prazo. Dispositivos inalatórios dosimétricos, especialmente nebulímetros dosimétricos (aerossóis) e cápsulas inalantes, são as apresentações preferidas para a administração de medicamentos inalatórios. Oferecem vantagens sobre a nebulização, como portabilidade, menor custo de manutenção e menor risco de contaminação por agentes infecciosos. O uso inadequado dos inaladores é importante causa de insucesso terapêutico, sendo fundamental a instrução do paciente sobre o seu uso correto²⁹.

Apesar de associações em inalador único (broncodilatador beta2-adrenérgico de ação longa combinado com corticosteroide) dificultarem a titulação de dose dos agentes individualmente, podem ser vantajosos devido ao potencial para aumentar a adesão^{1,30}.

A teofilina é eficaz na redução de dispneia em estudos clínicos randomizados, mas o risco de toxicidade e a necessidade de monitorização do nível sérico limitam sua utilidade clínica^{1,31,32}. Há estudos mostrando benefício de mucolíticos na redução de exacerbações, entretanto o seu uso rotineiro no tratamento de pacientes com DPOC não está recomendado^{1,9,33}.

Antibióticos devem ser prescritos criteriosamente no tratamento das exacerbações infecciosas, com base no perfil de risco do paciente e, sempre que possível, na avaliação microbiológica, considerando o risco de indução de resistência bacteriana. Estudos de boa qualidade mostraram redução de exacerbações com azitromicina em uso regular prolongado (esquemas de 250 mg/dia ou 500 mg três vezes por semana por um ano), de forma que essa terapia pode ser considerada em pacientes exacerbadores (≥ 2 exacerbações/12 meses) sem tabagismo ativo, que persistem com exacerbações em uso de LABA/LAMA e não apresentam eosinofilia sanguínea (< 100 céls/mm³); na decisão de instituir prevenção de exacerbações com macrolídeo devem ser considerados o risco de complicações cardiovasculares e o impacto no perfil de resistência bacteriana, tanto em nível individual como comunitário, entre outros fatores^{1,34,35}.

Broncodilatadores agonistas adrenérgicos de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Os agentes de ação curta são usados para o tratamento dos sintomas decorrentes da obstrução ao fluxo aéreo (dispneia, sibilância, intolerância ao exercício). O início de ação é mais rápido que a do brometo de ipratrópio, sendo indicados para alívio de dispneia aguda. Quando administrados via inalatória (aerossol), levam à broncodilatação em 1 a 5 minutos, com efeito terapêutico de até 2 a 4 horas. Geralmente são empregados para alívio de sintomas agudos²⁸ e podem ser indicados em qualquer fase da doença, como monoterapia nos casos com sintomas leves e intermitentes (grupo A) ou como terapia sintomática de adição ao tratamento de manutenção nos demais grupos. A falta de resposta espirométrica aguda ao broncodilatador não exclui um possível benefício em longo prazo^{1,9}.

Broncodilatadores agonistas adrenérgicos de ação longa (salmeterol, formoterol)

O salmeterol e o formoterol levam à broncodilatação por até 12 horas e são usados 2 vezes/dia. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, tem início de ação após 20 minutos não sendo recomendado para tratar dispneia aguda. Os broncodilatadores agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação podem ser utilizados para o tratamento ambulatorial de pacientes com sintomas persistentes¹. Potenciais benefícios destes medicamentos incluem redução de sintomas e melhora da qualidade de vida, talvez relacionados à melhora da adesão ao tratamento. Nenhum grupo de broncodilatadores mostrou eficácia de magnitude clinicamente significativa sobre a taxa de declínio da função pulmonar na DPOC, nem levou à redução da mortalidade^{1,36,37}.

Broncodilatadores antimuscarínicos de ação curta (brometo de ipratrópio) e ação longa (brometo de glicopirrônio, tiotrópio ou umeclidínio)

O brometo de ipratrópio bloqueia os receptores muscarínicos da árvore brônquica, com efeito broncodilatador relacionado ao bloqueio M3 e início de ação em 1 a 3 minutos e pico em 1,5 a 2 horas, com duração de ação de 4 a 6 horas, sendo mais lento do que o dos agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos. O uso em esquema fixo, regular ou conforme necessário para alívio de dispneia leva à melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício^{1,28}.

Brometo de glicopirrônio/tiotrópio/umeclidínio são broncodilatadores antimuscarínicos de longa ação. Utilizados em dose diária única, devido à duração do efeito broncodilatador de 22 a 24 horas. Ensaios clínicos randomizados apontam que a broncodilatação dupla (com antimuscarínicos e

broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação) pode ser benéfica na melhora de sintomas e levar a melhora na qualidade de vida, quando comparados com broncodilatação com qualquer dos agentes em uso isolado, sem aumento significativo nos efeitos adversos. Estudos comparando broncodilatação dupla com esquema com beta-2 adrenérgico de longa ação associado a corticosteroide inalatório observaram redução no risco de pneumonia^{1,38-45}.

Até o momento não há evidências de superioridade clínica de um agente antimuscarínico em relação a outro, de forma que a escolha pode ser feita com base na disponibilidade, nas preferências do paciente e nos custos^{1,46}.

As associações de LAMA/LABA incorporadas ao SUS para tratamento de DPOC grave e muito grave são o brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol 62,5 mcg + 25 mcg em pó inalante, e o tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol 2,5 mcg + 2,5 mcg em solução para inalação com dispositivo inalatório Respimat[®] 47,48.

Em estudos clínicos controlados, ambas as associações se mostraram eficazes em pacientes com doença grave e muito grave. Entretanto, a capacidade do paciente de atingir um fluxo inspiratório mínimo para executar a manobra inalatória de forma eficiente influencia a deposição pulmonar e consequentemente os resultados do tratamento. Dispositivos de pó seco oferecem maior resistência ao fluxo aéreo, e de forma que pacientes com fluxo inspiratório máximo muito diminuído podem se beneficiar do uso de dispositivo com mais baixa resistência, como é o caso do dispositivo Respimat[®]. Assim, a associação tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol é uma alternativa para pacientes com DPOC grave ou muito grave (estágios 3 e 4), com alto risco (critérios de GOLD C e D) e que apresentem redução grave do fluxo inspiratório (<30 L/min)⁴⁹⁻⁵¹.

Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona)

O tratamento com corticosteroides inalatórios propiciou pequena redução das exacerbações em estudos (ensaios clínicos randomizados) com portadores de DPOC moderada e grave. O benefício é de baixa magnitude (redução de uma exacerbação moderada ao ano) e possivelmente transitório, sendo mais consistente nos pacientes com obstrução mais grave (VEF₁ < 50%) e com alto risco de hospitalização⁵². O potencial para aumento do risco de pneumonia deve ser considerado, especialmente em pacientes com doença mais grave, com comorbidades e com múltiplas internações prévias^{1,30}.

O benefício dos corticosteroides inalatórios é considerado um efeito de classe, não havendo diferenças de eficácia entre seus representantes. As diferenças são basicamente farmacocinéticas, em que maior potência não significa maior eficácia clínica. Assim, neste Protocolo recomenda-se o uso da budesonida e a beclometasona. Um teste de 6 semanas pode ser suficiente para avaliar a resposta em termos de sintomas. Eosinofilia sanguínea (eosinófilos $\geq 2\%$ no sangue periférico) e presença de eosinófilos no escarro se mostraram preditores de boa resposta em alguns estudos^{1,52-56}.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Glicocorticoides sistêmicos são eficazes para a melhora mais rápida dos sintomas, redução de hospitalização e prevenção de recaídas precoces em pacientes com exacerbações moderadas e graves. A via oral deve ser usada sempre que possível, uma vez que o uso parenteral está associado a maior risco de toxicidade^{57,58}.

Corticosteroides inalatórios e antimuscarínicos e broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação

Existem evidências de que a terapia tripla pode promover melhora da função pulmonar e de desfechos reportados por pacientes, além de prevenir exacerbações. Os efeitos sobre mortalidade, entretanto, ainda não foram sistematicamente avaliados¹. Nem todos os pacientes se beneficiam com a associação tripla, sendo necessária avaliação clínica criteriosa antes de sua prescrição⁸. A terapia tripla pode ser indicada para indivíduos com dispneia persistente, com limitações para a prática de exercícios físicos ou com exacerbações graves ou frequentes em uso de corticoides inalatórios associados a broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação¹. Para pacientes em uso de associação de antimuscarínicos e broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação, pode-se recomendar terapia tripla para pacientes com episódios de exacerbação graves e frequentes, em que os potenciais benefícios do tratamento sejam superiores ao risco de pneumonia associado ao uso de corticosteroides inalatórios⁸.

Oxigenoterapia domiciliar

Oxigenoterapia realizada por mais de 15 horas/dia reduz a mortalidade em pacientes com hipoxemia grave crônica. No estudo MRC (1981), o número necessário a tratar (NNT) para prevenir uma morte em 5 anos foi de 5 pacientes. A oxigenoterapia domiciliar contínua está indicada para pacientes que preenchem os critérios abaixo⁵⁹:

- $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg, ou

- SpO₂ < 88%, ou
- PaO₂ entre 55 e 59 mmHg ou SpO₂ ≤ 89%, com sinais de hipertensão arterial pulmonar (policitemia, edema periférico, turgência jugular, segunda bulha cardíaca hiperfonética, eletrocardiograma com onda *p pulmonalis*)¹.

Havendo indicação de oxigenoterapia de longa duração, deve-se estabelecer o fluxo de oxigênio necessário para manter PaO₂ superior a 60 mmHg e SpO₂ superior a 90%¹, por meio de teste por pelo menos 30 minutos com cateter ou óculos nasais. Reavaliar a cada consulta, mensalmente.

A duração mínima diária deve ser de 15 horas, utilizando-se também durante o sono e o exercício, a fim de manter SpO₂ superior a 90%. De forma geral, incentiva-se o uso de equipamentos concentradores de oxigênio, por seu menor custo final. O fumo ativo é uma contraindicação relativa à oxigenoterapia domiciliar devido ao risco de explosão, e pacientes devem estar cientes dos riscos⁶⁰.

8.3. Exacerbações

Na avaliação inicial das exacerbações, deverão ser identificadas as causas (infecciosas ou não infecciosas) e os sinais de gravidade, bem como deverá ser ajustado o esquema de broncodilatadores de curta ação, iniciando-se com corticosteroides sistêmicos ou antibióticos se adequado^{1,8,61}. A hospitalização deve ser indicada conforme a gravidade e os fatores de risco para complicações (Apêndice I)¹.

Recomenda-se a adoção de medidas educativas, incluindo planos escritos, com vistas a instrumentalizar os pacientes a tomar medidas iniciais de autocuidado pertinentes no caso de exacerbação¹.

8.4. Fármacos

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400 mcg e aerossol de 200 mcg e 250 mcg.
- Budesonida: cápsula ou pó de inalação e aerossol bucal de 200 mcg e cápsula para inalação de 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula ou pó para inalação de 6 mcg + 200 mcg e de 12 mcg + 400 mcg.

- Fenoterol: solução aerossol de 100 mcg/dose.
- Formoterol: cápsula ou pó para inalação de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol oral de 100 mcg e solução para inalação de 5 mg/mL.
- Salmeterol: pó para inalação de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 3,0 mg/mL e 1,0 mg/mL.
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução para inalação de 0,25 mg/mL e solução para inalação oral de 20mcg/dose.
- Brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol: pó inalante de 62,5 mcg + 25 mcg
- Brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol: solução para inalação de 2,5 mcg + 2,5 mcg.

8.5. Esquemas de administração

Os esquemas de administração recomendados para o tratamento de DPOC podem ser vistos no **Quadro 3**.

Quadro 3. Esquemas de tratamento recomendados para o tratamento da DPOC.

Classe medicamentosa/ associação	Esquema recomendado
Broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação (salbutamol, fenoterol)	<p>Alívio de broncoespasmo agudo ou antes de esforço físico: 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente (2-4 jatos do aerossol dosimétrico), em dose única antes do exercício ou a cada 4-6 horas até melhora dos sintomas.</p> <p>A nebulização (2,5 - 5 mg, em 10-15 minutos a cada 4-6 horas) é uma alternativa para pacientes muito debilitados e com dificuldade de realização da manobra inalatória adequada para uso de aerossol. A solução para nebulização deve ser diluída em solução salina fisiológica 0,9% até um volume final de 3-4 mL^{1,14,62}.</p>

Classe medicamentosa/ associação	Esquema recomendado
Antimuscarínicos (brometo de ipratrópio)	<p>Pacientes clinicamente estáveis: 40 mcg (2 jatos do aerossol dosimétrico), por via inalatória, 3-4 vezes/dia. A dose máxima não deve exceder 240 mcg/dia.</p> <p>Recomenda-se orientar o paciente quanto ao uso correto do dispositivo inalatório e sobre a possibilidade de contato das partículas com os olhos. Sinais e sintomas oculares sugestivos de glaucoma (dor ou desconforto, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com vermelhidão conjuntival) devem ser observados⁶³. Para nebulização devem ser utilizados de 0,25-0,5 mg (20 - 40 gotas) a cada 4-6 horas até melhora clínica. A solução para nebulização deve ser diluída em solução salina fisiológica até um volume final de 3-4 mL^{1,14,63}.</p> <p>Alívio de broncoespasmo agudo: Não é recomendado devido à demora no início da ação quando comparado a fenoterol e salbutamol.</p>
Broncodilatadores agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (salmeterol, formoterol)	<p>Salmeterol: 50 mcg, por via inalatória, 2 vezes/dia.</p> <p>Formoterol: 12 a 24 mcg, 2 vezes/dia.</p> <p>Tanto para formoterol quanto salmeterol. Os pacientes devem ser orientados a usar somente os inaladores específicos, a inalar uma cápsula por vez e a não usar mais de 2 vezes/dia, exceto quando houver recomendação médica, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada de 48 mcg/dia no caso do formoterol e 100 mcg/dia no caso do salmeterol^{64,65}.</p>
Associação de broncodilatadores agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação + broncodilatadores antagonistas muscarínicos de longa ação (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol ou brometo de tiotópio monoidratado + cloridrato de olodaterol)	<p>Umeclidínio + trifenatato de vilanterol Destinado somente para uso inalatório por via oral e tem como dose recomendada 62,5 mcg + 25 mcg, uma vez ao dia, sempre no mesmo horário. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, com insuficiência renal ou hepática leve a moderada⁶⁶.</p> <p>Brometo de tiotópio monoidratado + cloridrato de olodaterol Também administrado por meio de inalação oral, a dose recomendada é de dois acionamentos consecutivos (totalizando 5 mcg + 5 mcg) por meio do inalador específico, uma vez ao dia, sempre no mesmo horário⁶⁷.</p> <p>Pacientes idosos ou com insuficiência hepática leve a moderada podem utilizar o medicamento sem necessidade de ajuste de dose. Pacientes com insuficiência renal moderada a grave, embora possam utilizá-lo na dose recomendada, devem ser submetidos a monitoramento cuidadoso da função renal⁶⁷.</p>
Corticosteroides inalatórios e antimuscarínicos e broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de longa ação (terapia tripla)	<p>Na terapia tripla, a budesonida é usada uma vez ao dia em doses de 800 mcg/dia, podendo ser reduzida para 400 mcg/dia em pacientes com alto risco de</p>

Classe medicamentosa/ associação	Esquema recomendado
	<p>pneumonia; a beclometasona deve ser administrada duas vezes ao dia, na dose de 800 mcg/dia^{68,69}.</p> <p>Brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol 62,5 mcg + 25 mcg, uma vez ao dia + budesonida 400- 800 mcg uma vez ao dia ou beclometasona 400 mcg duas vezes ao dia^{68,69}.</p> <p>ou</p> <p>Brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol 5 mcg + 5 mcg/dia + budesonida 400- 800 mcg uma vez ao dia ou beclometasona 400 mcg duas vezes ao dia^{68,69}.</p>
<p>Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona) Corticosteroides sistêmicos</p>	<p>A dose de corticosteroide inalatório recomendada é de 800 mcg/dia de budesonida ou beclometasona^{70,71}. Há evidências de que uma dose menor de budesonida (400 mcg/dia) possa ser tão eficaz quanto a recomendada, a menos em terapia tripla, devendo ser considerada especialmente em pacientes com histórico ou outros fatores de risco de pneumonia. Não se recomenda o uso isolado de corticoide inalatório (como monoterapia) na DPOC⁶⁸.</p> <p>No caso de nebulímetros dosimetrados, a utilização deve ser feita com o auxílio de espaçadores ou aerocâmaras, com vistas a melhorar a coordenação entre o disparo e a inspiração, e aumentar a deposição nas vias aéreas inferiores.</p> <p>Em caso de dificuldade na execução da manobra inspiratória forçada e sustar a respiração pelo tempo recomendado (10 segundos), recomenda-se a inalação em volume corrente (sem esforço e sem pausa ao final da inspiração), executando-se 5 (cinco) inspirações/expirações após o disparo de cada jato.</p> <p>Dispositivos de pó seco têm mecanismo de disparo esforço-dependente, podendo não ter boa eficácia em casos de obstrução muito grave ($VEF_1 < 30-40\%$ e pico de fluxo inspiratório < 30 L/min). Nesses casos, dispositivos cuja administração independe de esforço, como aerossol associado a aerocâmara ou dispositivo de névoa suave (Respimat[®]) podem ser mais adequados. Recomenda-se lavar a boca (gargarejar e cuspir) após uso inalatório de corticosteroides.</p>

Classe medicamentosa/ associação	Esquema recomendado
não inalatórios (prednisona, prednisolona e hidrocortisona)	<p>Em exacerbações moderadas e graves: Corticosteroide sistêmico por 5 dias, preferencialmente por via oral. Em pacientes sem possibilidade de uso por via oral, pode ser utilizado corticosteroide por via intravenosa⁶¹.</p> <p>Corticosteroide oral: Prednisona ou prednisolona é de 40 mg/dia⁶¹.</p> <p>Corticosteroide intravenosa: Hidrocortisona por via intravenosa na dose de 200 mg a cada 6 horas, até ser possível a transição para a via oral⁶¹.</p> <p>Em caso de falha com esquema de 5 dias, verificada pela ausência de melhora de sintomas no quinto dia, especialmente em exacerbações graves, pode-se aumentar o tempo de uso para 10-14 dias⁶¹.</p> <p>Para pacientes que fizeram uso de corticoide sistêmico por mais de 3 semanas, deve ser feita a redução gradual lenta (5-10 mg a cada 5-7 dias), a fim de permitir a recuperação da função adrenal. O paciente deve ser orientado quanto a fazer uso do fármaco somente com prescrição, nas doses e nos tempos previstos^{1,14,61}.</p>

8.6. Vacinas

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

- vacina anti-influenza (anual): todos os pacientes com DPOC^{1,8}; e
- vacinas pneumocócicas 13 - conjugada e polivalente (23-valente): pacientes com DPOC sintomáticos e exacerbadores; pacientes de qualquer grupo de risco da doença com comorbidades associadas a maior risco de doença pneumocócica grave (diabetes mellitus, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, etc.). Aplicar as duas vacinas com intervalo de seis meses, iniciando pela 13 conjugada. Recomendado reforço em cinco anos ou, se iniciada após os 65 anos, em dose única^{1,8}.

8.7. Tempo de tratamento – critérios de interrupção

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

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. MONITORAMENTO

A oximetria ambulatorial domiciliar não invasiva em repouso deve ser solicitada e repetida periodicamente nos grupos de alto risco com $VEF_1 < 50\%$ (a cada 6-12 meses). Em caso de saturação periférica de oxigênio (SpO_2) igual ou inferior a 92%, no paciente clinicamente estável, deve-se solicitar gasometria arterial. Em pacientes com DPOC grave ou muito grave ($VEF_1 < 50\%$), ou com outros fatores de suspeita clínica (policitemia, etc.), deve ser avaliada a SpO_2 também no exercício (teste de caminhada). Em caso de confirmação da hipoxemia, o paciente deve ser encaminhado a serviço especializado em pneumologia¹.

