

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Exacerbação

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pneumologia e
Tisiologia
Associação de Medicina Intensiva Brasileira*

Elaboração Final: 20 de dezembro de 2012

Participantes: Lundgren F, Maranhão B, Jardim JR, Fernandes FLA,
Mattos W, Teixeira P, Nascimento O, Oliveira J,
Barbas C, Andrada NC, Stirbulov R

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO/LILACS e Biblioteca Cochrane, utilizando os seguintes termos descritivos (*MeSH terms*): *Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; acute disease, exacerbation, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), Lung Diseases, Obstructive, Airway Obstruction, Disease Progression, Recurrence, Cough, Dyspnea, Sputum, Mucus, Lung/secretion, Prevalence, Aged, Aged, 80 and over; Middle Aged, Risk, Severity of Illness Index, Complications, Prognosis, Prevention & control, Rehabilitation, Cause of Death, Mortality, Emergency Service, Hospital; Hospitalization, Home Care Services, Hospital-Based, inpatients, outpatients, Length of Stay, Patient Discharge, Patient Readmission, Activities of Daily Living, Quality of Life, Diagnostic Tests, Routine; Blood Gas Analysis, Biological Markers, Blood Cells, C-Reactive Protein, Polymerase Chain Reaction/methods, Inflammation, Neutrophils, Leukocyte count, Sensitivity and Specificity, Predictive Value of Tests, Reference Values, Likelihood Functions, Bacterial Infections, Virus Diseases, Bacteria/isolation & purification; Bronchi/microbiology, Monitoring, Ambulatory, Oximetry, Respiratory Insufficiency/blood; Respiratory function Test, Breath Tests, Spirometry, Vital Capacity, Forced Expiratory Volume, Peak Expiratory Flow Rate, electrolytes/blood, radiography, thoracic; electrocardiography, Body Mass Index, Body composition, Body Weight, Exercise Tolerance, Intercostal Muscles, Gastroesophageal Reflux, Smoking, Hyperglycemia/chemically induced; Common Cold, Respiratory Tract Infections, Therapeutic use, Cholinergic Antagonists, Bronchodilator Agents, Adrenal Cortex Hormone, Anti-Inflammatory Agents, Glucocorticoids, Injections, Intravenous; Prednisolone, Methylprednisolone, Prednisone, Administration, oral; Administration, Inhalation; Nebulizers and Vaporizers; Aerosols/administration & dosage; Metered Dose Inhalers, Adrenergic beta-agonists, Mucolytics, Expectorants, Carbocysteine, Acetylcysteine, adverse effects, Antibiotic Prophylaxis*, Anti-bacterial Agents, Drug Therapy, combination; Combined Modality Therapy, Drug Resistance, Microbial; Drug Resistance, Multiple, bacterial; Phosphodiesterase Inhibitors, Phosphodiesterase 4 Inhibitors, Oxygen Inhalation Therapy, Positive-Pressure Respiration, Respiratory Insufficiency, Intubation, Intratracheal; Physical Therapy Modalities, Respiratory Therapy, Early Ambulation, Exercise Therapy, respiratory physiotherapist, Drainage, Postural; Musculoskeletal Manipulations, Bacterial Vaccines, Influenza, Human/prevention & control, Pneumococcal Infection/prevention & control.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Avaliar o diagnóstico e tratamento da exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, enfocando os dados de anamnese, exame físico e exames complementares. Fornecer os benefícios das alternativas terapêuticas.

CONFLITO DE INTERESSE

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 18

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença de grande impacto na saúde pública mundial e nacional, com amplo espectro de gravidade, de acordo com sua classificação. Nas formas mais acentuadas, caracteriza-se por importante indução à incapacidade dos pacientes. Em contrapartida, quando leve pode não ser detectada oportunamente, daí o alto grau de subdiagnósticos envolvidos nessa doença.

Nessa perspectiva, o estudo Platino, cujo desenho foi de base populacional e do tipo transversal, avaliou a prevalência e o impacto dessa doença na América Latina. No Brasil, a amostra utilizada foi extraída da cidade de São Paulo. A prevalência total obtida foi de 15,8%, sendo 18% homens e 14%, mulheres. Considerando-se São Paulo que é uma cidade com forte contingente populacional, proveniente de vários estados brasileiros, e que há falta de estudo semelhante em outras cidades do Brasil, tem-se considerado essa prevalência para se calcular o número de pessoas com DPOC no Brasil. Estima-se que haja por volta de 7 milhões de pessoas com DPOC no Brasil.

Para o correto diagnóstico, devem-se utilizar critérios clínicos e funcionais associadamente. Indivíduos com história de exposição ao tabaco ou biomassa, acima dos 40 anos e que apresentem dispnéia e tosse produtiva por três meses em dois anos, precisam ter o diagnóstico de DPOC considerado. A partir daí, a espirometria complementar a avaliação, fornecendo o critério funcional para o diagnóstico. De acordo com o GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2010), valor da relação VEF_1/CVF inferior a 0,7 é fortemente indicador da presença de tal enfermidade.

