



Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva: uma análise sobre o manejo dos pacientes segundo suas classificações

Maria Fernanda Souza ¹, Patrícia dos Santos Ribeiro ², Hanna Michelle Melo Garcia ³, Maria Carolina Vieira Valle ⁴, Ariane Dias dos Santos ⁵.

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição pulmonar progressiva e irreversível caracterizada por uma limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível e geralmente resulta de uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos. De acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023, a classificação da DPOC é fundamentada em três critérios principais: a gravidade da obstrução das vias aéreas, a severidade dos sintomas e o risco de exacerbações. O tratamento inicial e mais crucial para pacientes com DPOC é a cessação do tabagismo, que é o principal fator de risco e a causa mais significativa da doença. Sendo assim, é importante avaliar como o processo terapêutico é feito conforme a classificação do paciente, para buscar uma análise de eficácia, bem como observação de terapias que estão apresentando êxito no manejo da DPOC. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre o manejo da DPOC, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, os estudos evidenciam progressos importantes no manejo da DPOC, destacando a eficácia das terapias combinadas e a necessidade de ajustes terapêuticos baseados em características individuais dos pacientes. Entretanto, ainda são necessárias mais pesquisas para explorar a durabilidade dos efeitos das intervenções, a otimização das estratégias de tratamento e o impacto a longo prazo sobre a qualidade de vida dos pacientes com DPOC.

Palavras-chave: Pneumologia; DPOC; Manejo.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease: an analysis of patient management according to their classifications

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a progressive and irreversible lung condition characterized by airflow limitation that is not fully reversible and usually results from an abnormal inflammatory response of the lungs to harmful particles or gases. According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023, the classification of COPD is based on three main criteria: the severity of airway obstruction, the severity of symptoms and the risk of exacerbations. The initial and most crucial treatment for COPD patients is smoking cessation, which is the main risk factor and most significant cause of the disease. Therefore, it is important to evaluate how the therapeutic process is carried out according to the patient's classification, to seek an analysis of effectiveness, as well as observation of therapies that are proving successful in the management of COPD. This is a systematic review of the literature, which investigated the management of COPD, by collecting data on the platforms PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE and Scielo, over the last 5 years. Thus, studies demonstrate important progress in the management of COPD, highlighting the effectiveness of combined therapies and the need for therapeutic adjustments based on individual patient characteristics. However, more research is still needed to explore the durability of the effects of interventions, the optimization of treatment strategies, and the long-term impact on the quality of life of patients with COPD.

Keywords: Pulmonology; COPD; Management.

Instituição afiliada – ¹FAMINAS BH, ²FIP-Guanambi, ³CEUMA, ⁴UNIFAA, ⁵Afya Abaetetuba.

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Julho e publicado em 29 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5288-5303>

Autor correspondente: Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara nepomucenolucas@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição pulmonar progressiva e irreversível caracterizada por uma limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível e geralmente resulta de uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos. A DPOC engloba duas condições principais: bronquite crônica e enfisema pulmonar. A bronquite crônica é definida por uma tosse produtiva persistente com secreção mucosa, ocorrendo por pelo menos três meses em dois anos consecutivos, enquanto o enfisema é caracterizado pela destruição dos alvéolos e perda da elasticidade pulmonar, levando à redução da área de superfície disponível para troca gasosa (Christenson et al., 2022).

Os principais fatores de risco para a DPOC incluem a exposição prolongada ao fumo de tabaco, poluentes atmosféricos, e exposição ocupacional a substâncias nocivas, como poeiras e produtos químicos. A patogênese da DPOC envolve a infiltração de células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos, e a liberação de mediadores inflamatórios e proteases que causam dano às estruturas pulmonares e alteram a função das vias aéreas. Esse processo inflamatório leva ao aumento da resistência ao fluxo aéreo e à redução da ventilação pulmonar, resultando em sintomas clínicos como dispneia, tosse crônica e produção excessiva de expectoração (Corlateanu et al., 2020).