Em todas as consultas devem ser reavaliados os sintomas e a frequência das exacerbações, a adesão e a tolerância ao tratamento. A falta de melhora na espirometria não exclui o benefício clínico, devendo esse ser analisado por meio de parâmetros clínicos como capacidade funcional (conforme questionário mMRC), frequência e gravidade de exacerbações, uso de corticosteroides sistêmicos, e visitas a emergências/hospitalizações¹.

9.1. Efeitos adversos e contraindicações

Broncodilatadores agonistas beta-2 adrenérgicos de ação curta e longa (salbutamol, fenoterol, salmeterol, formoterol)

Estão contraindicados em caso de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, miocardiopatia hipertrófica, taquiarritmias, hipopotassemia e crise tireotóxica⁷².

Os efeitos adversos mais comuns (>10%) com fenoterol e salbutamol são tremores, cefaleia e taquicardia; palpitações, câimbras, irritação na boca e garganta ocorrem em 1-10% dos casos. Pode haver piora transitória da oxigenação arterial em exacerbações moderadas ou graves. Raramente

(0,1%) ocorre hipopotassemia; muito raramente (<0,1%) podem ocorrer arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade⁷².

Os efeitos adversos mais comuns do uso do salmeterol (entre 1%-10% dos casos) são tremor e cefaleia, palpitações e câimbras; faringite, *rash* cutâneo e taquicardia ocorrem em 1-10%. Raramente ocorrem reações anafiláticas, hiperglicemia, artralguas e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal. O tremor e a cefaleia tendem a ser transitórios e a melhorar com a continuidade do tratamento⁶⁴.

Os efeitos adversos mais comuns do uso do formoterol (entre 1%-10% dos casos) são tremor e cefaleia, palpitações e câimbras; os incomuns, broncoespasmo, irritação na garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar e distúrbios psiquiátricos. Raramente ocorrem reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, artralguas e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles⁶⁵.

A hipopotassemia pode ocorrer após a administração de 24 mcg de formoterol, mas não é esperada nas dosagens de 12 mcg e de até 50 mcg de salmeterol; existe risco de agravamento por terapêuticas concomitantes, como corticosteroides e diuréticos. Broncodilatadores agonistas adrenérgicos usados concomitantemente devem ser administrados com cautela devido à potencialização do efeito^{64,65}.

Em pacientes com DPOC com histórico de arritmias cardíacas e hipoxemia (PaO_2 inferior a 60 mmHg), o uso de agonistas beta-2 deve ser cauteloso, recomendando-se a monitorização com exame clínico e eletrocardiografia⁷².

O salmeterol na dose de 100 mcg ao dia parece ser igualmente seguro em relação à dose 50 mcg ao dia, mas não apresenta vantagens em termos de melhora da função pulmonar, de forma que a dose maior não é recomendada.

Estes medicamentos devem ser administrados com cautela nas seguintes situações: estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca descompensada, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT, hipertireoidismo e diabetes mellitus⁷².



Broncodilatadores antimuscarínicos de ação curta (brometo de ipratrópio)

Contraindicações: hipersensibilidade a ipratrópio, atropina ou derivados; hipersensibilidade a lecitina de soja e correlatos, como soja e amendoim (observar a composição para identificar a presença de lecitina)⁶³.

Os efeitos adversos mais comuns (1%-10%) são tosse, palpitação, tontura, erupção cutânea, náusea, xerostomia, faringite, retenção urinária (principalmente em indivíduos com aumento da próstata). Taquicardia supraventricular e aumento da pressão intraocular ocorrem em 0,1%-1% dos casos⁶³.

Associação de broncodilatadores antagonistas muscarínicos de longa ação + agonistas beta2-adrenérgicos de longa ação (brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol ou brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol)

Contraindicações: brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol – pacientes com alergia grave à proteína do leite ou com hipersensibilidade ao umeclidínio, vilanterol ou qualquer componente da fórmula; brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol – tratamento de asma e em pacientes com hipersensibilidade a tiotrópio, olodaterol, a qualquer componente da fórmula ou, ainda, à atropina e seus derivados (ex. ipratrópio)⁶⁶.

Os efeitos adversos mais comuns (1% a 10%) da associação brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol incluem infecção do trato urinário, sinusite, nasofaringite, faringite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, dor orofaríngea, dor torácica, constipação e boca seca. Reações incomuns (0,1% a 1%) incluem fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia, reações de hipersensibilidade (*rash*), ansiedade, tremor, disgeusia, palpitações e espasmos musculares. Reações raras (0,01% a 0,1%) incluem anafilaxia, angioedema, urticária, visão turva, glaucoma, pressão intraocular aumentada, broncoespasmo paradoxal, retenção urinária, disúria e disfonia⁶⁶.

A associação brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol tem como efeitos adversos incomuns (0,1% a 1%) boca seca, geralmente leve, tontura, taquicardia, tosse e disfonia. Reações raras (0,01% a 0,1%) incluem broncoespasmo, hipertensão, palpitações, fibrilação atrial, insônia, constipação, estomatite, *rash*, inchaço das articulações, visão turva, taquicardia supraventricular, epistaxe, laringite, faringite, gengivite, candidíase orofaríngea, edema angioneurótico, urticária, hipersensibilidade (incluindo reações imediatas), prurido, dor nas costas, artralgia, retenção urinária

(normalmente em homens com fatores predisponentes), disúria e infecção do trato urinário. Deve-se considerar que podem ocorrer ainda efeitos indesejáveis relacionados ao uso de agonistas beta-adrenérgicos como: arritmia, isquemia do miocárdio, angina *pectoris*, hipotensão, tremor, dor de cabeça, nervosismo, náuseas, espasmos musculares, fadiga, mal-estar, hipocalcemia, hiperglicemia e acidose metabólica⁶⁷.

Corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida)

Contraindicações: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, tuberculose ou doença fúngica pulmonar ativas sem tratamento específico concomitante ou sequela extensa de tuberculose pulmonar sem história de tratamento tuberculostático^{70,71}.

Os efeitos adversos locais dos corticosteroides inalatórios são dose-dependentes e incluem candidíase oral, disfonia, tosse e irritação na garganta. A melhora pode ser observada com a redução de dose, com medidas que reduzem a deposição do medicamento na orofaringe, como a adoção de espaçadores no caso de aerossol, a realização de gargarejos após a inalação e, em alguns casos, a troca do dispositivo inalatório^{70,71}.

O risco de efeitos adversos sistêmicos aumenta com a dose e o tempo de uso. Os efeitos adversos sistêmicos mais comuns são supressão do eixo hipófise-suprarrenal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne e catarata. Também foram relatados hipertensão arterial sistêmica e retardo de crescimento em crianças^{70,71}.

Utilizando doses de beclometasona ou budesonida inferiores a 800 mcg/dia não há alteração significativa no nível de cortisol plasmático matinal ou na excreção urinária de cortisol livre. Entretanto, doses elevadas de corticosteroides inalatórios estão associadas a aumento do risco de pneumonia. Assim como o uso crônico de doses superiores ao equivalente a 1.000-1.500 mcg/dia de budesonida pode estar associado ao aumento do risco para osteoporose e fraturas, não sendo recomendado o uso crônico nessas doses^{1,73}.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Estão contraindicados em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula, varicela e ceratite herpética.

Os efeitos adversos mais comuns são hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangiectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular e tuberculose. A suspensão abrupta do tratamento com doses de até 40 mg/dia por até 3 semanas tem um baixo risco de insuficiência adrenal, todavia pacientes que realizaram tratamento mais demorados ou ciclos repetidos do uso de corticosteroides devem ser avaliados adequadamente quanto ao esquema de suspensão.

Indivíduos submetidos a tratamento prolongado (mais de 3 semanas) com doses superiores a 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente, devem receber dose de estresse de corticosteroides durante episódios agudos da doença ou durante trauma grave. A insuficiência adrenal pode persistir por mais de um ano após a descontinuação do tratamento crônico com esteroides. Pacientes em uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose (ver protocolo específico vigente do Ministério da Saúde⁷⁴).

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

9.2. Interações medicamentosas (ver item 8.4)

Broncodilatadores agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação e longa ação (salbutamol, fenoterol, formoterol, salmeterol)

Devido ao risco de antagonismo, deve-se evitar o uso concomitante com betabloqueadores não seletivos, como o propranolol, inclusive na forma de colírios. Em pacientes usuários de quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores da monoamino-oxidase e antidepressivos tricíclicos ou quaisquer outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT, a administração desses fármacos deve ser realizada com cautela. Outros simpaticomiméticos podem provocar aumento de efeitos adversos.

A hipopotassemia pode ser potencializada por diuréticos, esteroides e xantinas, aumentando o risco de intoxicação digitalica em pacientes que utilizam essas associações medicamentosas.

Antimuscarínicos (ipratrópio)

Potencialização dos efeitos e toxicidade pode ocorrer com o uso concomitante de outros medicamentos com propriedades anticolinérgicas, entretanto se trata de um evento de baixa probabilidade devido à reduzida absorção sistêmica desses agentes.

O uso destes medicamentos deve ser realizado com cautela em pacientes idosos e/ou com queixas de prostatismo, devido ao risco de retenção urinária.

Embora a administração em cápsulas inalatórias minimize o risco de exposição ocular, o uso de broncodilatadores antimuscarínicos de longa ação ou de ipratrópio, exige cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Estes devem ser orientados a suspender o uso imediatamente e procurar atendimento em caso de surgimento de algum dos seguintes sintomas: dor nos olhos ou desconforto, visão temporariamente embaçada, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Fenobarbital, fenitoína e rifampicina diminuem a eficácia dos corticosteroides. Ao mesmo tempo, estes últimos podem reduzir a eficácia de vacinas, antagonizar o efeito de anti-hipertensivos e diuréticos e aumentar o efeito de medicamentos hipopotassemiantes da acetazolamida, diuréticos de alça e tiazídicos. Podem ainda aumentar a depuração renal de salicilatos e reduzir a absorção de cálcio. O consumo de álcool e cafeína piora a irritação gástrica. Assim como o consumo de erva de São João pode diminuir o nível sérico de corticosteroides.

10. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes a partir do estágio III (ver Quadro 2) devem ser acompanhados por pneumologista em serviço especializado.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD. 2020.
2. Jardim J, Camelier A, Rosa F, Perez-Padilla R, Hallal F, Victora C, et al. A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169.
3. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil . Vol. 21, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2005. p. 1565–73.
4. Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis . Vol. 25, *Ciência & Saúde Coletiva* . scielo ; 2020. p. 4547–57.
5. Brasil. Estimativas de mortalidade: método Global Burden Disease/Brasil, 2017. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018.
6. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2018 Sep 1;392(10149):760–75. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31221-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31221-2)
7. Rabahi M. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. *Pulmão RJ* [Internet]. 2013;22(2):4–8.
8. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2013/n_02/02.pdf
8. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG115) [Internet]. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. 2019 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245>
9. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2004;30(5):1–52. Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_124_40_DPOC_COMPLETO_FINALImpresso.pdf
10. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca . Vol. 33, *Jornal Brasileiro de Pneumologia* . scielo ; 2007. p. 397–406.
11. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2008 Dec;34(12):1008–18.
12. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):648–54.
13. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Sep;9(9):CD007851.
14. 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 Dec;8(1):54–69.
15. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8).

16. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012 Apr;6(2):67–78.
17. 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 Sep;34(3):634–40.
18. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183–218.
19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA No 10, DE 16 DE ABRIL DE 2020 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo. *Diário Oficial da União*; 2020.
20. Moore E, Palmer T, Newson R, Majeed A, Quint JK, Soljak MA. Pulmonary Rehabilitation as a Mechanism to Reduce Hospitalizations for Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Oct;150(4):837–59.
21. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2).
22. 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 Mar;18(3):213–21.
23. Benzo R, Farrell MH, Chang C-CH, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J, et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug;180(3):239–46.
24. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11–8.
25. Ninane V, Corhay J-L, Germonpré P, Janssens W, Joos GF, Liistro G, et al. Inhaled treatment of COPD: a Delphi consensus statement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:793–801.
26. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Mar;(3):CD010844.
27. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2006 Jul;2006(3):CD006101.
28. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J*. 2017 Feb;49(2).
29. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Nov;2013(11):CD003794.
30. 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(3):261–6.
31. Ram FSF. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Mar;12(2):132–9.
32. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 May;5(5):CD001287.
33. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JADJ, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Aug;365(8):689–98.
34. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1362.e1-6.
35. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov;180(10):948–55.

36. Tricco AC, Strifler L, Veroniki A-A, Yazdi F, Khan PA, Scott A, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Oct;5(10):e009183.
37. Petite SE. Role of Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting $\beta(2)$ -Agonist Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Pharmacother*. 2017 Aug;51(8):696–705.
38. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Feb;2(2):CD012066.
39. Calzetta L, Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M, Matera MG. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev an Off J Eur Respir Soc*. 2017 Jan;26(143).
40. Calverley P, Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology*. 2016 May;21(4):581–9.
41. Kardos P, Worsley S, Singh D, Román-Rodríguez M, Newby DE, Müllerová H. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2885–95.
42. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:907–22.
43. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):15–25.
44. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Sep;(9):CD009552.
45. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016 May;149(5):1181–96.
46. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório no 585 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2020.
47. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA SCTIE/MS No 66, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2020. Torna pública a decisão de incorporar o brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol, conforme Prot. Diário Oficial da União. 2020.
48. Grant AC, Walker R, Hamilton M, Garrill K. The ELLIPTA® Dry Powder Inhaler: Design, Functionality, In Vitro Dosing Performance and Critical Task Compliance by Patients and Caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015 Dec;28(6):474–85.
49. Prime D, de Backer W, Hamilton M, Cahn A, Preece A, Kelleher D, et al. Effect of Disease Severity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Inhaler-Specific Inhalation Profiles Through the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015 Dec;28(6):486–97.
50. Baloira A, Abad A, Fuster A, García Rivero JL, García-Sidro P, Márquez-Martín E, et al. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1021–33.
51. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jul;(7):CD002991.
52. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2009 Aug;374(9691):712–9.
53. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):118–25.

54. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JEA, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest*. 2016 Aug;150(2):320–8.
55. 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 Nov;300(20):2407–16.
56. Ma Z, Zhang W. Short-term versus longer duration of glucocorticoid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Oct;40:84–90.
57. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Sep;(9):CD001288.
58. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2005 Oct;2005(4):CD001744.
59. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT, et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint recommendations of Indian Chest Society and National College of Chest Physicians (India). *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56 Spec No:5–54.
60. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun;309(21):2223–31.
61. Aerolin® sulfato de salbutamol [bula de medicamento]. Burgos: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2021.
62. ATROVENT® (brometo de ipratrópio) [bula de medicamento]. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. 2019.
63. Serevent® Diskus® (xinafoato de salmeterol) [bula de medicamento]. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2013.
64. FLUIR® (fumarato de formoterol di-hidratado) [bula de medicamento]. Anápolis: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. 2021.
65. Anoro® Ellipta® (brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol) [bula de medicamento]. Hertfordshire: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2021.
66. SPIOLTO® (brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol) [bula de medicamento]. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. 2019.
67. Clenil® (dipropionato de beclometasona) [bula de medicamento]. Parma: Chiesi Farmacêutica Ltda. 2019.
68. BUSONID® (budesonida) [bula de medicamento]. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 2019.
69. Berotec® (bromidrato de fenoterol) [bula de medicamento]. São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. 2019.
70. 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 Aug;66(8):699–708.
71. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014. [Internet]. Diário Oficial da União. 2014 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>

ANEXO I - ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA - *MEDICAL RESEARCH COUNCIL***(mMRC)¹¹**

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 à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, precisa parar para respirar.
Grau IV	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, precisa parar para respirar.
Grau V	Falta de ar impede que saia de sua casa; tem falta de ar quando troca de roupa.

ANEXO II - TESTE DE AVALIAÇÃO DA DPOC (COPD ASSESMENT TEST – CAT)¹²

Nome:

Exemplo:

Estou muito feliz

0	1	2	3	4	5

Estou muito triste

Eu nunca tenho tosse

0	1	2	3	4	5

Tenho tosse o tempo todo

Pontuação

Não tenho nenhum
catarro (secreção) no
peito

0	1	2	3	4	5

O meu peito está cheio de
catarro (secreção)

Não sinto nenhuma
pressão no peito

0	1	2	3	4	5

Sinto uma grande pressão
no peito

Não sinto falta de ar
quando subo uma ladeira
ou um andar de escada

0	1	2	3	4	5

Sinto bastante falta de ar
quando subo uma ladeira
ou um andar de escada

Não sinto nenhuma
limitação nas minhas
atividades em casa

0	1	2	3	4	5

Sinto-me muito limitado
nas minhas atividades em
casa

Sinto-me confiante para
sair de casa, apesar da
minha doença pulmonar

0	1	2	3	4	5

Não me sinto nada
confiante para sair de
casa, por causa da minha
doença pulmonar

Durmo profundamente

0	1	2	3	4	5

Não durmo
profundamente devido à
minha doença pulmonar

Tenho muita energia
(disposição)

0	1	2	3	4	5

Não tenho nenhuma
energia (disposição)

Pontuação total: _____

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. Que cigarro do dia 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

ANEXO IV - ESTÁGIOS DE MOTIVAÇÃO PARA A CESSAÇÃO DO TABAGISMO (PROCHASKA E DI CLEMENTE)¹⁹

- Pré-contemplação: estágio em que não há intenção de mudança nem mesmo uma crítica a respeito do conflito envolvendo o comportamento-problema.
- Contemplação: estágio que se caracteriza pela conscientização de que existe um problema, no entanto há uma ambivalência quanto à perspectiva de mudança.
- Ação: estágio em que o paciente escolhe uma estratégia para a realização desta mudança e toma uma atitude neste sentido.
- Manutenção: estágio em que se trabalham a prevenção à recaída e a consolidação dos ganhos obtidos durante o estágio Ação.

APÊNDICE I - CRITÉRIOS PARA HOSPITALIZAÇÃO POR EXACERBAÇÕES AGUDAS¹

- 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 autocuidado ou falta de condições no domicílio;
- Incerteza diagnóstica; e
- Comorbidades clinicamente significativas, como pneumonia, cardiopatia, diabetes mellitus ou insuficiência renal.

APÊNDICE II - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BECLOMETASONA, BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL, SALBUTAMOL,
SALMETEROL, IPRATRÓPIO, PREDNISONA, PREDNISOLONA, HIDROCORTISONA, BROMETO DE UMECLIDÍNIO +
TRIFENATATO DE VILANTEROL E BROMETO DE TIOTÓPIO MONOIDRATADO + CLORIDRATO DE OLODATEROL

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, ipratrópio, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol e brometo de tiotópio monoidratado + cloridrato de olodaterol, indicados para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

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

- diminuição das internações hospitalares;
- diminuição das faltas ao 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:

- 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, reações alérgicas 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, 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 das 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 prednisona, prednisolona, hidrocortisona:** retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, 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;
- **efeitos adversos do brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol:** dor ao urinar e aumento da frequência urinária, dor de garganta com ou sem coriza, sinusite, tosse, dor e irritação na parte de trás da boca e da garganta, prisão de ventre, boca seca, infecção de vias aéreas superiores, dor no peito, batimento cardíaco irregular ou acelerado, palpitações, ansiedade, tremor, alterações no paladar, espasmos musculares, *rash*;
- **efeitos adversos do tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol:** boca seca, tontura, batimento cardíaco acelerado, tosse, disfonia, dor nas costas, arritmia, isquemia do miocárdio, dor no peito, hipotensão, tremor, dor de cabeça, nervosismo, enjoo, espasmos musculares, cansaço, mal-estar, hipocalcemia (redução de potássio no sangue), hiperglicemia (aumento na concentração de açúcar no sangue), acidose metabólica (pH ácido no sangue).
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo 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

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- () beclometasona
- () budesonida
- () fenoterol
- () formoterol
- () salbutamol
- () salmeterol
- () prednisona
- () prednisolona
- () hidrocortisona
- () brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol
- () brometo de tiotópio monoidratado + cloridrato de olodaterol

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: _____			

1. ESCOPO E FINALIDADE DA DIRETRIZ

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) foi iniciada com reunião presencial para delimitação do escopo e com o objetivo da sua atualização, em 2016. Anteriormente à reunião, foram levantadas informações para planejamento da dinâmica.