O foco desta diretriz é exacerbação da DPOC, visto que ela é indutora de piora clínica, espirométrica e da qualidade de vida, bem como responsável pelo aumento da mortalidade, durante e subsequentemente à sua ocorrência. Nos episódios de exacerbação, importante parcela dos pacientes procura o atendimento de emergência, sendo que o desdobramento desses casos envolve desde a possibilidade de longa internação hospitalar até o óbito.

O Consenso Brasileiro de DPOC (SBPT, 2006) define como exacerbação a “*piora persistente da condição basal estável do paciente, de surgimento agudo e que pode exigir tratamento adicional.*” Acentuação da dispnéia, aumento no volume de secreção, e também modificação de seu aspecto se constituem na exteriorização clínica de tal condição.

A presente Diretriz sobre exacerbação da DPOC reverá pontos relevantes sobre o assunto, traduzindo-os em recomendações. Com abordagem prática e objetiva, o tema será abordado, percorrendo desde a caracterização do quadro até os principais aspectos terapêuticos.

1. COMO CARACTERIZAR UMA EXACERBAÇÃO DE DPOC?

Exacerbação é definida como “um evento no curso natural da doença e é caracterizada por uma mudança na intensidade dos sintomas respiratórios do paciente, que vai além da variação normal diária, e que pode acarretar uma mudança na medicação regular do paciente”¹(B)²⁻⁴(D). O aumento dos sintomas de tosse, aperto torácico, sibilos, falta de ar e da secreção por mais de três dias é utilizado para o diagnóstico de exacerbação baseada com base em sintomas clínicos. O uso de sintomas como marcador único de exacerbação pode ocasionar dificuldade no seu diagnóstico, alguns pacientes podem perceber melhor a mudança de sintomas ocasionando aumento do relato de exacerbações⁵⁻⁸(B)⁹(D). Pacientes com DPOC geralmente apresentam de 1,5-1,9 exacerbações por ano⁸(B) a 2,4 exacerbações por ano¹(B), metade delas ocorrendo durante o inverno³(D). O uso de medicação de alívio além da medicação utilizada diariamente pelo paciente, por mais de três dias, é um critério que permite maior certeza da variação de sintomas¹⁰(A)²(D).

Ao acompanhar pacientes com DPOC por 2,5 anos observa-se que, antes do início da exacerbação, há sintomas como dor de garganta, tosse, dispnéia e sintomas semelhantes a um resfriado comum, inicialmente sem alterações da função pulmonar avaliada pelo pico de fluxo expiratório. Quedas maiores do pico de fluxo expiratório estão associadas a aumento significativo da dispnéia ou broncoespasmo durante a exacerbação ou pela presença de resfriado comum. O tempo médio da exacerbação foi de 6 dias (IC 95% 1-14 dias). A recuperação dos valores basais do pico de fluxo expiratório ocorre em 35 dias, na média, e em apenas 75,2% dos casos¹(B).

Na avaliação da gravidade da exacerbação devem ser considerados o quadro clínico apresentado, a história médica e avaliação laboratorial, podendo ser considerados como de tratamento ambulatorial ou com necessidade de internação em enfermaria ou UTI (Tabela 1).

Tabela 1

Fatores relacionados à gravidade da exacerbação da DPOC.

História clínica	Exames	Exame físico
Internamentos anteriores	Função pulmonar grave	Uso de musculatura acessória
Duração do agravo	Hipoxemia SpO ₂ < 90%	Movimento paradoxal do tórax
Doenças associadas	Hipercapnia PaCO ₂ > 45 mmHg	Aparecimento de cianose
Tratamento atual		Instabilidade hemodinâmica
Uso de ventilação mecânica prévia		Redução do grau de consciência
Dispnéia basal (MRC)		

(SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; PaCO₂ = pressão parcial de gás carbônico; MRC = escala de dispnéia do Medical Research Council)¹¹(B).

A decisão dependerá dos fatores presentes, pois não dispomos ainda de uma escala de risco para exacerbação da DPOC⁶(B)⁹(D).

As exacerbações têm sido relacionadas com piora da qualidade de vida, elevado custo econômico e social, agravamento da função pulmonar e aumento da mortalidade^{1,12,13}(B)^{3,14}(D). Estimativa de mortalidade hospitalar varia de 4% a 30% dos casos, mantendo elevada a taxa de mortalidade após alta hospitalar em até 12 meses³(D). Exacerbação de DPOC é fator independente de mortalidade e pacientes com três ou mais exacerbações por ano têm 4 vezes maior risco de morte, com $H_z=4,13$ (IC 95% 1,80-9,41)¹²(B).