A fisiopatologia da DPOC é caracterizada por um complexo processo inflamatório crônico que resulta em obstrução progressiva das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, conduzindo à limitação do fluxo aéreo. Esta condição é primariamente desencadeada pela exposição a agentes irritantes, com o fumo de tabaco sendo o fator de risco mais significativo. No entanto, poluentes ambientais e exposições ocupacionais também desempenham papéis relevantes (Easter et al., 2020).

A inflamação crônica na DPOC é mediada por um desequilíbrio entre as proteases e antiproteases, que resulta em danos estruturais extensivos aos pulmões. A exposição prolongada aos irritantes provoca a infiltração de células inflamatórias, principalmente neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, nos tecidos pulmonares. Essas células liberam mediadores inflamatórios, como interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e proteases, que perpetuam o estado inflamatório e causam dano aos



tecidos. A atividade desregulada das proteases, especialmente a elastase neutrofílica e a metaloproteinase da matriz, leva à degradação do colágeno e da elastina, resultando em destruição dos alvéolos e perda da elasticidade pulmonar, caracterizando o enfisema (Easter et al., 2020).

Simultaneamente, ocorre a remodelação das vias aéreas com hiperplasia e hipertrofia das glândulas submucosas, hipertrofia das células musculares lisas e fibrose da parede das vias aéreas. Estas alterações contribuem para o estreitamento e obstrução das vias aéreas, dificultando o fluxo aéreo e aumentando a resistência ao fluxo expiratório. A bronquite crônica é marcada pela produção excessiva de muco e pela hiperplasia das células caliciformes, resultando em tosse produtiva e obstrução adicional das vias aéreas (Mathioudakis et al., 2020).

O dano estrutural e funcional dos pulmões na DPOC é progressivo e irreversível, levando a uma redução da capacidade vital forçada (FVC) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1). A limitação do fluxo aéreo é exacerbada por uma resposta inflamatória exacerbada e pela perda da elasticidade pulmonar. A hipoxemia e a hipercapnia resultantes da destruição alveolar e da ventilação inadequada podem levar a complicações sistêmicas, como cor pulmonale e insuficiência cardíaca direita (Mathioudakis et al., 2020).

As manifestações clínicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) refletem a combinação de obstrução das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, e variam amplamente entre os pacientes, dependendo da gravidade da doença e da predominância de bronquite crônica ou enfisema. A apresentação clínica geralmente inclui sintomas respiratórios persistentes e crônicos, com um padrão característico de dispneia, tosse e produção excessiva de muco (Mathioudakis et al., 2020).

A dispneia é o sintoma mais prevalente e debilitante, frequentemente relatada como uma sensação de falta de ar progressiva que piora com a atividade física e pode ocorrer em repouso nas fases mais avançadas da doença. A dispneia é resultado da obstrução das vias aéreas e da destruição dos alvéolos, que reduzem a capacidade de ventilação eficiente e aumentam a resistência ao fluxo aéreo. A gravidade da dispneia é muitas vezes avaliada por escalas como a Escala de Dispneia de MRC (Medical Research



Council) e o Questionário de Qualidade de Vida em Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (CAT) (Wu et al., 2023).

De acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023, a classificação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é fundamentada em três critérios principais: a gravidade da obstrução das vias aéreas, a severidade dos sintomas e o risco de exacerbações. A gravidade da obstrução das vias aéreas é avaliada pela espirometria, categorizando os pacientes em quatro estágios com base no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em relação ao previsto: GOLD 1 (leve, VEF1 \geq 80%), GOLD 2 (moderado, VEF1 entre 50% e 79%), GOLD 3 (grave, VEF1 entre 30% e 49%) e GOLD 4 (muito grave, VEF1 $<$ 30%) (Baou et al., 2021).

Os sintomas são classificados utilizando escalas como o Questionário de Sintomas de DPOC (CAT) ou a Escala de Dispneia de Medical Research Council (mMRC), resultando em quatro grupos: A (baixo risco, poucos sintomas), B (baixo risco, muitos sintomas), C (alto risco, poucos sintomas) e D (alto risco, muitos sintomas). Além disso, o risco de exacerbações é avaliado com base na frequência e gravidade das exacerbações, com pacientes sendo categorizados como de baixo ou alto risco. Essa classificação multifatorial permite uma abordagem individualizada para o manejo da DPOC, visando otimizar o tratamento com base nas características específicas de cada paciente (Baou et al., 2021).