Assim, foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) vigente para identificação das tecnologias disponíveis e aquelas demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, conforme Portaria SAS/MS Nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 10 de junho de 2014;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, hidrocortisona e ipratrópio;
- Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na Conitec;
- Na enquete realizada pelo MS foram levantadas as principalmente seguintes questões:
 - Inclusão de broncodilatador antimuscarínico: foi elaborado parecer técnico científico (PTC) para incorporação de um dos representantes da classe;
 - Facilitar acesso a oxigenoterapia: procedimento já indicado no Protocolo. Questões de acesso devem ser consideradas pelas políticas públicas do Ministério da Saúde.

Na reunião presencial, participaram especialistas pneumologistas e metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Após a apresentação das informações levantadas previamente, houve discussão dos pontos do PCDT e verificada necessidade de atualização. Os consultores especialistas indicaram a necessidade de avaliar a inclusão de uma alternativa de broncodilatador antimuscarínico de longa ação (tiotrópio, glicopirrônio ou umeclidínio).

2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Pendente

Consulta Pública

Pendente

3. BUSCA DA EVIDÊNCIA E RECOMENDAÇÕES

Com o intuito de avaliar a evidência disponível para as tecnologias levantadas em reunião de escopo (umeclidínio, glicopirrônio e tiotrópio), foi construída uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, com base nos componentes identificados no **Quadro B**.

Quadro B. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

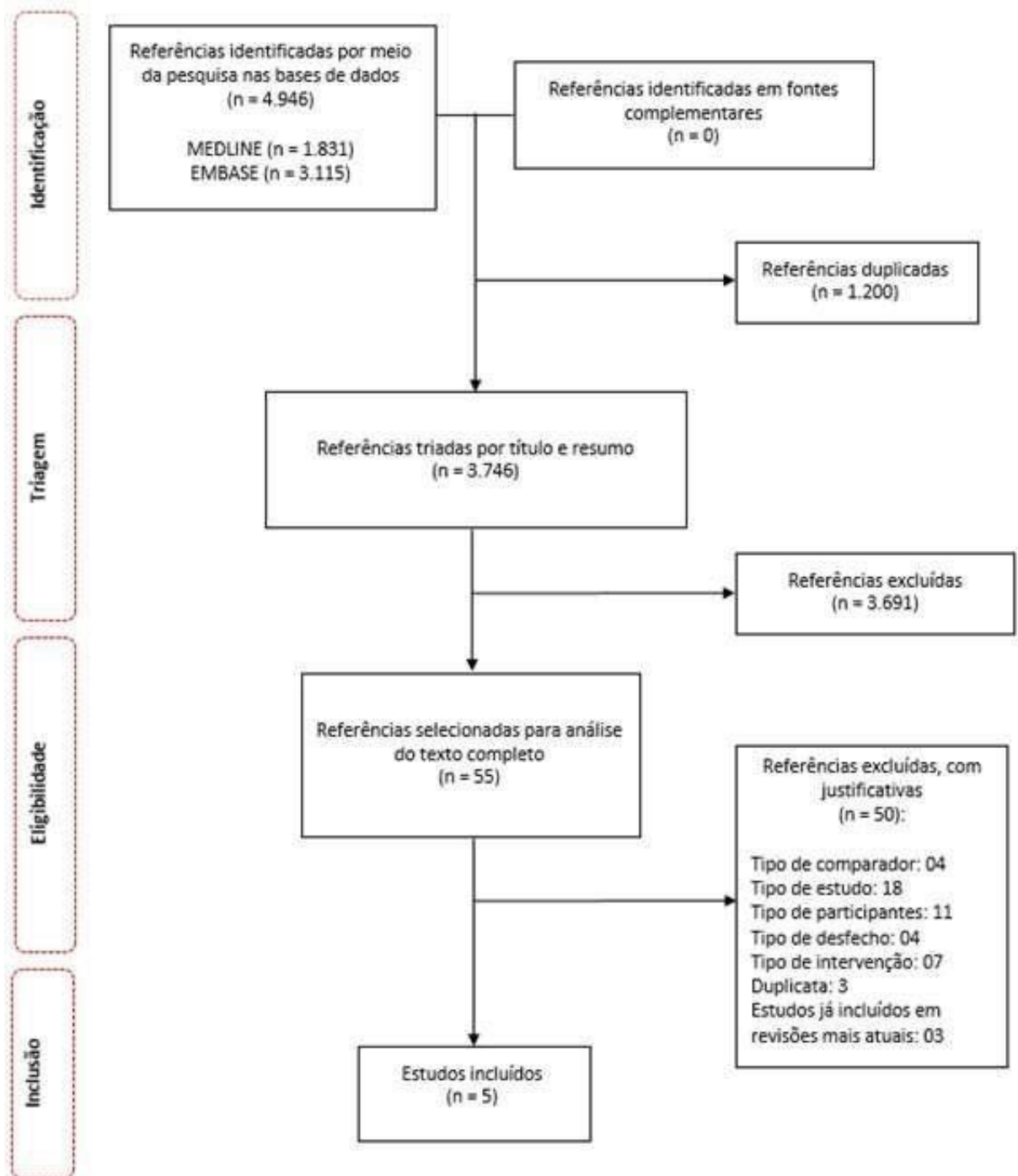
População	Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com sintomas persistentes (doença moderada a grave).
Intervenção (tecnologia)	Broncodilatador LAMA (glicopirrônio, tiotrópio, umeclidínio) + broncodilatadores disponíveis no SUS LABA (salmeterol e formoterol) de forma isolada OU as formulações em dose fixa brometo de umeclidínio e trifenatato de vilanterol (Anoro®); brometo de tiotrópio monoidratado e cloridrato de olodaterol (Spiolto®); brometo de glicopirrônio, maleato de indacaterol (Ultibro®).
Comparação	1) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) para população de pacientes com DPOC com sintomas persistentes pouco exacerbadores (previamente classificados como estágio II no PCDT do Ministério da Saúde). 2) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) associado a corticosteroide inalatório (budesonida, beclometasona) para população de pacientes com VEF1 inferior a 50%, sintomáticos e exacerbadores (estágios III e IV). 3) Placebo 4) Doses fixas combinadas umas contra as outras.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: Frequência de exacerbações que necessitem visitas a serviços de saúde (crítico)

	Intensidade de dispneia (crítico) Frequência de exacerbações que necessitem corticoterapia (importante) Qualidade de vida (importante) Outras de importância clínica que eventualmente apareçam <u>Segurança:</u> Morte (Crítico) Efeitos adversos graves (crítico) Abandono do tratamento por efeitos adversos (crítico)
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: O uso de broncodilatadores LAMA + LABA é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed e Embase, foram recuperados um total de 4.946 referências (1.831 no Medline, 3.115 no Embase). Esses estudos foram triados com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos do tipo revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados comparando os broncodilatadores LAMA (glicopirrônio, tiotrópio, umeclidínio) + broncodilatadores LABA disponíveis no SUS versus broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) isolado ou associado a corticosteroide inalatório (budesonida, beclometasona) ou placebo ou doses fixas combinadas umas contra as outras para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com sintomas persistentes (doença moderada a grave) e exacerbações (exacerbações/12 meses). Apesar dos critérios de exclusão, os estudos incluídos avaliaram, num único grupo, a combinação LAMA/LABA, independentemente de ser dose fixa combinada ou as apresentações de LAMA com os LABA já disponíveis no SUS. Inclusive, ressalta-se a constatação, por parte destes estudos, de um efeito de classe. Dessa forma, das 4.946 referências recuperadas, 1.200 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 3.746 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 55 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 50 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. As justificativas detalhadas para exclusão dos estudos após leitura completa podem ser vistas no **Quadro C**. Cinco estudos foram incluídos, sendo todos revisões sistemáticas (RS) (**Figura A**).

Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos.



Quadro C. Relação de estudos excluídos, com justificativa.

Estudo	Motivo de exclusão
Aziz et al., 2018a	Duplicata
Aziz et al., 2018b	Tipo de população: participantes com DPOC estável

Estudo	Motivo de exclusão
Buhl et al., 2015	Tipo de estudo: Estudo já incluído na revisão sistemática de OBA et al., 2018
Calzetta et al., 2019	Tipo de intervenção: LAMA/ LABA/ICS
Cazzola et al., 2017	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Cazzola et al., 2018	Tipo de participante: Não limita os participantes a DPOC moderada a grave
Compton et al., 2017	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Cope et al., 2013	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Dahl et al., 2013	Tipo de desfecho: avalia sinais vitais, eletrocardiograma, avaliação laboratorial
Dong et al., 2012	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Ferguson et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Gaebel et al., 2011	Tipo de comparador: Não compara LABA
Gebner et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Gesnner et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Horita et al., 2017	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Horita et al., 2015	Tipo de participantes: pacientes não têm DPOC moderada a grave
Huisman et al., 2016	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Ismaila et al., 2016	Tipo de estudo: Poster de congresso
Kew et al., 2014	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Kliber et al., 2010	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Korn et al., 2011	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Labor et al., 2018	Tipo de participante: Não limita os participantes a DPOC moderada a grave
Lai et al., 2019	Tipo de intervenção: avalia terapia tripla
Li et al., 2019	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Lipari et al., 2019	Estudo não encontrado
Lopez-Campos et al., 2017	Tipo de população: Não limita os participantes a DPOC moderada a grave
Marco et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Miravittles et al., 2017	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Oba et al. 2015a	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Oba et al., 2015b	Duplicata

Estudo	Motivo de exclusão
Puhan et al., 2009	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Rodrigo et al., 2017	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Rogliani et al., 2018a	Tipo de estudo: Revisão sistemática sem meta-análise
Rogliani et al., 2018b	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Said et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Schlueter et al., 2016	Estudos já incluídos em revisões mais atuais
Siddiqui et al., 2018	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Tan et al., 2016	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Vestbo et al., 2017	Tipo de participantes: pacientes com apenas 1 exacerbação no último ano.
Villalobos et al., 2016	Tipo de estudo: Pôster de congresso
Wang et al., 2016	Estudos já incluídos em revisões mais atuais
Welte et al., 2013	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Wilt et al., 2007	Tipo de participantes: população com DPOC estável
Wu et al., 2019	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Yeong et al., 2018	Tipo de comparador: Não compara a associação LAMA +LABA
Zayed et al., 2019	Tipo de intervenção: LAMA/ LABA/ICS
Zheng et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Zheng et al., 2017	Tipo de estudo: Resumo de congresso
Zheng et al., 2018a	Duplicata
Zheng et al., 2018b	Tipo de participantes: população com DPOC estável

3.1. Resultados dos estudos incluídos

3.1.1. Desfechos de eficácia

Exacerbações

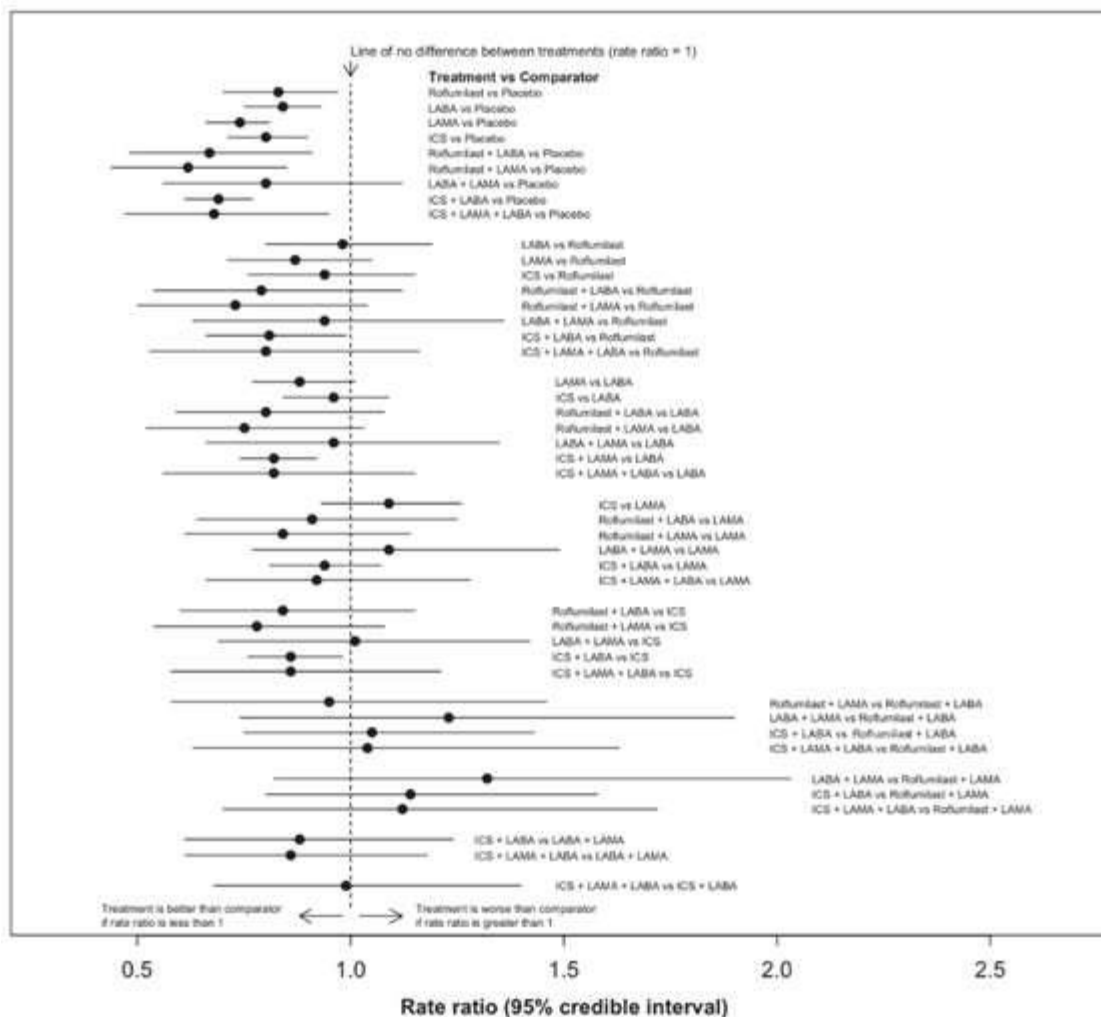
Quadro D. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de exacerbações moderada a grave⁷⁵.

Moderate to severe exacerbations, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) HR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.86 (0.65 to 1.14)	0.84 (0.68 to 1.06)	0.87 (0.75 to 1.01)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.93 (0.66 to 1.30)	0.94 (0.78 to 1.14)	0.90 (0.76 to 1.06)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	0.77 (0.62 to 0.97)	0.77 (0.62 to 0.96)	0.78 (0.67 to 0.90)
LABA/ICS vs LAMA	Low	0.63 (0.24 to 1.66)	0.63 (0.24 to 1.66)	1.03 (0.91 to 1.17)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.83 (0.70 to 0.98)	0.85 (0.76 to 0.95)	0.89 (0.84 to 0.96)
LAMA vs LABA	Moderate	0.92 (0.79 to 1.07)	0.92 (0.79 to 1.07)	0.87 (0.78 to 0.97)

QUADRO E: Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de exacerbações graves⁷⁵.

Severe exacerbations, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) HR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.66 (0.27 to 1.63)	0.62 (0.33 to 1.19)	0.71 (0.47 to 1.08)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	0.99 (0.57 to 1.72)	1.01 (0.65 to 1.55)	0.90 (0.6 to 1.31)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	0.78 (0.55 to 1.12)	0.78 (0.55 to 1.11)	0.72 (0.48 to 1.02)
LABA/ICS vs LAMA	Low	3.05 (0.32 to 29.47)	3.05 (0.32 to 29.47)	1.25 (0.86 to 1.85)
LABA/ICS vs LABA	High	1.06 (0.90 to 1.24)	1.06 (0.90 to 1.24)	1.01 (0.72 to 1.28)
LAMA vs LABA	Low	0.64 (0.36 to 1.13)	0.65 (0.41 to 1.03)	0.80 (0.56 to 1.05)

FIGURA B. Comparações dos 10 tratamentos diferentes para o manejo da DPOC⁷⁶.



Abreviações: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ICS, corticosteróides inalados; LABA, beta-agonistas de ação prolongada; LAMA, drogas antimuscarínicas de ação prolongada; MTC, comparação de tratamento misto.

QUADRO F. Probabilidade de cada um dos tratamentos para DPOC ser o melhor, obtido por MTC⁷⁶.

Treatment	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Placebo	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.012	0.113	0.875
Roflumilast	0.001	0.004	0.010	0.026	0.052	0.103	0.168	0.238	0.372	0.027
LABA	0.000	0.000	0.002	0.008	0.040	0.117	0.259	0.354	0.218	0.001
LAMA	0.001	0.026	0.110	0.272	0.332	0.199	0.048	0.010	0.002	0.000
ICS	0.001	0.004	0.019	0.060	0.139	0.246	0.308	0.165	0.059	0.000
Roflumilast + LABA	0.244	0.231	0.155	0.114	0.082	0.069	0.042	0.032	0.024	0.007
Roflumilast + LAMA	0.453	0.224	0.130	0.071	0.045	0.032	0.018	0.015	0.010	0.002
LABA + LABA	0.025	0.066	0.096	0.096	0.104	0.129	0.102	0.124	0.178	0.081
ICS + LABA	0.056	0.218	0.322	0.238	0.121	0.041	0.004	0.000	0.000	0.000
ICS + LAMA + LABA	0.219	0.226	0.157	0.115	0.086	0.065	0.049	0.050	0.026	0.008

Note: P1–P10 refers to probability that each is 1st, 2nd, ..., k best.

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta agonists; LAMA, long-acting antimuscarinic drugs; MTC, mixed-treatment comparison.

FIGURA C. Exacerbação - valores SUCRA de cada tratamento³⁷.