O quadro clínico da exacerbação geralmente apresenta aumento da expectoração (88,7%), dispneia (87,5%), mudança da cor da expectoração (64,4%), broncoespasmo e presença de febre (43,5%)¹⁵(B)¹⁶(C).

Na procura de serviços de emergência por sintomas respiratórios em fumantes e ex-fumantes, a DPOC deve ser pesquisada⁵(B).

Recomendações

- A exacerbação do DPOC é fator independente de mortalidade¹²(B), piora a qualidade de vida¹³(B), leva a agravamento da função pulmonar em 25% dos casos¹(B) e tem elevado custo econômico e social.
- Os agravos dos sintomas respiratórios por mais de três dias, o aumento do uso de medicamentos broncodilatadores, ou presença de sintoma que ocasionem a procura de serviços de saúde caracterizam a exacerbação da DPOC²⁻⁴(D).

- Deve ser pesquisada a existência da DPOC em todo o fumante ou ex-fumante que procure atendimento médico na presença de sintomas respiratórios agudos⁵(B).
- Na avaliação da gravidade da exacerbação devem ser relevados o quadro clínico apresentado, a história médica e a avaliação laboratorial, podendo ser considerados como de tratamento ambulatorial ou com necessidade de internação em enfermaria ou UTI¹¹(B).

2. HÁ DIFERENÇAS ENTRE O QUE É UMA EXACERBAÇÃO E PIORA DAS CONDIÇÕES RESPIRATÓRIAS POR CAUSAS CONCOMITANTES?

Exacerbação da DPOC é a piora sintomática relacionada a um processo inflamatório agudo nas vias aéreas em resposta a um agressor, seja químico ou microbiológico. Já o aumento dos sintomas respiratórios no paciente com DPOC pode ocorrer devido às doenças concomitantes, como tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, insuficiência cardíaca, câncer do pulmão, insuficiência coronariana aguda, pneumonia e arritmias. A identificação ou exclusão desses eventos é fundamental durante a avaliação do portador de DPOC com suspeita de exacerbação^{11,17}(B)²(D). (Tabela 2).

As infecções respiratórias são responsáveis por exacerbações da DPOC (50%-70%), e também por pneumonia adquirida na comunidade (presente entre 25%-50% dos pacientes com DPOC que necessitam de internação hospitalar¹⁸(B).

A associação entre DPOC e diabetes é estimada em 22% e ela aumenta o tempo de

permanência de 6 para 7,8 dias e mortalidade de 4% para 8% em relação a pacientes não-diabéticos¹⁹(B).

Ainda é estudada a relação entre sintomas da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e exacerbação do DPOC²⁰⁻²²(B), mas a queixa de refluxo e/ou queimação gástrica ocorre em todas as apresentações de DPOC²³(A).

Resultados de autópsias reforçam a importância do diagnóstico diferencial da insuficiência respiratória de pacientes DPOC internados no hospital com diagnóstico de exacerbação: 37,2% têm mortes relacionadas com insuficiência cardíaca; 27,9% por pneumonia e 20,9% por tromboembolismo pulmonar. Somente 14% dos pacientes têm causa morte por insuficiência respiratória decorrente da progressão da DPOC²⁴(B).

Recomendação

Há diferenças entre exacerbação de DPOC e aparecimento de outras condições respiratórias

Tabela 2

Doenças ou causas que podem confundir exacerbação da DPOC¹⁷(B)²⁵(D).

Doenças pulmonares	Doenças não pulmonares	Outras causas
Pneumonia	Insuficiência cardíaca	Falta da medicação
Tromboembolismo pulmonar	Cardiopatia isquêmica	Uso errado da medicação
Pneumotórax	Arritmias cardíacas	Uso de sedativos
Derrame pleural	Ansiedade, pânico	
Aspiração	DRGE	

DRGE = doença do refluxo gastroesofágico.

concomitantes, como insuficiência cardíaca, pneumonia, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax e insuficiência coronariana aguda cujas prevalências não são pequenas^{11,17,24}(B). A identificação ou exclusão desses eventos é fundamental durante a avaliação do portador de DPOC com suspeita de exacerbação^{11,17}(B).

3. QUE CRITÉRIOS DEVEM SER UTILIZADOS PARA DEFINIR SE O PACIENTE PRECISA SER INTERNADO OU PODE SER TRATADO EM REGIME AMBULATORIAL?

O risco de morte por uma exacerbação está diretamente relacionado ao desenvolvimento de acidose respiratória, à presença de doenças associadas significativas e à necessidade de suporte ventilatório⁶(B)^{26,27}(D). Assim sendo, deve-se considerar que a presença de quaisquer das condições listadas na tabela 3 devem levar o paciente a internação.