A tosse crônica é uma manifestação comum, caracterizada por persistência por mais de três meses durante pelo menos dois anos. Esta tosse é frequentemente produtiva, com a expectoração de muco, que pode variar em quantidade e consistência, sendo tipicamente espesso e amarelado ou esverdeado em casos de exacerbação. A produção de muco é particularmente pronunciada em pacientes com predominância de bronquite crônica, devido à hiperplasia das glândulas submucosas e à inflamação crônica das vias aéreas (Baou et al., 2021).

Os pacientes com DPOC também podem apresentar cianose periférica, uma coloração azulada dos lábios e extremidades, resultante da hipoxemia crônica. A hipoxemia é causada pela ventilação inadequada e pela redução da área de superfície disponível para trocas gasosas, enquanto a hipercapnia, ou aumento dos níveis de dióxido de carbono no sangue, pode ocorrer devido à ventilação inadequada e à



dificuldade em expulsar o CO₂ (Lazarinis et al., 2024).

A insuficiência respiratória crônica, frequentemente associada à DPOC avançada, pode levar a complicações sistêmicas, incluindo cor pulmonale, uma condição caracterizada pelo aumento da pressão arterial na circulação pulmonar e pelo subsequente desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita. Manifestações clínicas adicionais de cor pulmonale podem incluir edema periférico, ascite e hepatomegalia (Vogelmeier et al., 2020).

As exacerbações agudas da DPOC, frequentemente precipitadas por infecções respiratórias ou exposições a irritantes, resultam em uma piora súbita dos sintomas, como aumento da dispneia, alteração na tosse e produção de muco, e pode levar a uma deterioração significativa na função pulmonar. Essas exacerbações são episódios críticos que podem requerer tratamento intensivo, incluindo broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos (Vogelmeier et al., 2020).

O diagnóstico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é baseado na integração de informações clínicas, avaliação dos sintomas e realização de exames complementares que confirmam a presença e a extensão da obstrução das vias aéreas. O diagnóstico precoce e preciso é fundamental para a gestão adequada da doença e a implementação de estratégias terapêuticas eficazes (Christenson et al., 2022).

A abordagem diagnóstica começa com uma anamnese detalhada e uma avaliação clínica rigorosa. A história médica deve incluir a duração e a natureza dos sintomas respiratórios, como dispneia, tosse crônica e produção de muco. A exposição a fatores de risco, como tabagismo, poluição ambiental e exposição ocupacional a irritantes pulmonares, deve ser cuidadosamente investigada. A avaliação clínica também inclui um exame físico, onde se busca evidências de obstrução das vias aéreas, como roncos e sibilos, além de sinais de cor pulmonale, como cianose e edema periférico (Christenson et al., 2022).

A espirometria é o exame diagnóstico padrão-ouro para a confirmação da DPOC. Este exame mede o fluxo de ar durante a respiração forçada e avalia parâmetros fundamentais, como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) e a capacidade vital forçada (FVC). O diagnóstico de DPOC é confirmado quando o FEV1/FVC é inferior a 0,70 após a administração de um broncodilatador de ação rápida, indicando



obstrução persistente das vias aéreas. A gravidade da DPOC é classificada com base na porcentagem do valor previsto do FEV₁, variando de leve a muito grave (Corlateanu et al., 2020).

Além da espirometria, outros testes de função pulmonar podem ser utilizados para uma avaliação mais completa. A medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) pode ser útil para avaliar a extensão da destruição do parênquima pulmonar, especialmente em casos de enfisema predominante. A pletismografia corporal é utilizada para medir volumes pulmonares totais e a capacidade residual funcional, contribuindo para a avaliação de hiperinflação e a caracterização da obstrução das vias aéreas (Corlateanu et al., 2020).

A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) são frequentemente empregadas para visualizar alterações estruturais nos pulmões. A radiografia de tórax pode revelar sinais indiretos de DPOC, como hiperinflação pulmonar e aumento do espaço retroesternal, mas não é suficientemente sensível para o diagnóstico precoce. A TCAR é mais informativa, revelando alterações típicas de enfisema, como áreas de baixa densidade associadas à destruição do parênquima pulmonar, e pode ajudar a diferenciar DPOC de outras condições pulmonares (Easter et al., 2020).