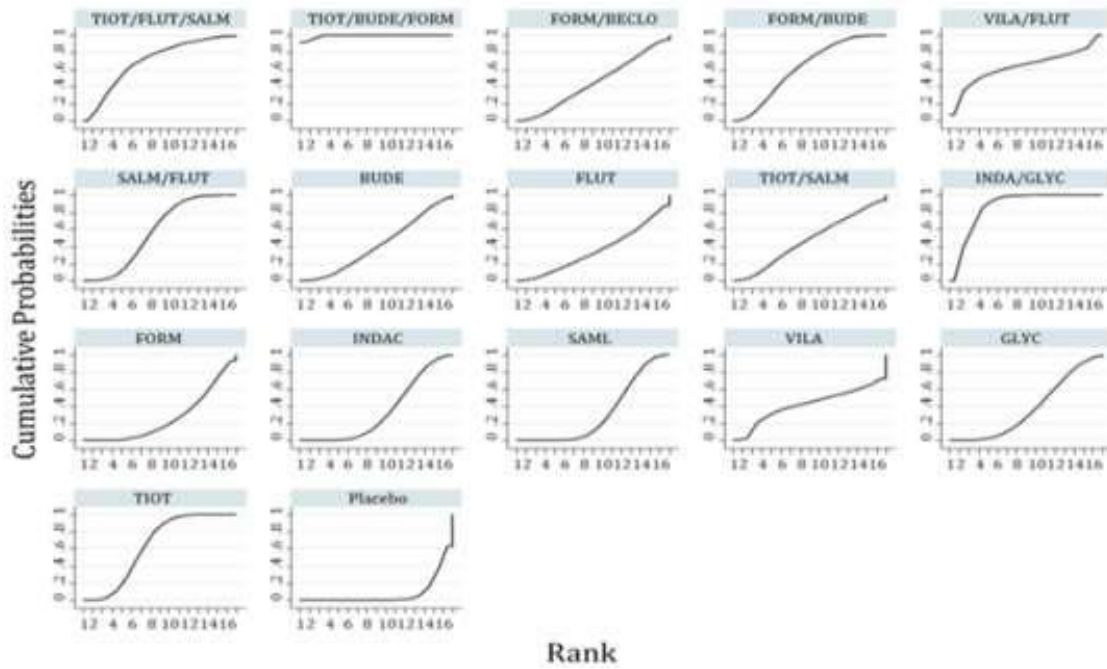
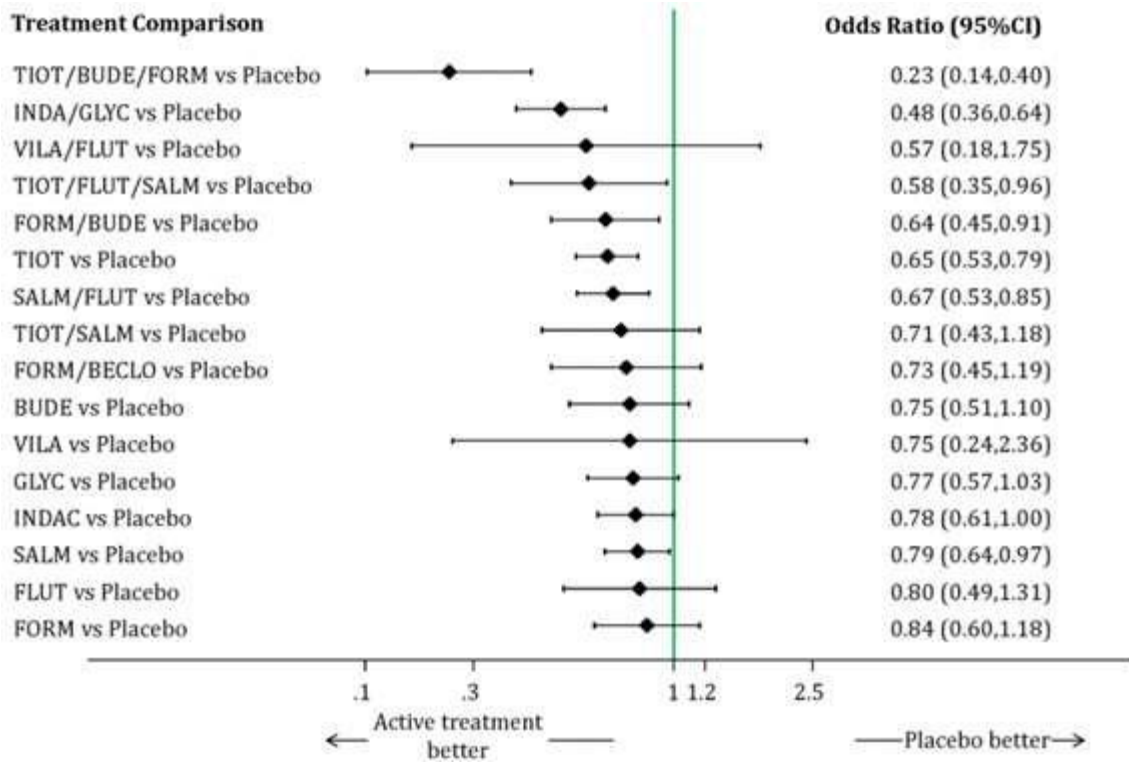
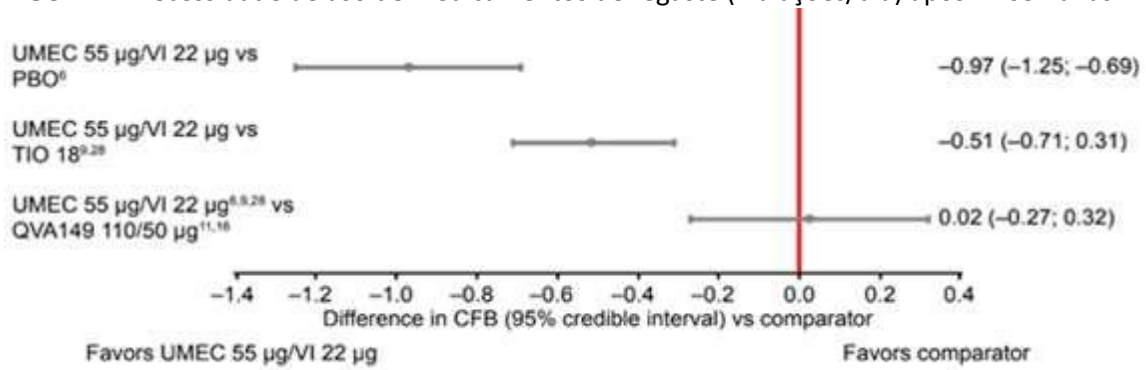


FIGURA D. Exacerbações moderadas a graves para pacientes que sofreram uma exacerbação no ano anterior. Resultados da meta-análise em rede para tratamentos comparados ao placebo³⁷.



Necessidade de uso de medicamento de resgate

FIGURA E. Necessidade de uso de medicamentos de resgate (inalações/dia) após 24 semanas⁷⁷.



Intensidade de dispneia

FIGURA F. Escore médio de TDI após 24 semanas⁷⁷.

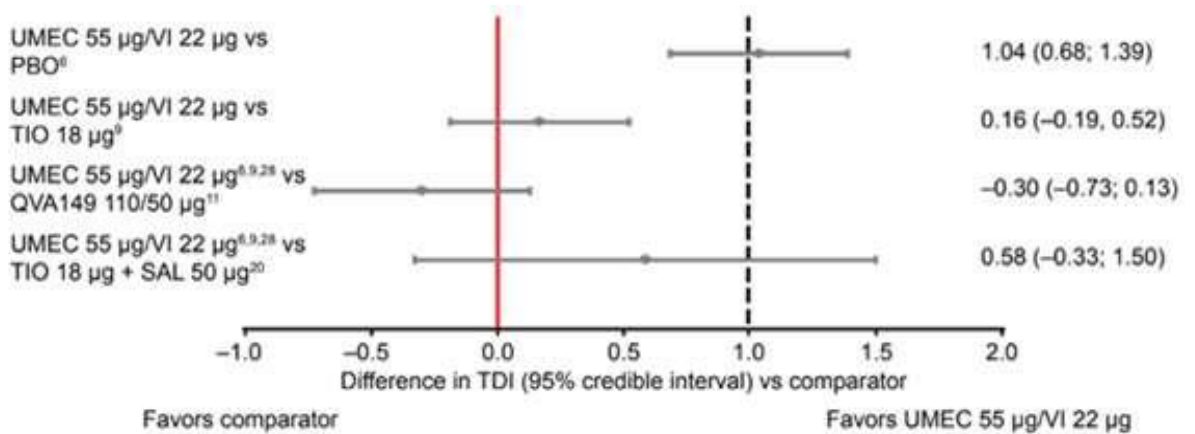
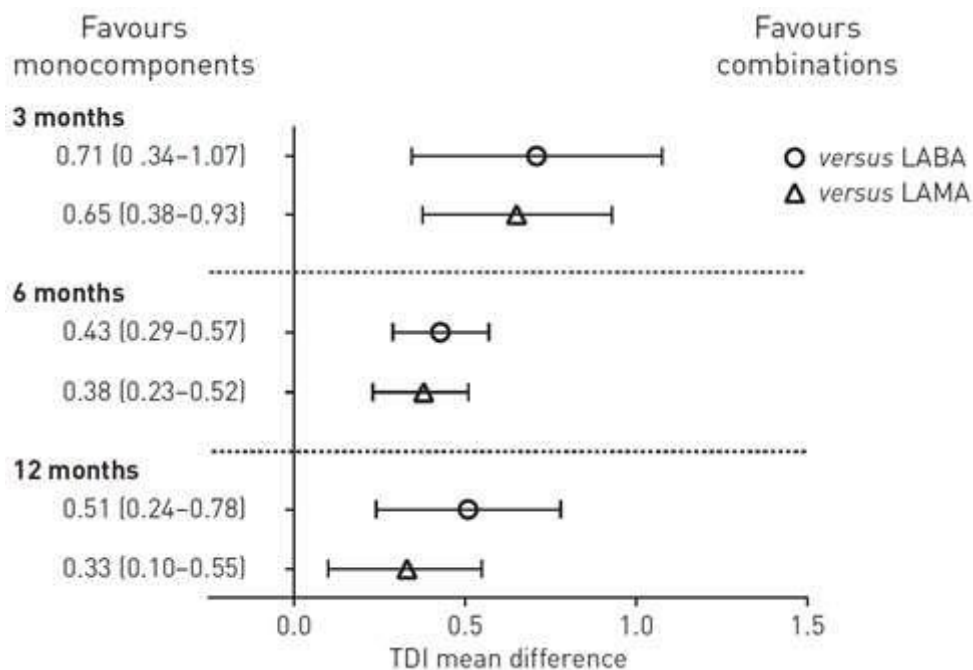


FIGURA G. Meta-análise do impacto das combinações de doses fixas de $\beta 2$ -agonista de ação prolongada (LABA)/Antagonista Muscarínico de Ação Prolongada (LAMA) nas alterações no volume expiratório forçado mínimo em 1 s (FEV1) aos 3, 6 e 12 meses⁴⁰.



QUADRO G. Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de TDI⁴⁰.

	Probability of being the best therapy	SUCRA value
TDI		
3 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	37.5
LAMA	0	12.5
6 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	14
LAMA	0	36
12 months		
LABA/LAMA	98	99
LABA	1	4.5
LAMA	2	47

Volume expiratório forçado (VEF)

QUADRO H. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 3 meses de tratamento⁷⁵.

CFB in FEV1 at 3 months, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD (95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD (95% CI)	NMA random-effects/fixed-class MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Low	0.08 (0.03 to 0.12)	0.03 (0.02 to 0.04)	0.05 (0.03 to 0.07)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.07 (0.06 to 0.09)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.08 (0.06 to 0.09)
LABA/LAMA vs LABA	Very low	0.07 (0.03 to 0.12)	0.04 (0.03 to 0.05)	0.09 (0.07 to 0.11)
LABA/ICS vs LAMA	Low	0.02 (-0.02 to 0.06)	0.06 (0.05 to 0.07)	0.02 (0 to 0.04)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.05 (0.04 to 0.06)	0.05 (0.04 to 0.06)	0.03 (0.01 to 0.05)
LAMA vs LABA	Low	-0.00 (-0.02 to 0.02)	-0.00 (-0.01 to 0.00)	0.01 (-0.01 to 0.03)

QUADRO I. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 6 meses de tratamento⁷⁵.

CFB in FEV1 at 6 months, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD (95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) MD ^a (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	0.10 (0.05 to 0.15)	0.10 (0.05 to 0.15)	0.05 (0.03 to 0.08)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.06 (0.05 to 0.07)	0.06 (0.05 to 0.07)	0.06 (0.05 to 0.08)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	0.07 (0.06 to 0.08)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.08 (0.06 to 0.09)
LABA/ICS vs LAMA	High	-0.00 (-0.06 to 0.06)	-0.00 (-0.06 to 0.06)	0.01 (-0.02; 0.04)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.04 (0.01 to 0.07)	0.04 (0.01 to 0.07)	0.02 (-0.01 to 0.05)
LAMA vs LABA	Very low	0.02 (0.00 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.01 (0.00 to 0.03)

QUADRO J. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de VEF em 3 meses de tratamento⁷⁵.

CFB in FEV1 at 12 months, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, effects MD (95% CI)	random- MD (95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD (95% CI)	NMA(fixed-effect/ random-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	NA	NA	NA	NA	NA
LABA/LAMA vs LAMA	Very low	0.06 (0.04 to 0.08)	0.05 (0.04 to 0.06)	0.05 (0.04 to 0.06)	0.06 (-0.01 to 0.12)
LABA/LAMA vs LABA	Very low	0.07 (0.06 to 0.09)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.07 (0.06 to 0.08)	0.08 (0.02 to 0.14)
LABA/ICS vs LAMA	NA	NA	NA	NA	NA
LABA/ICS vs LABA	NA	NA	NA	NA	NA
LAMA vs LABA	Very low	0.02 (0.01 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.02 (0.00 to 0.06)

FIGURA H. Média de VEF1 (mL) após 24 semanas⁷⁷.

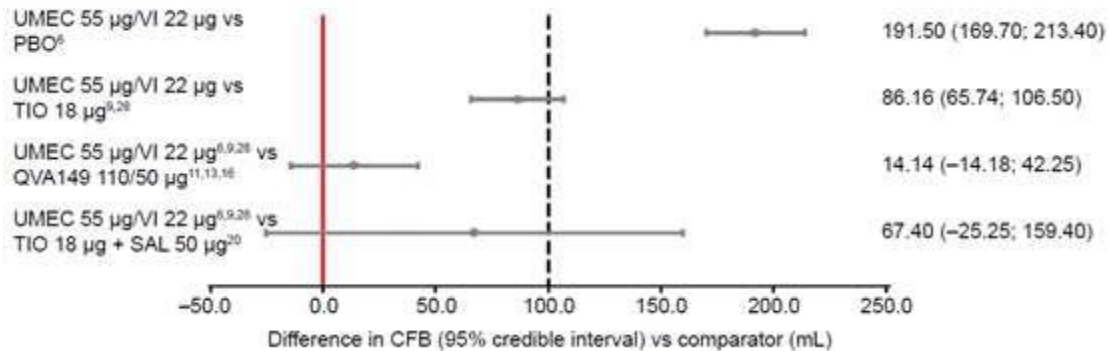


FIGURA I. Meta-análise do impacto das combinações de doses fixas de β 2-agonista de ação prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) nas alterações no volume expiratório forçado mínimo em 1 segundo (FEV1) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento⁴⁰.

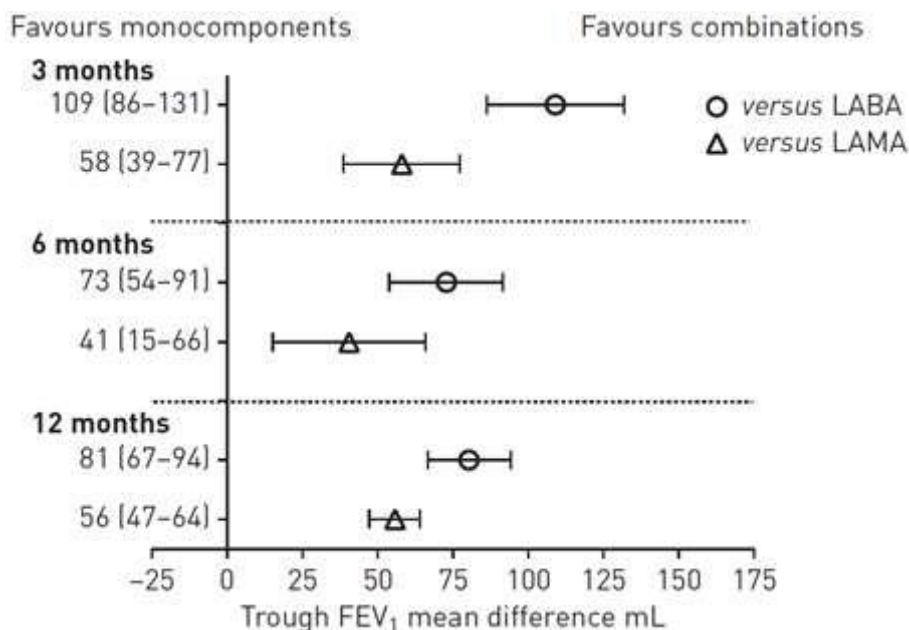


FIGURA J. Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de FEV⁴⁰.

	Probability of being the best therapy	SUCRA value
Trough FEV_t		
3 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	0.5
LAMA	0	49.5
6 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	1
LAMA	0	49
12 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	0
LAMA	0	50

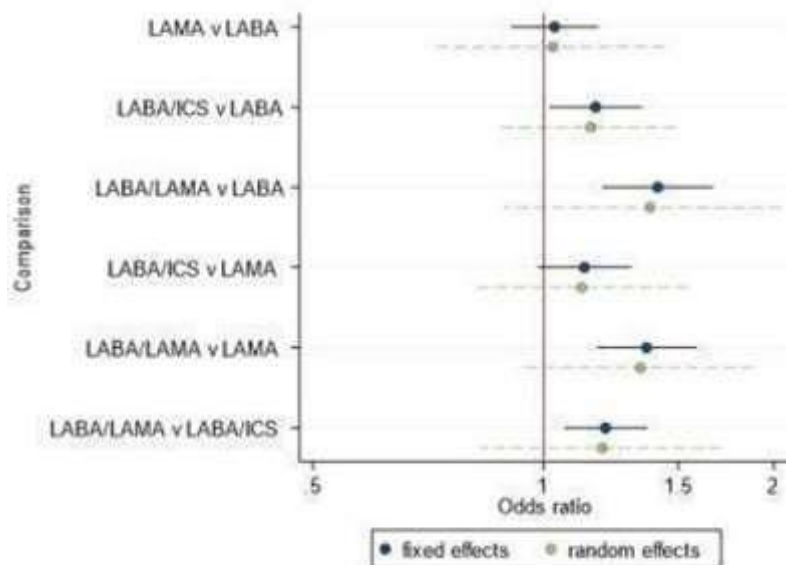
Qualidade de vida

- **Resposta clínica (mudança de pelo menos 4 pontos na escala SGRQ)**

QUADRO K. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de participantes com resposta clínica ao SGRQ em 12 meses de tratamento⁷⁵.

SGRQ responders at 12 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	1.25 (1.09 to 1.43)	1.25 (1.09 to 1.43)	1.21 (1.07 to 1.36)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	1.27 (1.04 to 1.55)	1.27 (1.04 to 1.55)	1.36 (1.18 to 1.58)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	1.41 (1.2 to 1.66)

FIGURA J. *Forest-plot* dos efeitos relativos para o desfecho de participantes com resposta clínica ao SGRQ em 12 meses de tratamento⁷⁵.

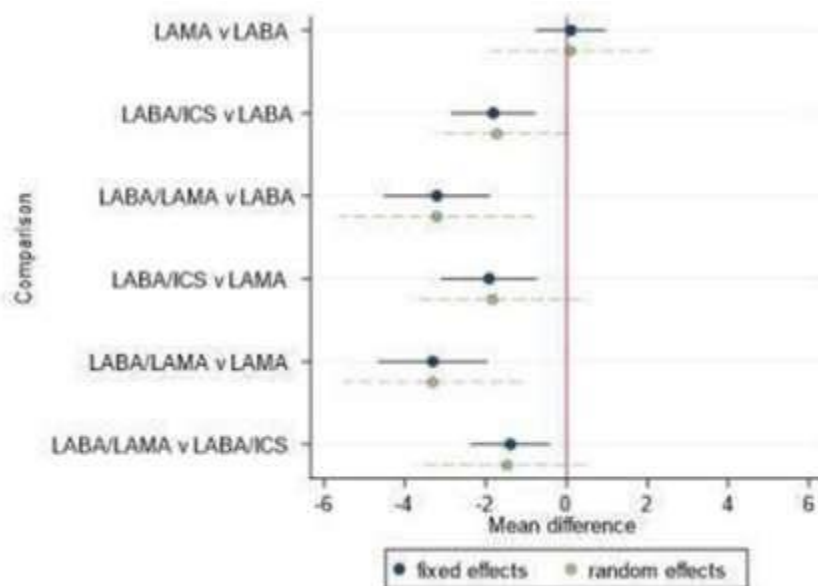


- **Mudança na pontuação da escala SGRQ em relação à linha de base:**

QUADRO L. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em três meses de tratamento⁷⁵.