A probabilidade de internação hospitalar aumenta em pacientes com exacerbação de DPOC que sejam mais idosos^{6,28}(B), já com limitação para atividade de vida diária, ex-tabagistas e que tenham tido outra internação hospitalar nos últimos dois anos⁶(B); pacientes com $VEF_1 < 35\%$, já dependentes de oxigenioterapia domiciliar e corticoterapia contínua e pneumonia ou sinusite prévias²⁹(B). O aumento da necessidade domiciliar de uso de broncodilatadores β_2 agonista também é fator de risco para necessidade de internações hospitalares, assim como surgimento de confusão mental ou rebaixamento de consciência⁶(B), pacientes com declínio progressivo da função pulmonar, ainda expostos a tabagismo passivo³⁰(B) e com baixo índice de massa corporal^{31,32}(B). Todos estes fatores devem ser avaliados para indicação de tratamento hospitalar em ambiente de terapia intensiva³³(B).

Tabela 3

Fatores indicadores de internação de exacerbação da DPOC⁶(B)^{26,27}(D).

Incapacidade de ser cuidado em domicílio
DPOC muito grave
Falência de tratamento ambulatorial
Doenças associadas com repercussões clínicas: insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, arritmia cardíaca, doença renal ativa ou doença hepática ativa
Suspeita de outros diagnósticos associados, tais como pneumonia, embolia, derrame pleural ou pneumotórax
Dispneia acentuada que não melhora com tratamento adequado
Frequência respiratória > 30 incursões por minuto
Respiração paradoxal
Instabilidade hemodinâmica
Rebaixamento do nível de consciência (confusão mental, sonolência, torpor, coma);
Hipoxemia intensa e não responsiva ao uso de oxigênio (PaO ₂ < 40 mmHg);
Hipercapnia intensa ou progressiva (PaCO ₂ > 60 mmHg)
Acidose respiratória pH < 7,25

PaCO₂ = pressão parcial de gás carbônico; PaO₂ = pressão parcial oxigênio

Recomendações

- O risco de morte por uma exacerbação está diretamente relacionado ao desenvolvimento de acidose respiratória, à presença de doenças associadas significativas e à necessidade de suporte ventilatório^{26,27}(D), sendo assim a presença de um destes fatores indica internação hospitalar em ambiente de terapia intensiva³³(B).
- São fatores preditivos de necessidade de tratamento hospitalar para exacerbação de DPOC: utilização de oxigenioterapia domiciliar e número de exacerbações paciente/ano²⁹(B), idade elevada^{6,28}(B), baixo peso^{31,32}(B), limi-

tação para a atividade da vida diária, ex-tabagismo⁶(B) ou, ainda, exposição a tabagismo passivo³¹(B), necessidade de aumento de medicações bronco-dilatadoras domiciliarmente e outra internação hospitalar nos últimos 2 anos⁶(B).

4. QUAIS EXAMES DEVEM SER INDICADOS NA AVALIAÇÃO DE UMA EXACERBAÇÃO DA DPOC?

O paciente que apresente exacerbação requerendo assistência médica deve ser avaliado clínica e laboratorialmente. Os exames servem para avaliar a gravidade da exacerbação e ajudam na decisão de onde tratar (hospitalar ou não), bem como para o acompanhamento do paciente^{25,26}(D) (Tabela 4).

Tabela 4

Exames a serem solicitados na avaliação de exacerbação da DPOC.

Exame	Indicação	Oportunidade
Oximetria de pulso ^{34,35} (B)	Avaliar hipoxemia	Sempre, independente da gravidade da exacerbação
Gasometria arterial ^{35,36} (B)	Avaliar hipoxemia e hipercapnia	Na presença de hipoxemia na oximetria
Radiografia de tórax ³⁷ (B) ²⁶ (D)	Avaliar diagnóstico diferencial	Na ausência de dados de gasometria anteriores
Eletrocardiograma ³⁸ (B)	Avaliar arritmias e insuficiência coronariana	Na indicação de internação
Eletrólitos ³⁹ (C)	Avaliar alterações	Sempre, independente da gravidade da exacerbação
Proteína C reativa ^{40,41} (B)	Avaliar grau inicial da inflamação	Sempre, independente da gravidade da exacerbação
Outros exames ²⁷ (D)	Avaliar doenças associadas	Na indicação de internação, independente da gravidade da exacerbação Sempre que ocorrerem doenças associadas

O uso de oxímetros de pulso permite o diagnóstico de hipoxemia. Ao comparar os valores da oximetria de perfusão em pacientes com DPOC estável e durante exacerbação, ocorreu aumento de cinco batimentos na frequência cardíaca (FC) de base (FC=77 ±4,9) e queda na saturação de um ponto percentual (S_{pO_2} =94,8%±1,0). Utilizando-se esses parâmetros há sensibilidade de 71% e especificidade de 74%, fornecendo razão de verossimilhança positiva (RV+) de 2,70 (IC 95% 1,90-3,85), aumentando a certeza diagnóstica de hipoxemia de 15% para 32% dos casos³⁴(B). Se utilizarmos o *cutoff* de 88,5% como valor de oximetria de perfusão para diagnosticar hipoxemia, temos sensibilidade de 95,6%, especificidade de 80,6%, fornecendo RV+ = 5,0 (IC95% 3,33-7,51), o que aumenta a certeza diagnóstica de 15% para 47% dos casos³⁵(B).