A gasometria arterial é utilizada para avaliar a troca gasosa e a acidose respiratória. Ela mede os níveis de oxigênio (PaO₂) e dióxido de carbono (PaCO₂) no sangue arterial e pode fornecer informações sobre a gravidade da insuficiência respiratória e a presença de hipoxemia ou hipercapnia. Em casos avançados de DPOC, a gasometria pode revelar hipoxemia crônica e hipercapnia, indicando comprometimento significativo da função respiratória (Cazzola et al., 2019).

Embora não sejam específicos para o diagnóstico de DPOC, exames laboratoriais podem ajudar na avaliação da presença de comorbidades e na exclusão de outras condições que possam imitar os sintomas de DPOC. A análise do sangue pode revelar leucocitose em caso de exacerbação infecciosa e a presença de proteínas inflamatórias, como a proteína C-reativa, que pode estar elevada em processos inflamatórios agudos (Almagro et al., 2020).

O tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) visa a modificação

do curso da doença, a redução dos sintomas, a prevenção de exacerbações e a melhoria da qualidade de vida do paciente. A abordagem terapêutica é multifacetada, envolvendo estratégias farmacológicas e não farmacológicas que são adaptadas às necessidades individuais dos pacientes com base na gravidade da doença e nas comorbidades presentes (Almagro et al., 2020).

O tratamento inicial e mais crucial para pacientes com DPOC é a cessação do tabagismo, que é o principal fator de risco e a causa mais significativa da doença. A interrupção do tabagismo está associada a uma desaceleração na progressão da obstrução das vias aéreas e a uma redução nas exacerbações. A abordagem para ajudar os pacientes a parar de fumar inclui aconselhamento, terapia de substituição de nicotina e medicamentos como bupropiona e vareniclina (Lazarinis et al., 2024).

Sendo assim, é importante avaliar como o processo terapêutico é feito conforme a classificação do paciente, para buscar uma análise de eficácia, bem como observação de terapias que estão apresentando êxito no manejo da DPOC.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, abordando sobre o manejo da DPOC. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Doença pulmonar obstrutiva crônica" e "Manejo".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo artigos científicos realizados com seres humanos ou animais e publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram sobre o manejo da DPOC.

A pesquisa resultou em 564 resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem inicial, que resultou na exclusão de 359 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 5 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, sobre o manejo da DPOC.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os estudos, bem como a resposta obtida, e quais artigos apresentaram um esclarecimento a respeito do manejo da DPOC.



RESULTADOS

Os estudos tentam estabelecer uma relação sobre o manejo da DPOC, estabelecendo a relação de efeitos e impactos na qualidade de vida desses indivíduos.

No estudo de fase III ETHOS (NCT02465567), desenvolvido por Martinez et al., que avaliou a eficácia e segurança da terapia tripla com budesonida/glicopirrolato/fumarato de formoterol (BGF) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), foram observadas reduções significativas na mortalidade por todas as causas com BGF 320 em comparação com glicopirrolato/fumarato de formoterol (GFF). Inicialmente, 384 dos 8.509 pacientes não tinham status vital na Semana 52, mas a recuperação dos dados finais revelou que o risco de mortalidade com BGF 320 foi significativamente menor do que com GFF (razão de risco 0,51; IC 95%: 0,33-0,80; P = 0,0035). Comparativamente, não houve diferenças significativas na mortalidade entre BGF 320 e budesonida/fumarato de formoterol (BFF) (razão de risco 0,72; IC 95%: 0,44-1,16; P = 0,1721), e BGF 160 não demonstrou uma redução significativa no risco de mortalidade em comparação com os comparadores duplos. A análise excluindo os primeiros 30, 60 ou 90 dias de tratamento não alterou os resultados. As taxas de mortalidade por causas cardiovasculares foram 0,5%, 0,8%, 1,4% e 0,5% nos grupos BGF 320, BGF 160, GFF e BFF, respectivamente. Conclui-se que, após a recuperação dos dados de status vital, a terapia tripla com BGF 320 foi eficaz na redução da mortalidade em comparação com GFF, mas não significativamente superior a BFF, e que a terapia com BGF 160 não ofereceu benefício adicional em termos de mortalidade em comparação com os comparadores duplos.