CFB in SGRQ at 3 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD(95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD(95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	-1.30 (-2.35 to -0.25)	-1.30 (-2.35 to -0.25)	-1.39 (-2.37 to -0.42)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	-3.68 (-5.84 to -1.52)	-3.68 (-5.84 to -1.52)	-3.31 (-4.67 to -1.97)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	-3.21 (-4.52 to -1.92)

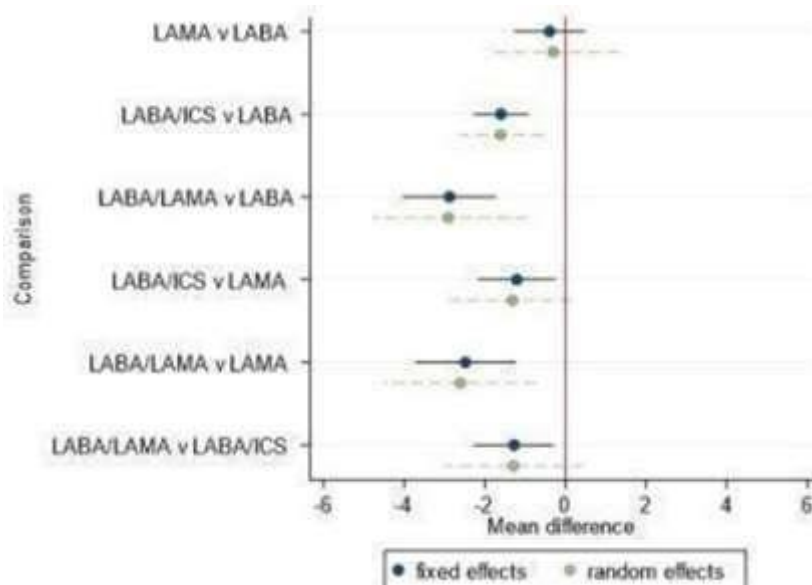
FIGURA K. Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em três meses de tratamento⁷⁵.



QUADRO M. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses de tratamento⁷⁵.

CFB in SGRQ at 6 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD(95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD(95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	-1.20 (-2.28 to -0.12)	-1.20 (-2.28 to -0.12)	-1.27 (-2.26 to -0.29)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	-2.79 (-5.02 to -0.56)	-2.79 (-5.02 to -0.56)	-2.48 (-3.72 to -1.24)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	-2.88 (-4.03 to -1.73)

FIGURA L. Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses de tratamento⁷⁵.



QUADRO N. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mudança do SGRQ em 12 meses de tratamento⁷⁵.

CFB in SGRQ at 12 months, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects MD(95% CI)	Pairwise, fixed-effect MD(95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) MD (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	High	-1.20 (-2.34 to -0.06)	-1.20 (-2.34 to -0.06)	-0.52 (-1.42 to 0.36)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	-3.38 (-5.83 to -0.93)	-3.38 (-5.83 to -0.93)	-1.12 (-1.88 to -0.37)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	-2.1 (-3.08 to -1.13)

FIGURA M. Forest-plot dos efeitos relativos para o desfecho de mudança do SGRQ em 12 meses de tratamento⁷⁵.

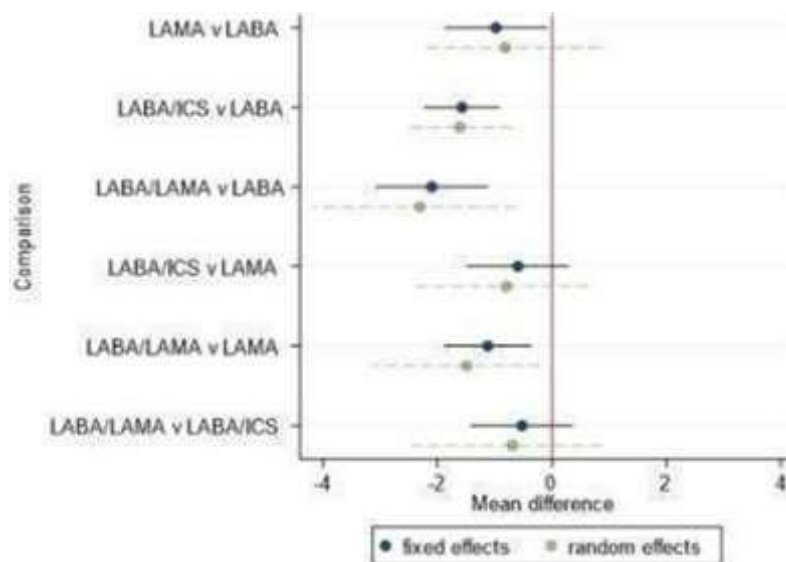


FIGURA N. Média da mudança do escore SGRQ após 24 semanas⁷⁷.

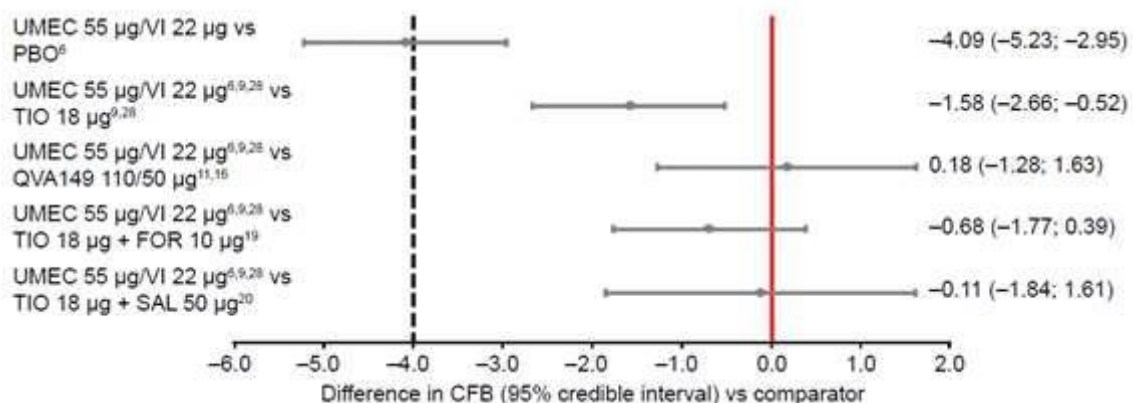


FIGURA 0. Meta-análise de parcelas florestais do impacto de combinações de doses fixas de β 2-agonista de ação prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) em pontuação do questionário respiratório de St. George (SGRQ)⁴⁰.

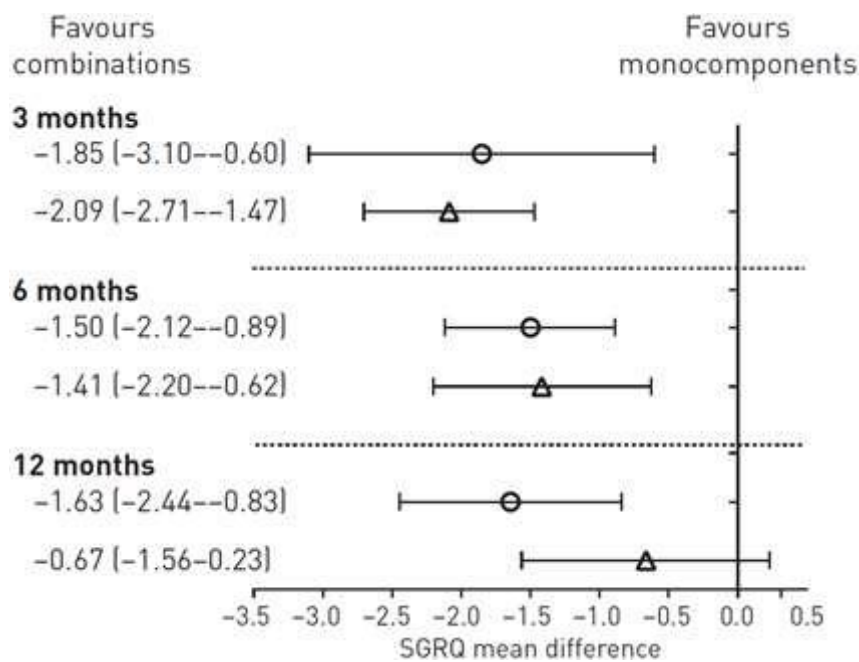


FIGURA 1: Probabilidade de os tratamentos serem a melhor terapia e a superfície abaixo dos valores da curva cumulativa de classificação (SUCRA) para o desfecho de SGRQ⁴⁰.

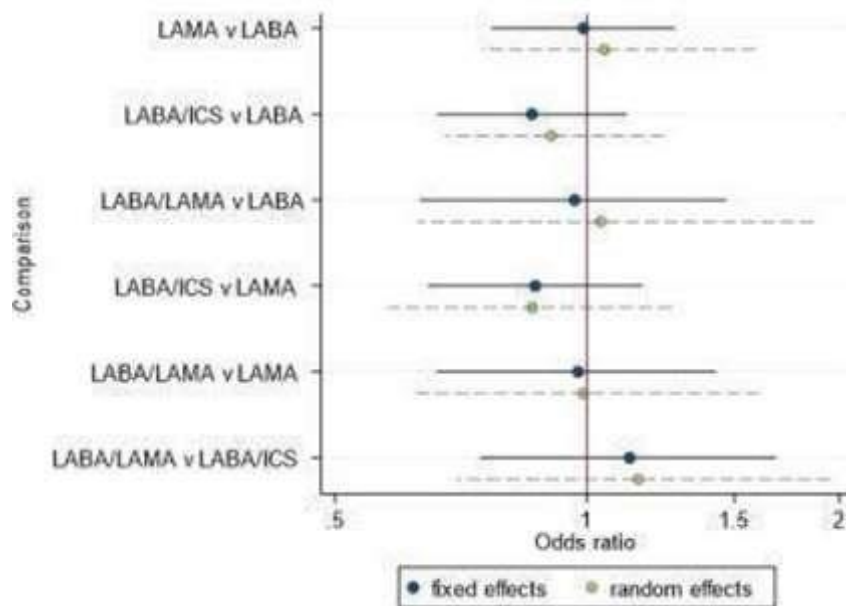
SGRQ	Probability of being the best therapy	SUCRA value
3 months		
LABA/LAMA	99	99.5
LABA	1	26.5
LAMA	0	24
6 months		
LABA/LAMA	100	100
LABA	0	15
LAMA	0	34.5
12 months		
LABA/LAMA	91	95
LABA	1	3.5
LAMA	7	50.5

3.1.2. Desfechos de segurança

Morte

QUADRO O. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de mortalidade⁷⁵.

Mortality, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA (fixed-effect/fixed-class) OR ^a (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	1.00 (0.57 to 1.77)	1.00 (0.57 to 1.77)	1.12 (0.75 to 1.68)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	1.06 (0.66 to 1.69)	1.06 (0.66 to 1.69)	0.98 (0.66 to 1.42)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.97 (0.63 to 1.46)



QUADRO P. Comparação direta entre LABA/LAMA *versus* placebo, LABA (salmeterol e formoterol) e LABA/ICS (formoterol/budesonida) para o desfecho de mortalidade cardiovascular³⁷.

Comparações entre tratamentos	OR	IC 95%
Glicopirrônio/indacaterol vs. placebo	0,26	0,01 - 6,63
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol/budesonida	0,11	0,00 - 5,12
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol	0,32	0,01 - 12,27
Glicopirrônio/indacaterol vs. salmeterol	2,37	0,09 - 59,75
Umeclidínio/vilanterol vs. placebo	2,19	0,39 - 12,12
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol/budesonida	0,92	0,06 - 13,52
Umeclidínio/vilanterol vs. salmeterol	3,48	0,61 - 19,73
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol	2,67	0,24 - 29,61
Umeclidínio/vilanterol vs. glicopirrônio/indacaterol	8,26	0,22 - 315,30

Eventos adversos graves

QUADRO Q. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos graves⁷⁵.

Total SAEs, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.91 (0.76 to 1.08)	0.91 (0.76 to 1.08)	0.89 (0.77 to 1.02)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	0.98 (0.80 to 1.20)	0.98 (0.80 to 1.20)	1.01 (0.87 to 1.17)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.89 (0.77 to 1.04)

QUADRO R. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos graves da DPOC⁷⁵.

COPD SAEs high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.87 (0.70 to 1.07)	0.87 (0.70 to 1.07)	0.87 (0.73 to 1.04)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	1.08 (0.84 to 1.39)	1.08 (0.84 to 1.39)	1.07 (0.89 to 1.28)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.82 (0.68 to 1.00)

QUADRO S. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de eventos adversos cardíacos graves⁷⁵.

Cardiac SAEs, high-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(random-effects/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.86 (0.58 to 1.29)	0.86 (0.58 to 1.29)	0.7 (0.03 to 5.88)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	0.80 (0.53 to 1.20)	0.80 (0.53 to 1.20)	0.69 (0.02 to 25.46)
LABA/LAMA vs LABA	NA	NA	NA	0.83 (0.06 to 9.24)

QUADRO T. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de pneumonia⁷⁵.

Pneumonia, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(random-effectsIP/fixed-class) OR ^a (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Moderate	0.43 (0.19 to 0.97)	0.42 (0.19 to 0.92)	0.61 (0.34 to 1.01)
LABA/LAMA vs LAMA	Moderate	1.23 (0.84 to 1.81)	1.26 (0.88 to 1.79)	1.23 (0.82 to 1.84)
LABA/LAMA vs LABA	Moderate	1.54 (0.95 to 2.49)	1.60 (1.01 to 2.53)	1.18 (0.75 to 1.81)
LABA/ICS vs LAMA	Low	5.82 (0.70 to 48.80)	5.90 (0.71 to 49.14)	2.02 (1.16 to 3.72)
LABA/ICS vs LABA	High	1.64 (1.25 to 2.14)	1.64 (1.26 to 2.14)	1.93 (1.29 to 3.22)
LAMA vs LABA	Moderate	1.01 (0.61 to 1.69)	1.02 (0.64 to 1.61)	0.96 (0.62 to 1.49)

QUADRO U. Comparação direta entre LABA/LAMA versus placebo, LABA (salmeterol e formoterol) e LABA/ICS (formoterol/budesonida e formoterol/beclometasona) para o desfecho de ocorrência de pneumonia³⁷.

Comparações entre tratamentos	OR	IC 95%
Glicopirrônio/indacaterol vs. placebo	0,85	0,53 - 1,36
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol/budesonida	0,67	0,35 - 1,31
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol/beclometasona	0,75	0,20 - 2,80
Glicopirrônio/indacaterol vs. formoterol	0,93	0,49 - 1,80
Glicopirrônio/indacaterol vs. salmeterol	0,76	0,47 - 1,25
Umeclidínio/vilanterol vs. placebo	0,61	0,12 - 3,21
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol/budesonida	0,49	0,09 - 2,72
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol/beclometasona	0,54	0,07 - 4,26
Umeclidínio/vilanterol vs. salmeterol	0,55	0,11 - 2,89
Umeclidínio/vilanterol vs. formoterol	0,68	0,12 - 3,75
Umeclidínio/vilanterol vs. glicopirrônio/indacaterol	0,72	0,13 - 3,97

Abandono do tratamento por efeitos adversos

QUADRO V. Resultados sumarizados das meta-análises diretas e em rede para o desfecho de abandono de tratamento por eventos adversos⁷⁵.

Dropouts due to AEs, low-risk	Certainty of evidence in the pairwise MA	Pairwise, random-effects OR (95% CI)	Pairwise, fixed-effect OR (95% CI)	NMA(fixed-effect/fixed-class) OR (95% CrI)
LABA/LAMA vs LABA/ICS	Low	0.90 (0.68 to 1.19)	0.91 (0.69 to 1.19)	0.99 (0.83 to 1.18)
LABA/LAMA vs LAMA	Low	1.12 (0.96 to 1.31)	1.13 (0.97 to 1.31)	1.09 (0.95 to 1.26)
LABA/LAMA vs LABA	Very low	0.94 (0.68 to 1.29)	0.93 (0.76 to 1.14)	0.91 (0.78 to 1.06)
LABA/ICS vs LAMA	Low	0.78 (0.35 to 1.71)	0.80 (0.44 to 1.47)	1.11 (0.92 to 1.33)
LABA/ICS vs LABA	Moderate	0.90 (0.77 to 1.06)	0.90 (0.77 to 1.06)	0.92 (0.80 to 1.06)
LAMA vs LABA	Moderate	0.90 (0.73 to 1.10)	0.89 (0.75 to 1.05)	0.84 (0.72 to 0.97)

3.2. Atualização da Revisão Sistemática

3.2.1. Desfechos de eficácia

Exacerbação

Figura P. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de exacerbação moderada a grave.

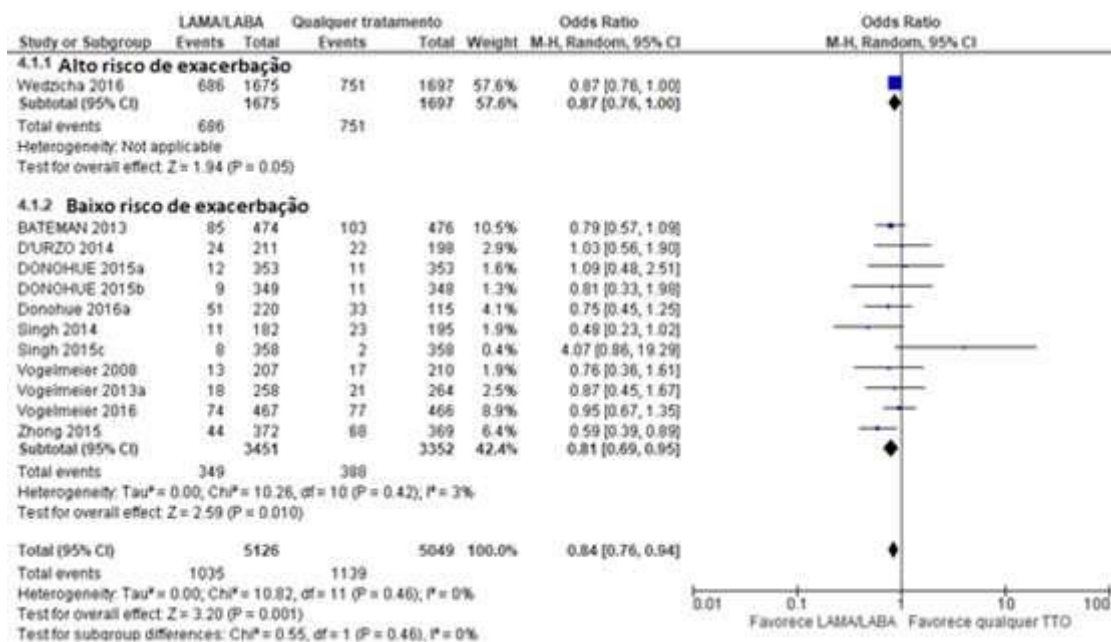
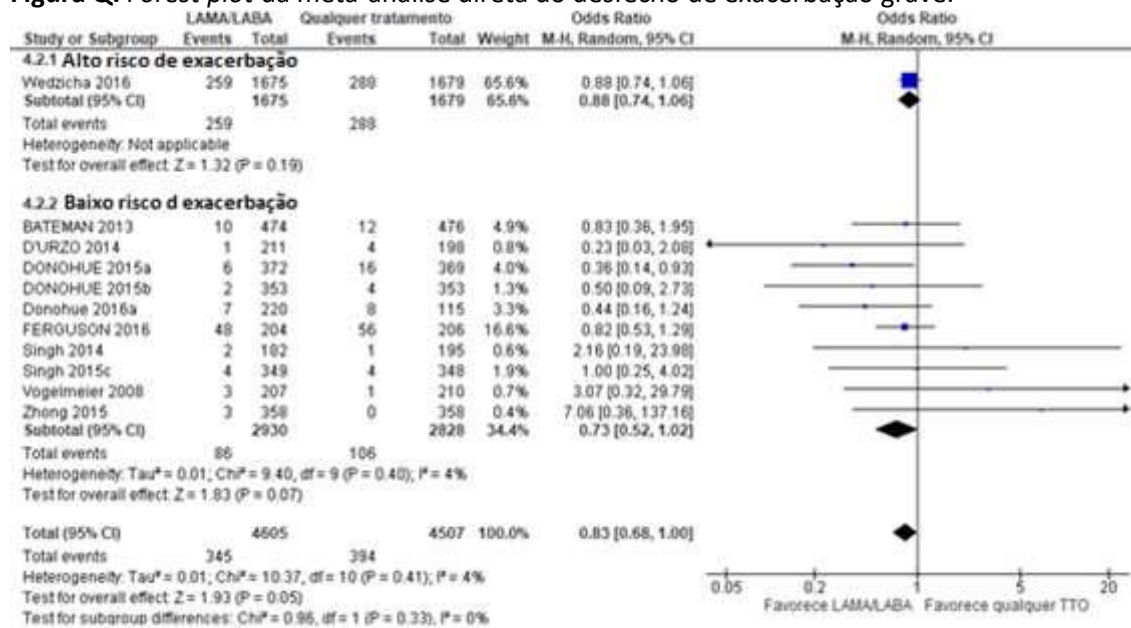


Figura Q. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de exacerbação grave.