O uso de oxímetros de perfusão permite o diagnóstico de hipoxemia. A hipoxemia também pode ser confirmada pela gasometria arterial³⁴(B); em casos onde a intenção é avaliar somente acidose respiratória, a gasometria venosa pode ser utilizada³⁶(B).

A radiografia de tórax serve para o diagnóstico diferencial (pneumotórax, pneumonias e câncer de pulmão)³⁷(B).

Eletrocardiograma deve ser realizado para afastar sinais de infarto do miocárdio ou isquemia (Hz=1,42 com IC 95% 1,02-1,96), assim como para investigação de sinais de hipertrofia ventricular direita (Hz=1,76 com IC95% 1,30-2,38), com papel importante no prognóstico avançado de DPOC³⁸(B).

Há elevação da proteína C reativa (PRC) diante de quadro infeccioso bacteriano, mantendo média de PCR=33 mg/l (9,75-88,25). Há correlação entre sucesso terapêutico e PCR <5 mg/l após o uso de ATB em 90% dos casos⁴⁰(B). Considerando-se PCR>48 mg/l para pneumonia comunitária há sensibilidade de 91% (IC 95% 80-97%) e especificidade de 93% (IC95% 86-98%), o que fornece RV+ =13 (IC95% 6,35-26,63), aumentando a certeza diagnóstica de processo infeccioso pulmonar de 15% para 70% dos casos⁴¹(B). Pneumonia é comum em pacientes com dispneia importante, sem resposta a broncodilatadores de ação rápida e PCR >10 mg/l, assim como é frequente em pacientes sem resoluções de seus quadros de exacerbações⁴²(A).

A cor do escarro purulento é um bom marcador de envolvimento bacteriano na exacerbação da DPOC⁴³(B); a realização de cultura do escarro confirma a presença de bactérias, porém os resultados não são imediatos. A cultura do escarro tem sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 90% e 52%, com RV+ =1,88 (IC95% 1,51-2,32), aumentando a certeza diagnóstica de 15% para 25%⁴⁴(B). Associando-se a cor do escarro com o resultado da PCR há aumento da capacidade diagnóstica, lembrando-se que escarro purulento tem culturas bacterianas positivas em 84% dos casos, enquanto que o escarro mucoide tem culturas positivas em somente 38% dos casos. Associar a cor do escarro com nível elevado do PCR aumenta a sensibilidade de 94,4%, especificidade de 77% (RV+ = 4,13 com IC95% 2,88-5,93)⁴⁵(B).

Recomendação

Deve-se avaliar a oxigenação do paciente com oximetria periférica^{34,35}(B) ou gasometria

arterial³⁵(B), realizar de rotina radiografia de tórax³⁷(B) e eletrocardiograma³⁸(B). A dosagem de eletrólitos³⁹(C) deve ser procedida realizada nos casos de internação e a dosagem de PCR, como marcador do processo inflamatório, pode ser realizada^{40,41}(B). A cultura do escarro ajuda no conhecimento da flora bacteriana do paciente, e deve ser solicitada em caso da falta de resposta ao tratamento empírico⁴³⁻⁴⁵(B).

5. DURANTE A EXACERBAÇÃO, QUAIS BRONCODILATADORES DEVEM SER UTILIZADOS?

A maioria das exacerbações da DPOC pode ser tratada sem a necessidade de internação^{46,47}(A)⁴⁸(B). Todas as alternativas terapêuticas para tratar DPOC diminuem as exacerbações, com OR=0,71 (IC 95% 0,64-0,80)⁴⁹(A).

O uso de β -adrenérgicos, anticolinérgicos de curta ação ou sua associação apresenta respostas terapêuticas equivalentes, com OR=0,91 (IC95% 0,81-1,03)^{49,50}(A)^{51,52}(D) (Tabela 5), mas em longo prazo os anticolinérgicos inalados estão associados a risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DPOC⁵³(A).

A medicação de base utilizada pelo paciente não deve ser suspensa, o uso de broncodilatadores de curta ação deve ser acrescentado^{54,55}(B).