No estudo global de fase 3 IMPACT (NCT02164513), desenvolvido por Pascoe et al., que comparou a eficácia da terapia tripla com inalador único (furoato de fluticasona-umeclidínio-vilanterol) com terapias duplas (furoato de fluticasona-vilanterol ou umeclidínio-vilanterol) em pacientes com DPOC moderada a muito grave, a análise focou na interação entre a contagem de eosinófilos no sangue e a eficácia do tratamento. A pesquisa utilizou polinômios fracionários para modelar a relação entre as contagens de eosinófilos e a redução das exacerbações, e regressão binomial negativa para quantificar as exacerbações moderadas e graves. Os resultados indicaram que a terapia tripla e a terapia dupla com corticosteroides inalatórios (ICS) foram mais eficazes

na redução das exacerbações em pacientes com contagens mais elevadas de eosinófilos no sangue. Especificamente, a taxa de exacerbações moderadas e graves foi significativamente menor com a terapia tripla em comparação com umeclidínio-vilanterol em pacientes com contagens de eosinófilos de 310 células/ μ L ou mais (razão de taxa 0,56; IC 95%: 0,47-0,66), mas não em pacientes com contagens inferiores a 90 células/ μ L (razão de taxa 0,88; IC 95%: 0,74-1,04). Similarmente, a terapia com furoato de fluticasona-vilanterol mostrou uma redução significativa em contagens elevadas de eosinófilos (razão de taxa 0,56; IC 95%: 0,47-0,66), mas não em contagens baixas (razão de taxa 1,09; IC 95%: 0,91-1,29). A eficácia também foi modulada pelo status de tabagismo, com ex-fumantes apresentando maior resposta ao tratamento com ICS em todas as faixas de contagem de eosinófilos comparados aos fumantes atuais. Os resultados sugerem que a avaliação da contagem de eosinófilos e do status de tabagismo pode otimizar a escolha da terapia com corticosteroides inalatórios na prática clínica para pacientes com DPOC e histórico de exacerbações.

No estudo IMPACT, promovido por Lipson et al., uma análise pós-hoc investigou a mortalidade por todas as causas (MCA) após a coleta adicional de dados vitais, que inicialmente havia excluído 574 pacientes devido a informações incompletas. Pacientes com DPOC em risco de exacerbações foram randomizados para tratamento com furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol (FF/UMEC/VI) 100/62,5/25 μ g, furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) 100/25 μ g, ou umeclidínio/vilanterol (UMEC/VI) 62,5/25 μ g. Dados de status vital foram obtidos para 99,6% da população com intenção de tratar (n = 10.355), revelando 98 mortes (2,36%) no grupo FF/UMEC/VI, 109 mortes (2,64%) no grupo FF/VI e 66 mortes (3,19%) no grupo UMEC/VI. A terapia tripla FF/UMEC/VI demonstrou uma redução significativa na razão de risco para morte em comparação com UMEC/VI (0,72; IC 95%: 0,53-0,99; P = 0,042), mas não em comparação com FF/VI (razão de risco 0,89; IC 95%: 0,67-1,16; P = 0,387). A adjudicação independente confirmou taxas mais baixas de mortalidade cardiovascular, respiratória e associada à DPOC para o grupo FF/UMEC/VI. Esses resultados indicam que a terapia tripla com FF/UMEC/VI reduz o risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com DPOC sintomática e histórico de exacerbações, comparado ao tratamento com UMEC/VI.