Necessidade de uso de medicamento de resgate Intensidade de dispneia

Figura R. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 3 meses.

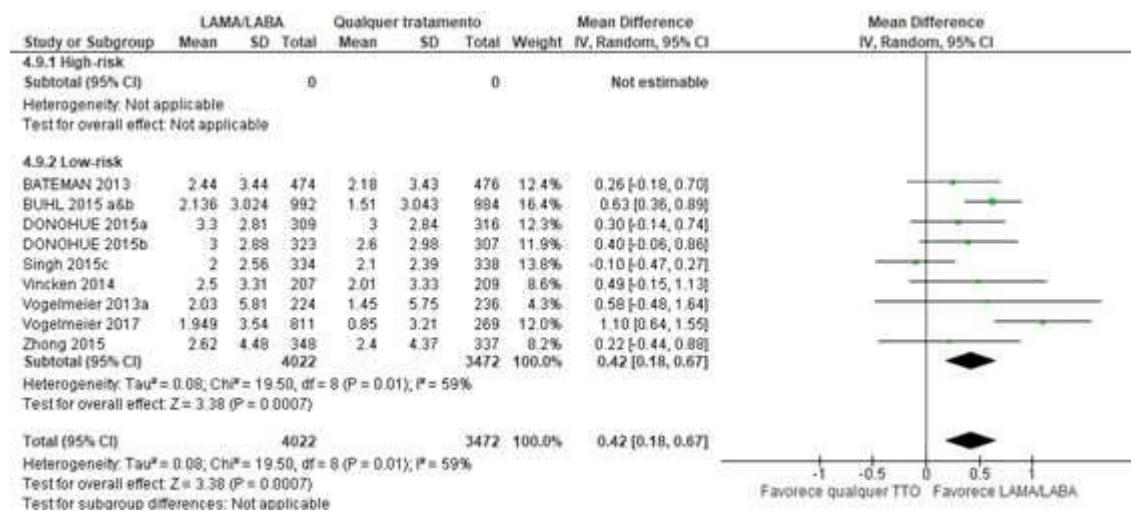
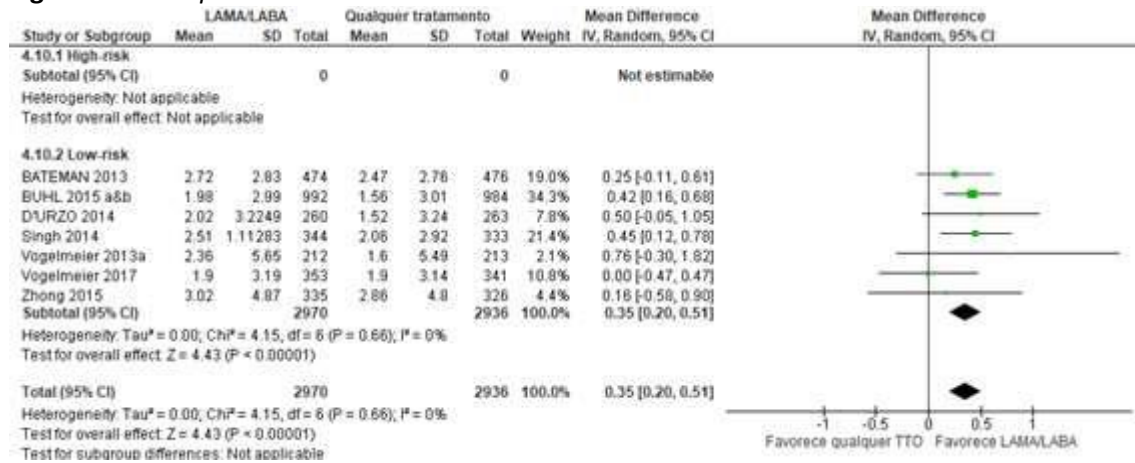


Figura S. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 6 meses.



Volume expiratório forçado (VEF)

Figura T. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de FEV em 3 meses.

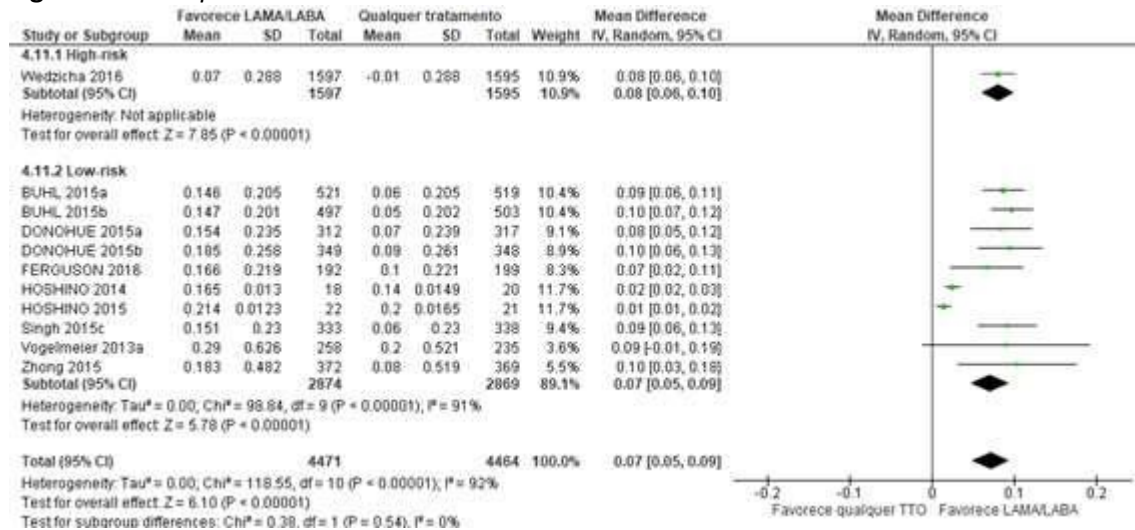


Figura U. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 6 meses.

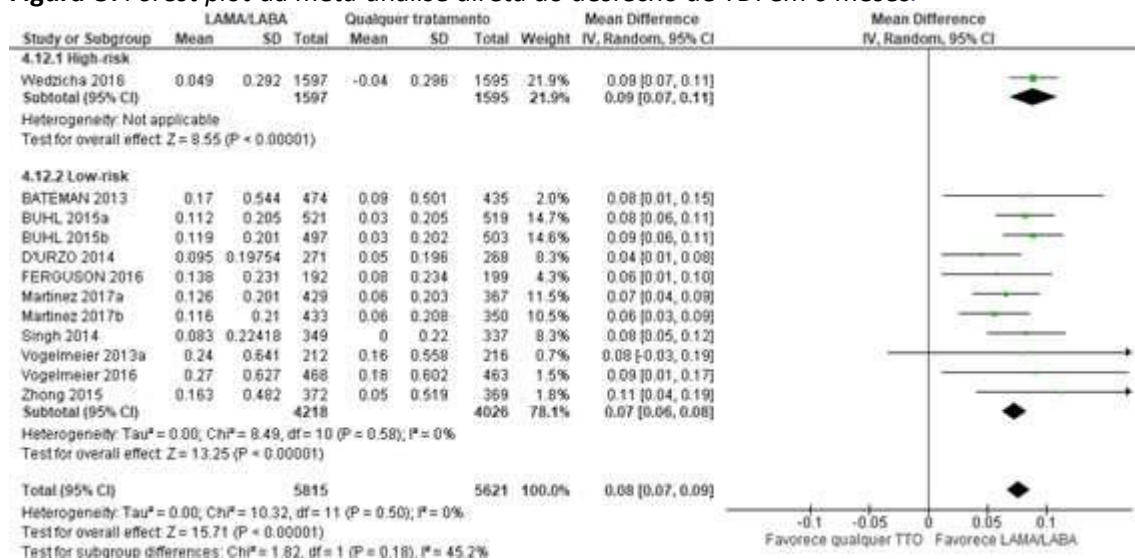
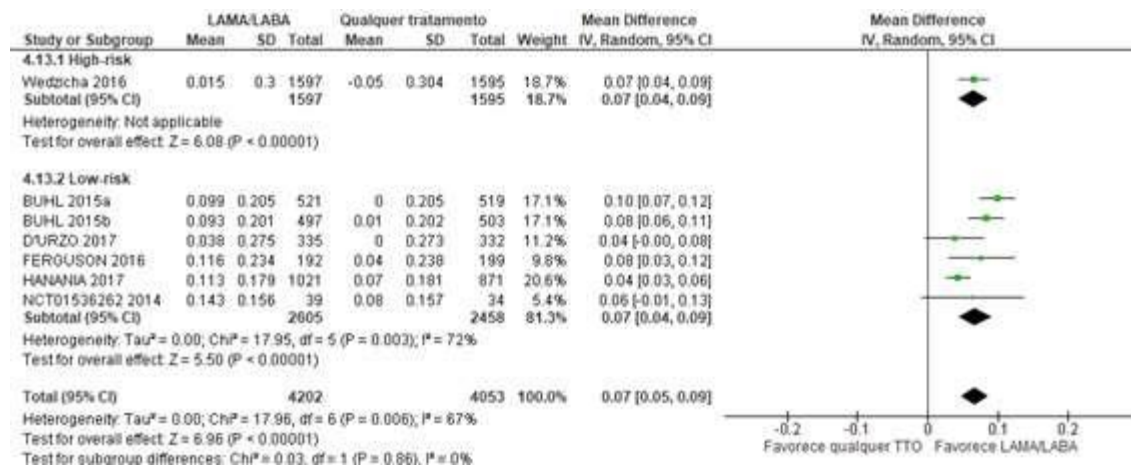


Figura V. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de TDI em 12 meses.



Qualidade de vida

Figura W. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mudança do SGRQ em 3 meses.

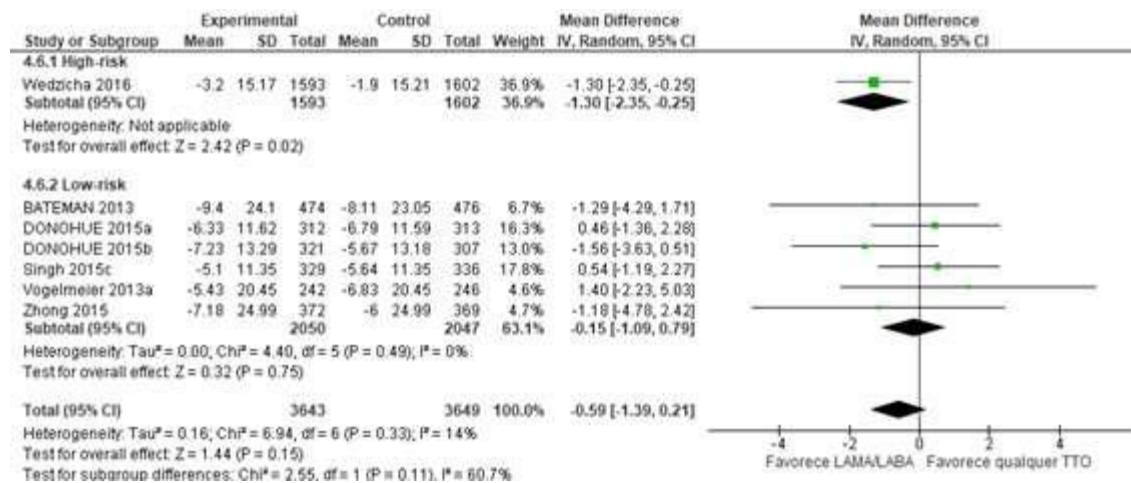


Figura X. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 3 meses.

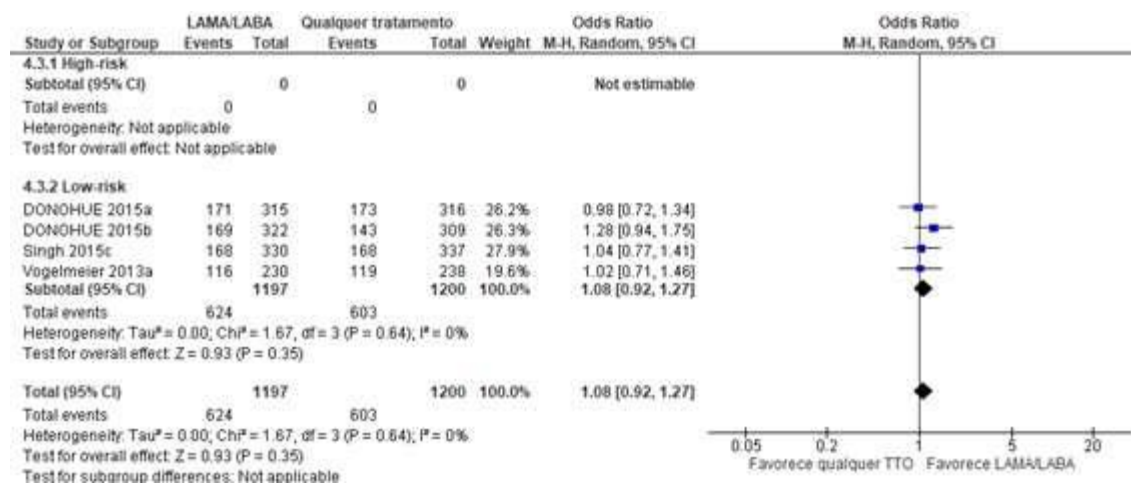


Figura Y. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 6 meses.

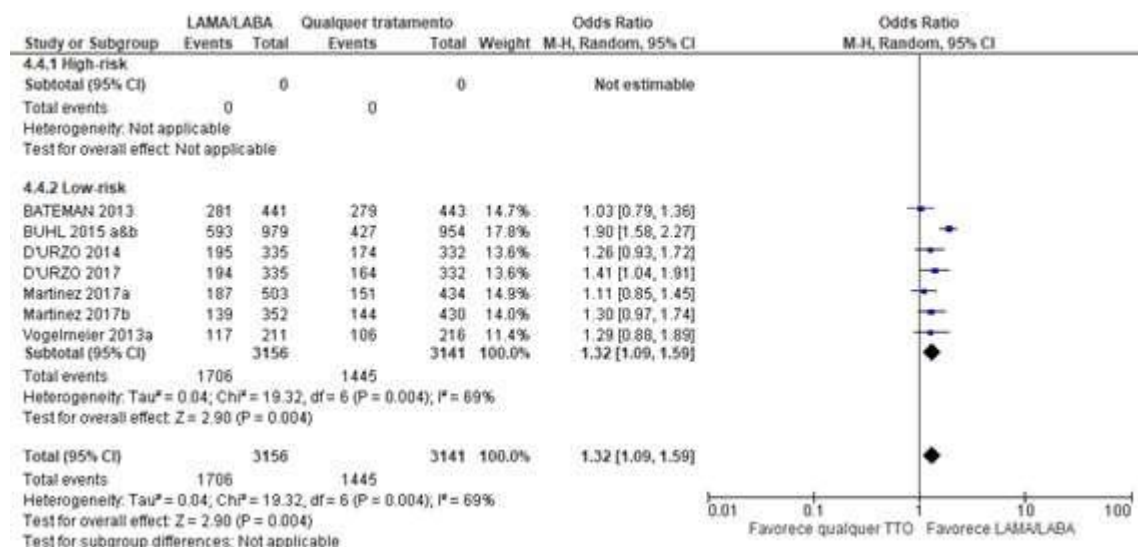


Figura Z. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de resposta clínica ao SGRQ em 12 meses.

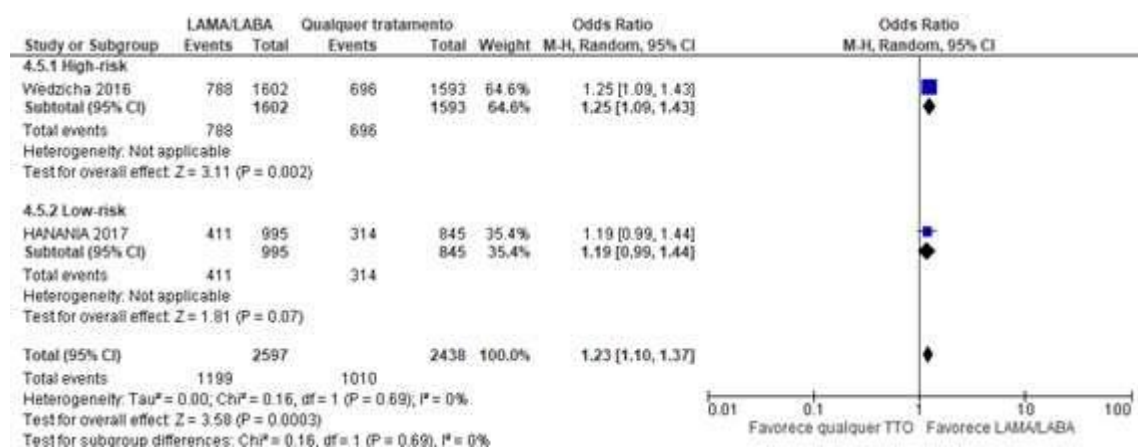


Figura AA. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mudança do SGRQ em 6 meses.