Poucos estudos existem sobre o efeito dos broncodilatadores de longa ação durante uma exacerbação. Os estudos existentes na DPOC estável demonstram redução do número e da intensidade das exacerbações (menor taxa de internação) em pacientes em uso crônico de

broncodilatadores de longa ação^{46,47}(A)⁴⁸(B). Estudo prospectivo com mais de 300 pacientes demonstrou que manter os broncodilatadores longa duração reduz o uso de broncodilatadores de curta ação e tempo de permanência hospitalar, com queda de 20%, passando de 6 para 5 dias⁵⁴(B).

O uso de metilxantinas não apresenta benefício na exacerbação e aumenta os efeitos adversos, como náuseas e vômitos (OR=4,62 com IC 95%1,70-12,56), além de palpitações e arritmias cardíacas (OR=4,14 com IC 95% 0,87-19,61)^{56,57}(A). Entretanto, a diretriz britânica ainda considera o seu uso como medicação de segunda linha⁵⁸(D).

A broncodilação é semelhante ao utilizar-se salbutamol 800 μ g em dose acumulativa/dia ou formoterol 48 μ g em dose acumulativa/dia no tratamento da exacerbação⁵⁴(B).

Os inaladores dosimetrados e os nebulizadores apresentam a mesma resposta broncodilatadora, sem diferenças significativas entre os dois dispositivos para qualquer um dos resultados estudados, incluindo o tratamento da exacerbação^{59,60}(B). O uso correto do inalador dosimetrado e dos nebulizadores influencia na resposta clínica. O uso de espaçadores com os inaladores dosimetrados facilita a sua administração^{61,62}(D).

Em pacientes sob ventilação mecânica, o uso de broncodilatadores deve ser conduzido por meio do circuito inspiratório, mantendo-se as mesmas doses dos medicamentos^{63,64}(B)⁶⁵(D).

Tabela 5

Broncodilatadores utilizados ^{66(B)} ^{27,67(D)}			
Medicamento	Dose do medicamento via nebulização	Dose inalador dosimetrado	Intervalo/dose
β-agonistas	Não disponível		
Formoterol	Não disponível	12-24 µg dose inalação	A cada 4 horas/ quanto necessário
Salmeterol	2,5-5 mg dose inalação	50-100 µg dose/dia	A cada 12 horas
Salbutamol	0,5-2 mg dose inalação	100-200 µg dose/inalação	A cada 2-4 horas/ quanto necessário
Fenoterol	5-10 µg dose inalação	100-200 µg dose/inalação	A cada 2-4 horas/quanto necessário
Terbutalina		250-500 µg dose/inalação	A cada 2-4 horas/quanto necessário
Anticolinérgicos	0,25-0,5 mg dose inalação		
Ipratrópio	Não disponível	40-80 mg dose/inalação	A cada 2 horas/ quanto necessário
Tiotrópio		5 µg – dose dia	A cada 24 horas

Recomendação

Na exacerbação, as medicações utilizadas pelo paciente devem ser mantidas^{49(A)}. Os broncodilatadores de curta duração, sob a forma de inaladores dosimetrados ou nebulizadores, devem ser iniciados^{54,59,60(B)}, sem diferença significativa no uso de salbutamol ou formoterol^{54(B)}. O uso de metilxantinas deve ser excluído do tratamento da exacerbação^{56,57(A)}.

6. CORTICOIDES SISTÊMICOS ESTÃO INDICADOS NA EXACERBAÇÃO?

Diferentemente do observado para o manejo do paciente com doença estável, existem evidências demonstrando que a corticoterapia sistêmica pode ter certo efeito anti-inflamatório e acrescentar algum benefício para o tratamento da exacerbação aguda da DPOC^{68(A)}^{26(D)}.

Alguns estudos, a maioria com pequeno número de pacientes, demonstraram que os pacientes tratados com corticoide sistêmico apresen-

taram melhora da PaO₂ e VEF₁, menores taxas de falha do tratamento e de duração da hospitalização, o que parece traduzir uma aceleração na velocidade de recuperação da exacerbação^{68(A)}^{69-72(B)}. O benefício parece ser máximo após 72 horas^{73(A)}, mas a comparação entre os desfechos clínicos não demonstra qualquer diferença após 6 semanas^{69(B)} a 6 meses^{70(B)}. Pode-se utilizar hidrocortisona 3-5 mg/kg/dose, 4 vezes por dia, ou metilprednisolona 0,5-1 mg/kg/dose, 3 ou 4 vezes por dia^{74,75(B)}.

Até o momento, a dose, a duração e a via de administração ideais da corticoterapia permanecem incertas, mas a maior parte dos estudos analisa o efeito da prednisona oral na dose de 30 a 60 mg/dia, por até 2 semanas^{68(A)}^{69-72(B)}.