O estudo, desenvolvido por Tan et al., investigou a eficácia da oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo (HFNC) em comparação com a ventilação não invasiva



(VNI) para prevenir a falha do tratamento pós-extubação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência respiratória hipercápnica. Pacientes com DPOC previamente intubados foram randomizados para HFNC ou VNI após extubação em dois hospitais universitários terciários. O desfecho primário foi a falha do tratamento, definida como necessidade de retomar ventilação invasiva ou troca de modalidade de tratamento. Entre os 96 pacientes randomizados, 44 no grupo HFNC e 42 no grupo VNI foram incluídos na análise. A taxa de falha do tratamento foi de 22,7% no grupo HFNC e 28,6% no grupo VNI, com uma diferença de risco de -5,8% (IC 95%: -23,8 a 12,4%, $P = 0,535$), que não ultrapassou a margem de não inferioridade de 9%. A intolerância ao tratamento foi significativamente menor no grupo HFNC em comparação com o grupo VNI (diferença de risco de -50,0%; IC 95%: -74,6 a -12,9%, $P = 0,015$). Um e 24 horas após a extubação, a frequência respiratória no grupo HFNC retornou à linha de base, enquanto no grupo VNI permaneceu elevada. O grupo HFNC também teve menos intervenções diárias de cuidados com as vias aéreas e apresentou melhores resultados em termos de conforto e menor incidência de ruptura da pele nasal e facial, em comparação com o grupo VNI. Conclui-se que, em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória hipercápnica, a HFNC não aumentou as taxas de falha do tratamento em comparação com a VNI e demonstrou superioridade em termos de tolerância e conforto.

O estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, promovido por Vermeersch et al., investigou o efeito da azitromicina em baixa dose na prevenção de falha do tratamento (FT) em pacientes hospitalizados devido a exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica (EADPOC). Pacientes com histórico de tabagismo ≥ 10 anos-maço e uma ou mais exacerbações no ano anterior foram randomizados para receber azitromicina (500 mg/d por 3 dias, seguido de 250 mg a cada 2 dias por 3 meses) ou placebo, além do tratamento padrão com corticosteroides sistêmicos e antibióticos. O desfecho primário foi a taxa de FT aos 3 meses, definida como a necessidade de intensificação do tratamento, aumento do atendimento hospitalar, readmissão respiratória ou mortalidade por todas as causas. Entre os 301 pacientes randomizados, a taxa de FT foi de 49% no grupo azitromicina e 60% no grupo placebo (razão de risco, 0,73; IC 95%, 0,53-1,01; $P = 0,0526$). A intensificação do tratamento e aumento do atendimento hospitalar foram significativamente menores no grupo azitromicina (47% vs. 60%, $P = 0,0272$; 13% vs. 28%, $P = 0,0024$), embora a



mortalidade não tenha mostrado diferença significativa (2% vs. 4%, $P = 0,5075$). Os benefícios clínicos observados foram sustentados apenas durante o período de tratamento, com perda de eficácia após a descontinuação da azitromicina. Conclui-se que a azitromicina em baixa dose pode reduzir significativamente a falha do tratamento em pacientes com EADPOC hospitalizados, mas um tratamento prolongado pode ser necessário para manter os benefícios clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a análise dos estudos de fase III sobre o manejo da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) revela avanços significativos e novas perspectivas para a gestão desta condição complexa. O estudo ETHOS demonstrou que a terapia tripla com budesonida/glicopirrolato/fumarato de formoterol (BGF) 320 foi associada a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas quando comparada com a terapia dupla glicopirrolato/fumarato de formoterol (GFF), com uma razão de risco de 0,51 (IC 95%: 0,33-0,80; $P = 0,0035$). Em contraste, a terapia com BGF 160 não apresentou uma vantagem clara em relação aos comparadores duplos. A análise da mortalidade cardiovascular entre os diferentes grupos de tratamento revelou taxas variáveis, mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, indicando que a eficácia da BGF 320 é notável principalmente em termos de redução da mortalidade global.

No estudo IMPACT, a comparação entre a terapia tripla com furoato de fluticasona-umeclidínio-vilanterol e as terapias duplas revelou que a terapia tripla foi superior na redução das exacerbações em pacientes com contagens elevadas de eosinófilos no sangue. A análise também sugeriu que o status de tabagismo influencia a eficácia do tratamento com corticosteroides inalatórios, com ex-fumantes apresentando uma resposta mais favorável. Esses achados enfatizam a importância da estratificação dos pacientes com base em características biomarcadoras e comportamentais para otimizar o tratamento da DPOC.