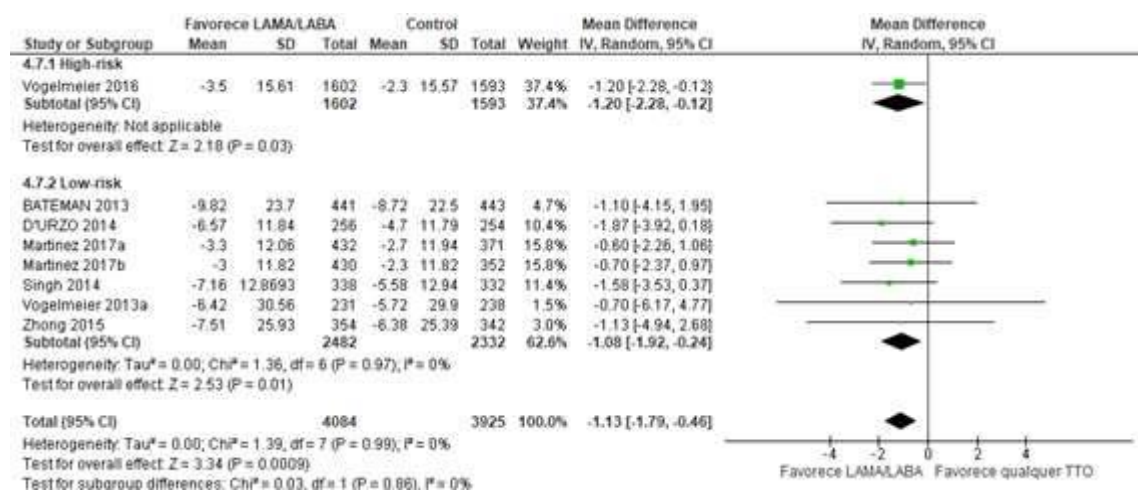
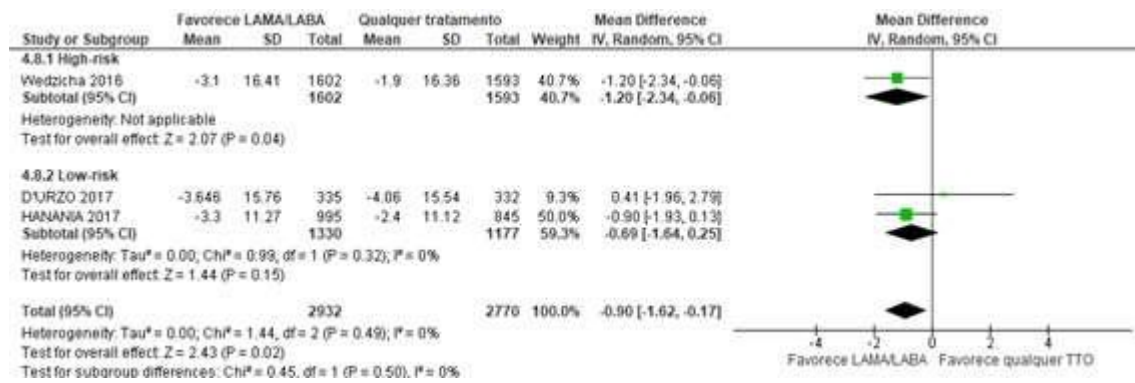


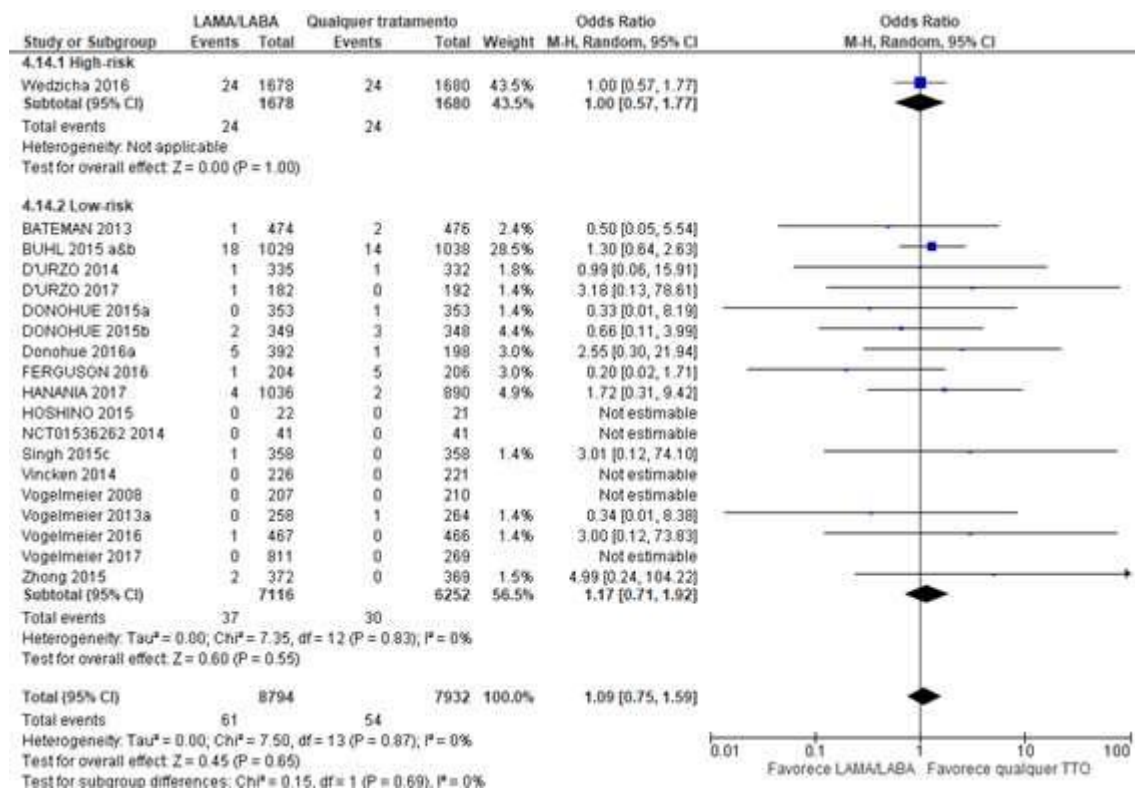
Figura AB. Forest plot da meta-análise direta do desfecho mudança do SGRQ em 12 meses.



3.2.2. Desfechos de segurança

Morte

Figura AC. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de mortalidade.



Eventos adversos graves

Figura AD. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos graves.

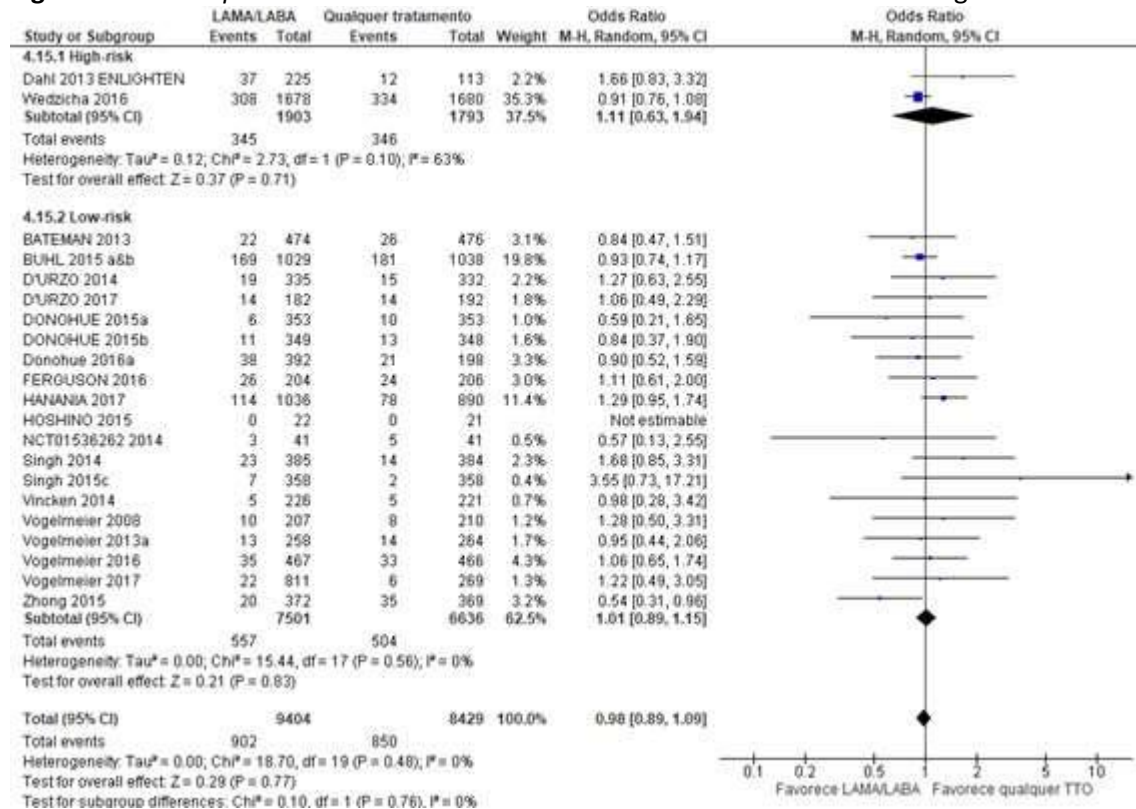


Figura AE. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos graves da DPOC.

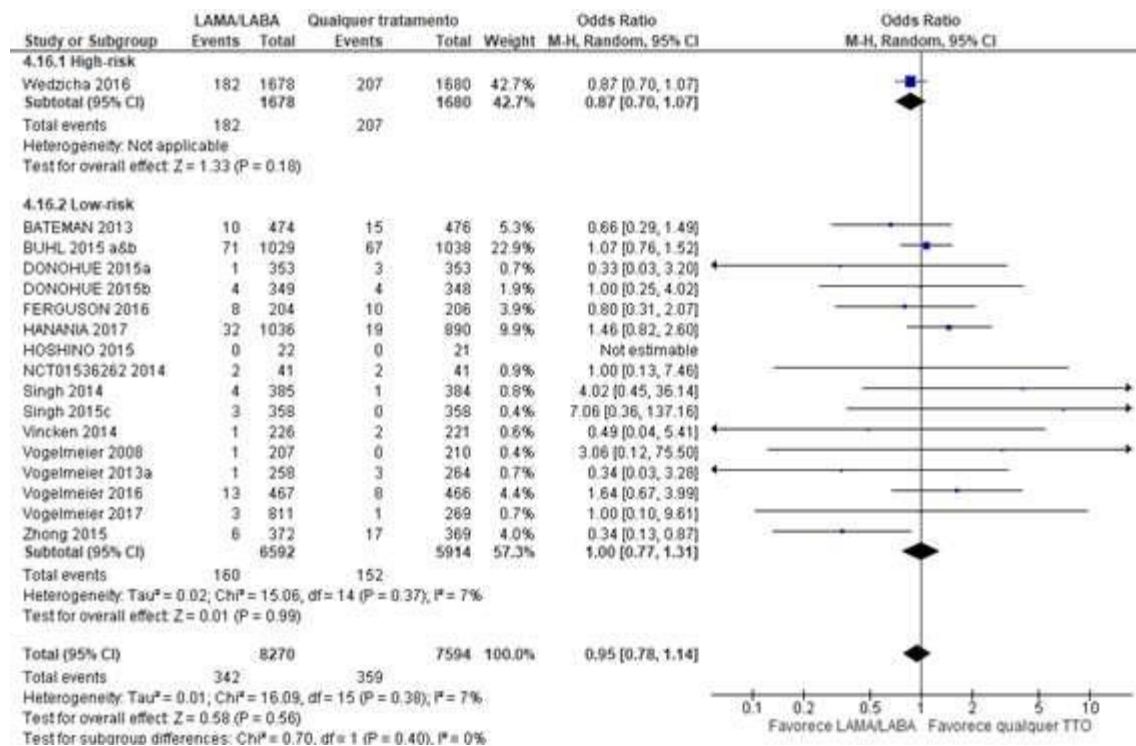


Figura AF. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de eventos adversos cardíacos graves.

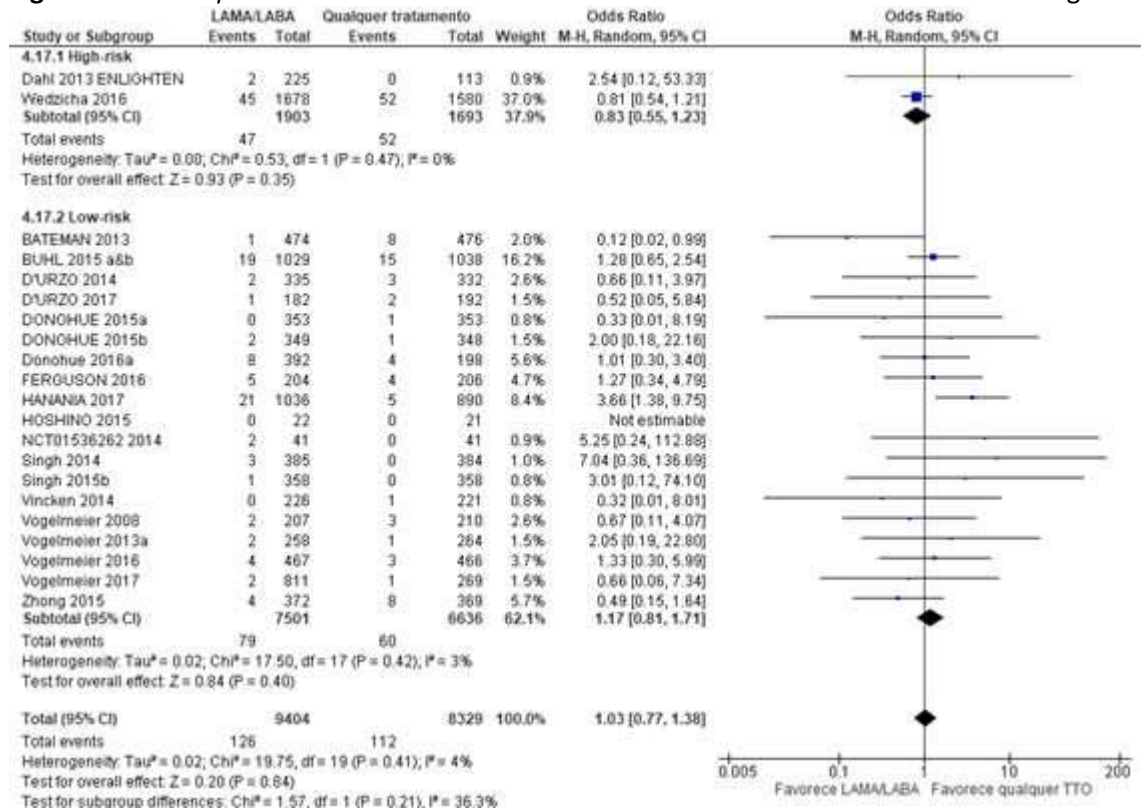
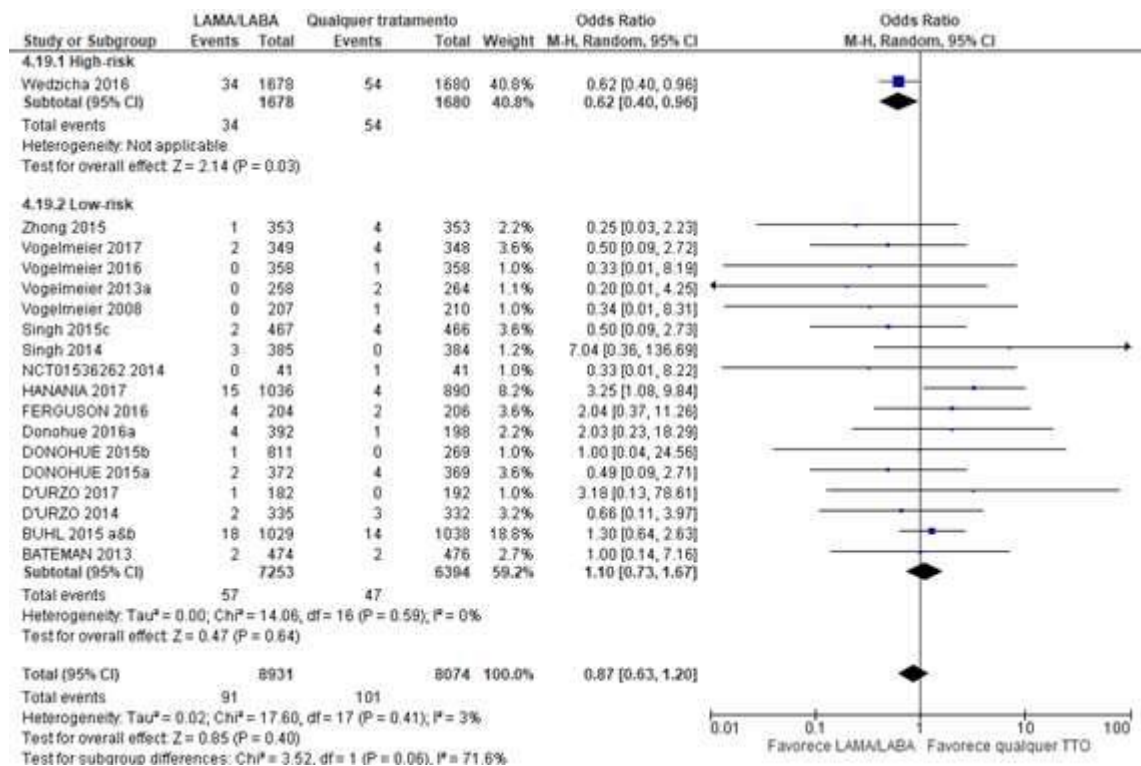
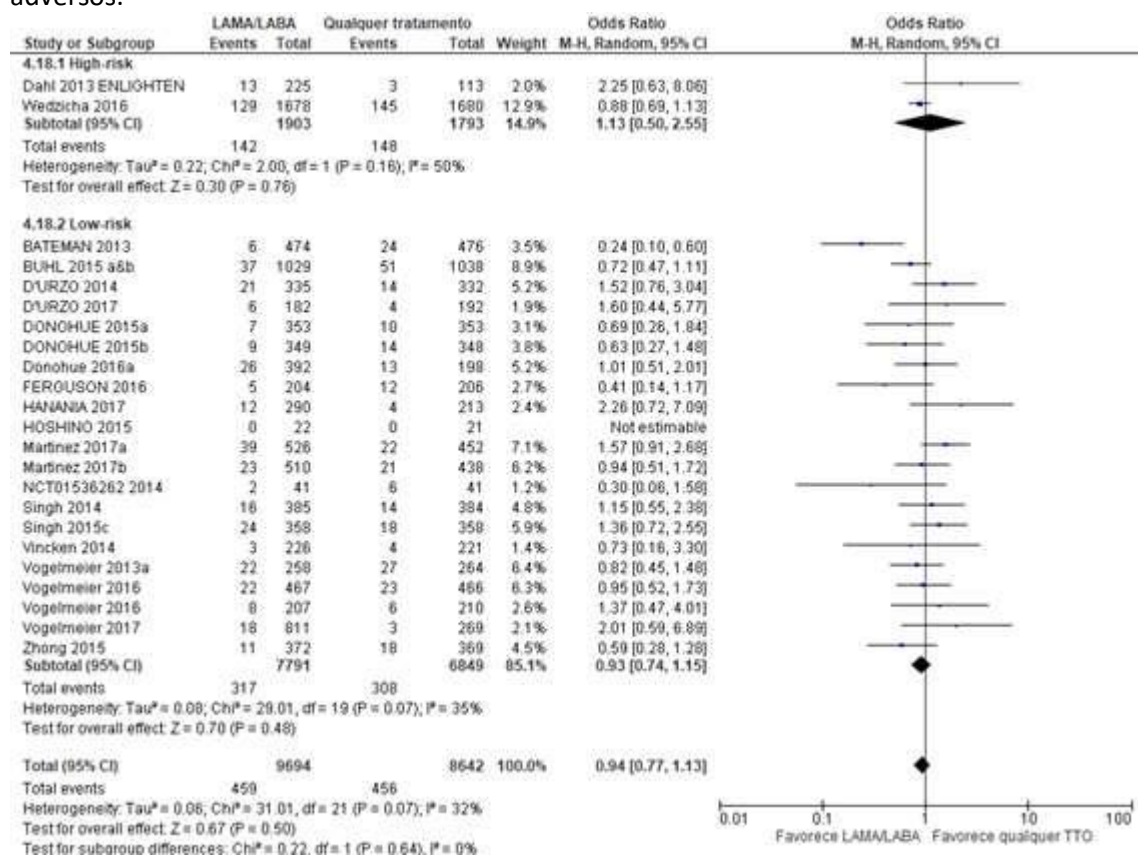


Figura AG. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de pneumonia.



Abandono do tratamento por efeitos adversos

Figura AH. Forest plot da meta-análise direta do desfecho de abandono de tratamento por eventos adversos.



6.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Quadro W. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.