Não existe diferença entre o uso de prednisolona oral ou intravenosa^{74(B)}. Pacientes com internação hospitalar por exacerbação iniciam o tratamento com corticoide intravenoso em 92% dos casos, mas não há diferença significativa ao avaliar falhas do tratamento, com OR=0,93

(IC 95% 0,84-1,02). A mortalidade hospitalar é semelhante entre os grupos (1,4% *versus* 1,0%). Dos restantes 8% dos pacientes que iniciam o tratamento via oral, 22% passaram a fazer tratamento intravenoso durante a internação⁷⁴(B).

Duas meta-análises demonstram a magnitude do benefício da corticoterapia: redução de 46%⁷⁶(A) ou 22%⁷⁷(A) da taxa de falha do tratamento, redução de 1,4⁷⁶(A) ou 1,22⁷⁷(A) no número de dias de hospitalização, melhora do VEF₁ em 130 ml⁷⁶(A) e 140 ml⁷⁷(A) no terceiro dia do tratamento e aumento da chance de hiperglicemia em 5,88 vezes⁷⁶(A).

É recomendado o uso de corticoide oral no tratamento da exacerbação da DPOC, na dose de 30-60 mg/dia, administrada via oral⁷⁸(D). Não há evidência de que incrementos na dose ou duração do tratamento resultem em maior eficácia, mas aumentam o risco de efeitos colaterais, como hiperglicemia e fraqueza muscular.

Recomendação

Corticoterapia oral^{68,76,77}(A) com prednisona, na dose de 30-60 mg/dia^{26,78}(D) (ou doses equivalentes de metilprednisolona)⁷³(A)^{71,74}(B), por, no máximo, por 14 dias, está indicada para o tratamento da exacerbação da DPOC. Não existe diferença entre o uso de corticoides via oral ou intravenosa⁷⁴(B), mas pacientes internados habitualmente iniciam o tratamento com intravenosa⁷⁵(B).

7. MUCOLÍTICOS E EXPECTORANTES DEVEM SER PRESCRITOS NA EXACERBAÇÃO?

Na DPOC, disfunção mucociliar e modificações na composição e no volume de produção

do muco contribuem significativamente com os sintomas do paciente⁷⁹(B)^{80,81}(C).

Assim, hidratação e uso de alguns medicamentos expectorantes, mucocinéticos ou mucolíticos, tais como ambroxol, carbocisteína, acetilcisteína, idodetos e broncodilatadores, foram considerados estratégias terapêuticas válidas para facilitar a remoção do muco, os estudos apresentam resultados conflitantes e nem sempre direcionados para a redução do número de exacerbações⁸²(A)⁸³⁻⁸⁷(B).

Recomendação

Não está indicado o uso de mucolíticos ou expectorantes no tratamento da exacerbação da DPOC⁸²(A).

8. QUANDO DEVO PRESCREVER UM ANTIBIÓTICO NO TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES DE DPOC? COMO ESCOLHO O ANTIBIÓTICO?

As infecções respiratórias são consideradas como a principal causa da exacerbação da DPOC. A presença de bactérias colonizando as vias respiratórias na DPOC é comprovada por vários estudos durante a exacerbação. Mesmo em fase estável existe a presença de bactérias na árvore respiratória, mesmo sem sinais de infecção sistêmica⁸⁸(B). A aquisição de uma nova cepa bacteriana parece ser a causa de exacerbação⁸⁹(D).

A presença de infecções virais na DPOC é comum e a diferenciação entre infecção bacteriana e viral é difícil de ser realizada. No período de frio e em até 18 dias após um quadro gripal existe possibilidade de exacerbação, geralmente por rinovírus⁹⁰(B).

O emprego de critérios para indicação empírica do uso de antibióticos, baseados nos sintomas clínicos do paciente⁹¹(A), e/ou na presença de escarro purulento, são sinais clínicos de infecção por bactérias⁷⁶(A)⁴⁵(B).

Os antibióticos reduzem o risco de mortalidade durante a exacerbação em 77%, falência de tratamento em 53% e diminuem a purulência da secreção em 44%. Diminuiu a mortalidade de um em cada 8 pacientes tratados com qualquer tipo de antibiótico (NNT=8 com IC 95% 6-17), diminuiu a falha de tratamento em 1 em cada 4 pacientes tratados com qualquer antibiótico (NNT=4 com IC 95% 3-5) e reduziu a purulência da secreção de 1 em cada 8 pacientes tratados (NNT=8 com IC 95% 6-17)^{92,93}(B). Efeito protetor do uso de antibiótico durante a exacerbação é mais pronunciado nos primeiros três meses após o tratamento, com RR=0,72 (IC 95% 0,62-0,83). Há ação sinérgica na associação dos antibiótico com corticoides⁹³(B).

Os antibióticos podem ser feitos administrados ambulatorial ou em regime hospitalar.