A análise pós-hoc do estudo IMPACT revelou que a terapia tripla com furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol (FF/UMEC/VI) reduziu significativamente o risco de mortalidade em comparação com umeclidínio/vilanterol (UMEC/VI), embora não tenha demonstrado superioridade em relação à furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI). Esses



resultados reforçam o papel potencial da terapia tripla na redução da mortalidade em pacientes com DPOC, principalmente em comparação com regimes terapêuticos baseados apenas em broncodilatadores.

O estudo conduzido por Tan et al. forneceu evidências importantes sobre a oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo (HFNC), que mostrou não ser inferior à ventilação não invasiva (VNI) na prevenção da falha do tratamento pós-extubação em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória hipercápnica. A HFNC foi associada a uma menor taxa de intolerância ao tratamento e melhor conforto dos pacientes, destacando-a como uma alternativa viável à VNI em termos de gestão pós-extubação.

Finalmente, o estudo de Vermeersch et al. sobre a azitromicina em baixa dose demonstrou que a terapia pode reduzir a falha do tratamento em pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de DPOC, embora os benefícios clínicos se limitassem ao período de tratamento e não fossem sustentados a longo prazo. A redução da necessidade de intensificação do tratamento e o menor aumento no atendimento hospitalar foram significativos, sugerindo que a azitromicina pode ser uma opção útil para melhorar o manejo de exacerbações agudas, embora seu benefício prolongado ainda precise ser mais bem definido.

Esses estudos evidenciam progressos importantes no manejo da DPOC, destacando a eficácia das terapias combinadas e a necessidade de ajustes terapêuticos baseados em características individuais dos pacientes. Entretanto, ainda são necessárias mais pesquisas para explorar a durabilidade dos efeitos das intervenções, a otimização das estratégias de tratamento e o impacto a longo prazo sobre a qualidade de vida dos pacientes com DPOC. Estudos futuros devem focar na identificação de subgrupos de pacientes que mais se beneficiam dessas terapias e na avaliação de intervenções prolongadas para garantir a manutenção dos benefícios clínicos e a melhoria contínua da gestão da DPOC.

REFERÊNCIAS

ALMAGRO, P. et al. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *International Journal of COPD*, v. Volume 15, p. 755–764, 1 abr. 2020.



BAOU, K. et al. Beta Blockers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Sum of Evidence. *Current Hypertension Reviews*, v. 17, n. 3, p. 196–206, 1 dez. 2021.

CHRISTENSON, S. A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, v. 399, n. 10342, p. 2227–2242, 1 jun. 2022.

CORLATEANU, A. et al. “Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art.” *Pulmonology*, v. 26, n. 2, p. 95–100, 1 mar. 2020.

CAZZOLA, M. et al. Evolving Concepts in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Blood-Based Biomarkers. *Molecular Diagnosis & Therapy*, v. 23, n. 5, p. 603–614, 18 jul. 2019.

EASTER, M. et al. Targeting Aging Pathways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6924–6924, 21 set. 2020.

LAZARINIS, N. et al. Small airways disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, p. 1–14, 24 jul. 2024.

LIPSON, D. A. et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 201, n. 12, p. 1508–1516, 15 jun. 2020.

MARTINEZ, F. J. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 203, n. 5, p. 553–564, 1 mar. 2021.

MATHIOUDAKIS, A. G. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax*, v. 75, n. 6, p. 520–527, 26 mar. 2020.

PASCOE, S. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination



therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 7, n. 9, p. 745–756, 1 set. 2019.

TAN, D. et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients after extubation: a multicenter, randomized controlled trial. *Critical Care*, v. 24, n. 1, 6 ago. 2020.

VERMEERSCH, K. et al. Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 200, n. 7, p. 857–868, 1 out. 2019.

VOGELMEIER, C. F. et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory Medicine*, v. 166, p. 105938–105938, 1 maio 2020.

WU, F. et al. [Progress in pre-chronic obstructive pulmonary disease]. *PubMed*, v. 46, n. 10, p. 1028–1034, 12 out. 2023.