Estudo	Critérios críticos do AMSTAR2															
	Item 1	Item 2*	Item 3	Item 4*	Item 5	Item 6	Item 7*	Item 8	Item 9*	Item 10	Item 11*	Item 12	Item 13*	Item 14	Item 15*	Item 16
Calzetta et al., 2017	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Huisman et al., 2015	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Falha	Falha	Ok
Mills et al., 2011	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Falha	Falha	Ok	Falha	Falha	Ok	Ok	Ok
Oba et al., 2018	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Tricco et al., 2015	Ok	Ok	Ok	Falha	Ok	Falha	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

6.4. Avaliação da qualidade da evidência

Tabela A: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings [SOF] do software GRADE PRO).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
N de estudo	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	LAMA/ LABA	outros ttos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Exacerbação moderada a grave (seguimento: mediana 52 semanas)											
12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1035/5126 (20.2%)	1139/5049 (22.6%)	OR 0.84 (0.76 para 0.94)	29 menos por 1.000 (de 44 menos para 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Exacerbação grave (seguimento: mediana 52 semanas)											
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	345/4605 (7.5%)	394/4507 (8.7%)	OR 0.84 (0.72 para 0.99)	13 menos por 1.000 (de 23 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ BAIXA
Participantes com resposta clínica ao SGRQ após 3 meses de tratamento (seguimento: 3 meses; avaliado com: SGRQ)											
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	624/1197 (52.1%)	603/1200 (50.2%)	OR 1.08 (0.92 para 1.27)	19 mais por 1.000 (de 21 menos para 59 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Participantes com resposta clínica ao SGRQ após 6 meses de tratamento (seguimento: 6 meses; avaliado com: SGRQ)											
7	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	1706/3156 (54.1%)	1445/3141 (46.0%)	OR 1.32 (1.09 para 1.59)	69 mais por 1.000 (de 21 mais para 115 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Participantes com resposta clínica ao SGRQ após 12 meses de tratamento (seguimento: 12 meses; avaliado com: SGRQ)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	1199/2597 (46.2%)	1010/2438 (41.4%)	OR 1.23 (1.10 para 1.37)	51 mais por 1.000 (de 23 mais para 78 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Mudanças no SGRQ da linha de base até 3 meses de tratamento.											
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	3643	3649	-	MD 0.59 menor (1.39 menor para 0.21 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Mudanças no SGRQ da linha de base até após 6 meses de tratamento.											
8	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	4084	3925	-	MD 1.13 menor (1.79 menor para 0.46 menor)	⊕⊕○○ BAIXA
Mudanças no SGRQ da linha de base até após 12 meses de tratamento.											
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	2932	2770	-	MD 0.9 menor (1.62 menor para 0.17 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA
TDI em 3 meses											
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	muito grave ^e	não grave	muito grave ^a	nenhum	4022	3472	-	MD 0.42 mais alto (0.18 mais alto para 0.67 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
N de estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	LAMA/ LABA	outros ttos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
TDI em 6 meses											
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^f	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	2970	2936	-	MD 0.35 mais alto (0.2 mais alto para 0.51 mais alto)	⊕⊕○○ BAIXA
Mudanças noFEV1 da linha de base até 3 meses de tratamento.											
11	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	muito grave ^g	não grave	muito grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ⁱ	4471	4464	-	MD 0.07 mais alto (0.05 mais alto para 0.09 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mudanças noFEV1 da linha de base até 6 meses de tratamento.											
12	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	5815	5621	-	MD 0.08 mais alto (0.07 mais alto para 0.09 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mudanças noFEV1 da linha de base até 12 meses de tratamento.											
7	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	muito grave ^j	não grave	grave ^d	nenhum	4202	4053	-	MD 0.07 mais alto (0.05 mais alto para 0.09 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mortalidade											
19	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	grave ^k	não grave	muito grave ^a	nenhum	61/8794 (0.7%)	54/7932 (0.7%)	OR 1.09 (0.75 para 1.59)	1 mais por 1.000 (de 2 menos para 4 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos graves											
21	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	grave ^a	não grave	muito grave ^a	nenhum	902/9404 (9.6%)	850/8429 (10.1%)	OR 0.98 (0.89 para 1.09)	2 menos por 1.000 (de 10 menos para 8 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos graves da DPOC											
17	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	muito grave ^l	não grave	muito grave ^a	nenhum	342/8270 (4.1%)	359/7594 (4.7%)	OR 0.95 (0.78 para 1.14)	2 menos por 1.000 (de 10 menos para 6 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos cardíacos graves											
21	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	grave ^d	não grave	muito grave ^m	nenhum	126/9404 (1.3%)	112/8329 (1.3%)	OR 1.03 (0.77 para 1.38)	0 menos por 1.000 (de 3 menos para 5 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Abandono do tratamento por efeitos adversos											
22	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	grave ⁿ	não grave	muito grave ^o	nenhum	459/9694 (4.7%)	456/8642 (5.3%)	OR 0.94 (0.77 para 1.13)	3 menos por 1.000 (de 12 menos para 6 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Pneumonia											
18	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	grave ^e	não grave	muito grave ^{a,n}	nenhum	91/8931 (1.0%)	101/8074 (1.3%)	OR 0.87 (0.63 para 1.20)	2 menos por 1.000 (de 5 menos para 2 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

a. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito, no sentido da meta-análise e com IC95% alongado. b. Identificados possíveis vieses de seleção, desempenho, detecção e atrito em alguns dos estudos incluídos. c. Buhl 2015a e b com alto peso para a estimativa de efeito, favorecendo muito LAMA/LABA, população grande e pequeno IC95%. Responsável por I²=69%. d. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito e com IC95% alongado. e. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito, no sentido da meta-análise e com IC95% alongado. I²=59%. f. Identificados possíveis vieses de seleção, desempenho e detecção em alguns dos estudos incluídos. g. I²=91%. Heterogeneidade considerável: alguns estudos com pequeno tamanho amostral, pequeno IC95% e

baixa estimativa de efeito. Já outros com grande amostra, IC95% alongado e grande estimativa de efeito. h. Alguns estudos com pequeno tamanho amostral, pequeno IC95% e baixa estimativa de efeito. Já outros com grande amostra, IC95% alongado e grande estimativa de efeito. i. Possível viés de relato no estudo Hoshino et al 2015 j. Estudos com amplo IC95%. $I^2=67\%$. k. Alguns estudos sem evento, não sendo possível estimar o efeito. Variabilidade nos desenhos dos estudos. l. Muita variabilidade entre os estudos, tanto na magnitude quanto no sentido do efeito, m. Todos os estudos com amplo IC95%. n. Estudos individuais com variabilidade na estimativa de efeito, no sentido da meta-análise e com IC95% alongado. $I^2=32\%$. o. Estudos com pequeno tamanho amostral e/ou poucos eventos relatados e amplos IC95%. Variabilidade na magnitude e sentido do efeito.

TABELA B. Tabela *Evidence To Decision* (ETD) para julgamento sobre a incorporação da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC moderada a grave.

RESUMO – PRINCIPAIS DOMÍNIOS PARA DECISÃO	
Qual a eficácia e segurança da associação LAMA/LABA para pacientes com DPOC moderada a grave?	
POPULAÇÃO:	Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com sintomas persistentes (doença moderada a grave) e exacerbadores (>2 exacerbações/12 meses).
INTERVENÇÃO:	Broncodilatador LAMA (glicopirrônio, tiotrópio, umeclidínio) + broncodilatadores disponíveis no SUS LABA (salmeterol e formoterol) de forma isolada OU as formulações em dose fixa brometo de umeclidínio e trifrenatato de vilanterol (Anoro); brometo de tiotrópio monoidratado e cloridrato de olodaterol (Spiolto); brometo de glicopirrônio, maleato de indacaterol (Ultibro).
COMPARADOR:	1) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) para população de pacientes com DPOC com sintomas persistentes pouco exacerbadores (previamente classificados como estágio II no PCDT do Ministério da Saúde). 2) Broncodilatador LABA (salmeterol, formoterol) associado a corticosteroide inalatório (budesonida, beclometasona) para população de pacientes com VEF 1 inferior a 50%, sintomáticos e exacerbadores (estágios III e IV). 3) Placebo 4) Doses fixas combinadas umas comparadas as outras.
DESFECHOS PRINCIPAIS	Eficácia: Frequência de exacerbações que necessitem visitas a serviços de saúde (crítico) Intensidade de dispneia (crítico) Frequência de exacerbações que necessitem corticoterapia (importante) Qualidade de vida (importante) Outras de importância clínica que eventualmente apareçam Segurança: Morte (Crítico) Efeitos adversos graves (crítico) Abandono do tratamento por efeitos adversos (crítico)
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS).

PROBLEMA
O problema é uma prioridade?
<ul style="list-style-type: none"> A DPOC é um problema de saúde pública mundial; A prevalência global em adultos parece situar-se entre 4% e 10% em países Europeus e Norte Americanos. No Brasil, estudo de base populacional mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, entre indivíduos com mais de 40 anos, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres.
EFEITOS DESEJÁVEIS
Quão substanciais são os efeitos desejáveis?
<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes que receberam associação LAMA/LABA tiveram maior eficácia em relação a qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo) para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento.
EFEITOS INDESEJÁVEIS
Quão substanciais são os efeitos indesejados?
<ul style="list-style-type: none"> Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo).
CERTEZA NA EVIDÊNCIA
Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

A qualidade da evidência está apresentada abaixo, segundo os desfechos avaliados:

- Alta para exacerbação moderada a grave;
- Moderada para participantes com resposta clínica ao SGRQ após 3 e 12 meses de tratamento, mudanças no SGRQ da linha de base até após 3 e 12 meses de tratamento;
- Baixa para exacerbação grave, mudanças no SGRQ da linha de base até após 6 meses de tratamento, TDI em 6 meses;
- Muito baixa para participantes com resposta clínica ao SGRQ após 6 meses de tratamento, TDI em 3 meses, mudanças no FEV1 da linha de base até 3, 6 e 12 meses de tratamento, mortalidade, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, abandono do tratamento por efeitos adversos e pneumonia.

BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS)

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:

- Os pacientes que receberam associação LAMA/LABA tiveram maior eficácia em relação a qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo) para os desfechos de exacerbação moderada a grave, exacerbação grave, intensidade de dispneia, volume expiratório forçado em 3, 6 e 12 meses de tratamento, resposta clínica ao SGRQ e mudança de SGRQ após 6 e 12 meses de tratamento.
- Para todos os desfechos de segurança avaliados (morte, eventos adversos graves, eventos adversos graves da DPOC, eventos adversos cardíacos graves, pneumonia e abandono do tratamento por efeitos adversos) não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação LAMA/LABA e qualquer tratamento (LABA, LABA/ICS ou placebo).

NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO)

Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

Avaliação impacto orçamentário:

- Os dados de prevalência da DPOC foram retirados do estudo de Agustín et al., 2014, uma revisão sistemática com meta-análise que estimou os dados epidemiológicos e carga da doença DPOC na América Latina e Caribe.
- Para os cálculos de população com DPOC foram utilizados os dados de projeção da população do IBGE.

Como existem diferentes medicamentos possíveis para formar a associação LAMA/LABA, foram considerados quatro cenários, um no qual seria incorporado apenas a associação em dose-fixa (usando a média do custo anual de umeclidínio/vilanterol e glicopirrônio/indacaterol) e outros três cenários cada um considerando apenas a incorporação de um LAMA (glicopirrônio, tiotropio ou umeclidínio), para ser associado a um dos LABA (formoterol ou salmeterol) já incorporados no SUS.

Market share: 30% / 35% / 40% / 45% / 50% (ano 1 ao ano 5)

- Ano 1 – De R\$5.148.150.303,70 a R\$10.768.972.136,70 bilhões
- 5 anos: De R\$36.678.308.774,31 a R\$76.724.194.499,23 bilhões

Além disso, foi realizada uma análise de sensibilidade considerando apenas a prevalência de indivíduos com DPOC grave, estimada em 0,11% (MENEZES et al., 2005b), por ser essa a principal população alvo do tratamento com LAMA/LABA.

Market share: 30% / 35% / 40% / 45% / 50% (ano 1 ao ano 5)

- Ano 1 – De R\$41.085.215,89 a R\$85.942.623,87 milhões
- 5 anos: De R\$289.493.473,30 a R\$605.566.458,60 milhões

CUSTO-EFETIVIDADE

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

- Avaliação econômica do tipo Markov.
- A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde.
- O horizonte temporal utilizado foi de um ano (12 meses).
- O estudo econômico levou em consideração a classe LABA/LAMA no lugar de cada medicamento.
- Os custos considerados na análise foram da aquisição dos medicamentos e ao manejo e tratamento de exacerbações.
- O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido do BPS/SIASG.
- O custo relacionado às exacerbações foi considerado o custo médio do manejo e tratamento da exacerbação estimado no estudo de Miravittles et al., 2003 para o Brasil.
- As probabilidades e os estados de transição considerados na avaliação de custo-efetividade foram obtidos a partir da atualização das meta-análises de Oba et al., 2018.
- Os estados de transição considerados foram: exacerbação, estabilização e morte.
- O custo base da associação LABA/LAMA assumido no modelo foi de R\$ 164,90.
- A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi de R\$ 1.202,65 para que um paciente evite um episódio de exacerbação de moderada a grave com o uso de LAMA/LABA, em um ano, em relação a qualquer outro tratamento (LABA/ICS, LABA ou placebo).

EQUIDADE

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- Medicamentos LAMA estão aprovados em bula para tratamento da DPOC moderada a grave;
- Provavelmente, população com melhores condições financeiras já têm acesso ao tratamento;
- Pacientes com exacerbação e sem resposta a tratamentos prévios terão uma alternativa medicamentosa eficaz.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

Atualmente o SUS disponibiliza medicamentos LABA e ICS, assim pressupõem-se que o medicamento LAMA, por ser uma nova alternativa de tratamento, seja bem aceito. Contudo, acredita-se que a associação LAMA/LABA dose fixa, pela praticidade de uso e maior potencial de adesão, seja melhor aceita que os medicamentos LAMA monoterapia para serem utilizados juntamente com LABA já incorporados no SUS. Ademais, na maioria dos cenários de AIO aqui simulados, as apresentações em dose fixa combinada apresentam-se menos onerosas.

VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO

A intervenção é viável de ser implementada?

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, por ser de administração oral, assim pode ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica.

Não existem requisitos especiais de armazenagem e estoque e nem de reestruturação organizacional da rede de assistência farmacêutica do SUS.

O conteúdo detalhado desta avaliação pode ser encontrado no Relatório de Recomendação nº. 585 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Adicionalmente à incorporação das associações de brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol e brometo de tiotópio monoidratado + cloridrato de olodaterol^{47,48}, houve exclusão do salmeterol na apresentação de aerossol bucal (50 mcg) por não apresentar registro na Anvisa, conforme relatório N°. 606, de Abril de 2021⁷⁸.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD. 2020.
2. Jardim J, Camelier A, Rosa F, Perez-Padilla R, Hallal F, Victora C, et al. A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169.
3. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil . Vol. 21, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2005. p. 1565–73.
4. Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis . Vol. 25, *Ciência & Saúde Coletiva* . scielo ; 2020. p. 4547–57.
5. Brasil. Estimativas de mortalidade: método Global Burden Disease/Brasil, 2017. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018.
6. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018 Sep;392(10149):760–75.
7. Rabahi M. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios. *Pulmão RJ*. 2013;22(2):4–8.
8. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG115). NICE - National Institute for Health and Care Excellence. 2019.
9. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):1–52.
10. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca . Vol. 33, *Jornal Brasileiro de Pneumologia* . scielo ; 2007. p. 397–406.
11. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2008 Dec;34(12):1008–18.
12. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):648–54.
13. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Sep;9(9):CD007851.
14. Ferguson G, Make B. Stable COPD: Initial pharmacologic management. UpToDate. 2019.
15. 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 Dec;8(1):54–69.
16. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;(8). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010744.pub2>
17. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012 Apr;6(2):67–78.
18. 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 Sep;34(3):634–40.
19. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183–218.
20. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE.

- PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 16 DE ABRIL DE 2020 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo [Internet]. Diário Oficial da União; 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Tabagismo.pdf
21. Moore E, Palmer T, Newson R, Majeed A, Quint JK, Soljak MA. Pulmonary Rehabilitation as a Mechanism to Reduce Hospitalizations for Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Oct;150(4):837–59.
 22. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;(2). Available from: <https://doi.org//10.1002/14651858.CD003793.pub3>
 23. 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 Mar;18(3):213–21.
 24. Benzo R, Farrell MH, Chang C-CH, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J, et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug;180(3):239–46.
 25. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11–8.
 26. Ninane V, Corhay J-L, Germonpré P, Janssens W, Joos GF, Liistro G, et al. Inhaled treatment of COPD: a Delphi consensus statement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:793–801.
 27. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Mar;(3):CD010844.
 28. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2006 Jul;2006(3):CD006101.
 29. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J*. 2017 Feb;49(2).
 30. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Nov;2013(11):CD003794.
 31. 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(3):261–6.
 32. Ram FSF. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Mar;12(2):132–9.
 33. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 May;5(5):CD001287.
 34. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JADJ, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Aug;365(8):689–98.
 35. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1362.e1-6.
 36. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov;180(10):948–55.
 37. Tricco AC, Striffler L, Veroniki A-A, Yazdi F, Khan PA, Scott A, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Oct;5(10):e009183.
 38. Petite SE. Role of Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting $\beta(2)$ -Agonist Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Pharmacother*. 2017 Aug;51(8):696–705.
 39. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled

- corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database Syst Rev.* 2017 Feb;2(2):CD012066.
40. Calzetta L, Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M, Matera MG. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev an Off J Eur Respir Soc.* 2017 Jan;26(143).
 41. Calverley P, Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology.* 2016 May;21(4):581–9.
 42. Kardos P, Worsley S, Singh D, Román-Rodríguez M, Newby DE, Müllerová H. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2885–95.
 43. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:907–22.
 44. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016 Jan;71(1):15–25.
 45. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2015 Sep;(9):CD009552.
 46. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016 May;149(5):1181–96.
 47. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório nº 585 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2020.
 48. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA SCTIE/MS Nº 66, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2020. Torna pública a decisão de incorporar o brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol, conforme Prot. Diário Oficial da União. 2020.
 49. Grant AC, Walker R, Hamilton M, Garrill K. The ELLIPTA® Dry Powder Inhaler: Design, Functionality, In Vitro Dosing Performance and Critical Task Compliance by Patients and Caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015 Dec;28(6):474–85.
 50. Prime D, de Backer W, Hamilton M, Cahn A, Preece A, Kelleher D, et al. Effect of Disease Severity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Inhaler-Specific Inhalation Profiles Through the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015 Dec;28(6):486–97.
 51. Balóira A, Abad A, Fuster A, García Rivero JL, García-Sidro P, Márquez-Martín E, et al. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1021–33.
 52. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2012 Jul;(7):CD002991.
 53. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England).* 2009 Aug;374(9691):712–9.
 54. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016 Feb;71(2):118–25.
 55. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JEA, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest.* 2016 Aug;150(2):320–8.
 56. 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 Nov;300(20):2407–16.

57. Ma Z, Zhang W. Short-term versus longer duration of glucocorticoid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016 Oct;40:84–90.
58. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Sep;(9):CD001288.
59. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2005 Oct;2005(4):CD001744.
60. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT, et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint recommendations of Indian Chest Society and National College of Chest Physicians (India). *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2014;56 Spec No:5–54.
61. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun;309(21):2223–31.
62. Aerolin® sulfato de salbutamol [bula de medicamento]. Burgos: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2021.
63. ATROVENT® (brometo de ipratrópio) [bula de medicamento]. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. 2019.
64. Serevent® Diskus® (xinafoato de salmeterol) [bula de medicamento]. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2013.
65. FLUIR® (fumarato de formoterol di-hidratado) [bula de medicamento]. Anápolis: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. 2021.
66. Anoro® Ellipta® (brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol) [bula de medicamento]. Hertfordshire: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2021.
67. SPIOLTO® (brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol) [bula de medicamento]. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. 2019.
68. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jul;383(1):35–48.
69. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2021 Mar 1;203(5):553–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252985>
70. Clenil® (dipropionato de beclometasona) [bula de medicamento]. Parma: Chiesi Farmacêutica Ltda. 2019.
71. BUSONID® (budesonida) [bula de medicamento]. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 2019.
72. Berotec® (bromidrato de fenoterol) [bula de medicamento]. São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. 2019.
73. 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 Aug;66(8):699–708.
74. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014. *Diário Oficial da União.* 2014.
75. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(12).
76. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2011 Mar;3:107–29.

77. Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Puneekar YS. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1863–81.
78. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Relatório nº 606 - Exclusão do Xinafoato de Salmeterol aerossol bucal 50 mcg para tratamento da Asma e da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Ministério da Saúde. 2021.