O tratamento ambulatorial da exacerbação pode ser feito com vários antibióticos, como descritos na Tabela 6. A comparação entre os vários tipos descritos não demonstra diferença significativa no sucesso terapêutico⁹⁴(A)⁹⁵⁻⁹⁷(B).

Está em andamento estudo multicêntrico que planeja definir se existe falha terapêutica em até 8 semanas após o tratamento da exacerbação com amoxicilina-clavulana de potássio *versus* moxifloxacina⁹⁸(A).

Efeitos adversos ocorrem entre 18% a 20% dos casos em uso desses antibióticos, principalmente diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos⁹⁴(A).

É importante conhecer os patógenos mais frequentes na população assistida. Exacerbações geralmente são decorrentes de patógenos semelhantes, mas a apresentação muda de local para local. Habitualmente ocorrem exacerbações por *Haemophilus influenzae* (41,8%) e *Streptococcus pneumoniae* (20,3%); havendo diferenças de colonização em pacientes mais graves, quando o VEF₁ < 50%, passando para *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*⁹³(B). Em população brasileira, sem separação de VEF₁, encontrou-se mais frequentemente *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*⁹⁹(B).

A taxa de falha de tratamento ambulatorial da exacerbação ocorre em 10% a 15,1%¹⁰⁰(B) até 29,5% dos casos¹⁰¹(B), sendo maior em pacientes de alto risco (32,8%) em relação aos de baixo risco ou sem fatores de risco (27,7%)¹⁰²(B). Há controvérsias se existe relação de falha relacionada com tipo do antibiótico, pois há trabalhos que demonstram não ter diferença significativa entre os mesmos¹⁰⁰(B), enquanto outros trabalhos definem que existe mais falha terapêutica com uso de cefuroxime (45,9%) e com ciprofloxacina (21,1%)¹⁰²(B).

Quando há resposta adequada ao tratamento, isso é observado em até 5 dias, e se há falha, em até 30 dias. São fatores de risco na falha de tratamento ambulatorial, com maior

possibilidade de internação hospitalar: uso prolongado de oxigênio (OR = 1,96; IC 95% = 1,35-2,85), necessidade de uso de β -2 agonistas de curta ação (OR = 1,51; IC 95% 1,17-1,92), hospitalizações prévias por exacerbação (OR=1,61; IC 95% 1,08-2,42) e ter tido 2 ou mais exacerbações no ano anterior (OR=1,51; IC 95% 1,04-2,17)¹⁰⁰(B).

Nos pacientes internados por quadros de exacerbação da DPOC, o uso de antibióticos reduz o período de internação e mortalidade¹⁰³(A). O uso de antibióticos por período curto de tratamento apresenta igual resposta ao prolongado, com redução dos efeitos adversos em 16% dos casos¹⁰⁴(A). A melhora clínica se observa pela redução da dispneia ou da purulência do escarro.

A escolha do antibiótico deve ser orientada pelo padrão de resistência local aos agentes bacterianos mais comuns (*H.influenza*, *S. pneumoniae*, *M.cattarralis*). No Brasil, o projeto Sireva

de vigilância epidemiológica bacteriana mostra aumento da resistência para o uso de macrolídeos, 11,3% de resistência do *S. pneumoniae* e de 36% de resistência do *S. pneumoniae* a sulfametoxazol/trimetropin¹⁰⁵(B). O *H.influenza* mostra resistência elevada à sulfa/trimetropin e produção de betalactamase em 18,9%¹⁰⁶(B). A escolha empírica de antibióticos demonstra resultados semelhantes.

Deve ser lembrada a ocorrência de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com exacerbações repetidas, uso de corticoide oral prolongado, obstrução grave (<50%) e isolamento anterior em cultura¹⁰⁷(B).

Recomendação

O uso de antibióticos é indicado em pacientes com sinais clínicos de infecção bacteriana (agravamento dos sintomas de tosse, dispneia e aumento da secreção purulenta)^{76,91}(A). Há redução da mortalidade e da purulência da secreção em 1 de cada 8 pacientes tratados, diminuindo a falha terapêutica em um1 de

Tabela 6

Antibióticos que podem ser utilizados no tratamento da agudização da DPOC¹⁰⁸(D).

Antibiótico	Dose oral	Dose Injetável	Período
Moxifloxacina	400 mg/dia	400 mg/dia	5-7 dias
Amoxicilina	500 mg 3 x dia	1 g 3 x dia	7-10 dias
Levofloxacino	500 mg/dia	500 mg/dia	5-7 dias
Gemifloxacino	320 mg/dia	Não existe	5-7 dias
Amoxicilina/Clavulanato	500/125 mg 3 x dia	1 g 3 x dia	7-10 dias
Ampicilina/Sulbactam	375 mg 2 x dia	1,5 g 6/6 h	7-10 dias
Ceftriaxona	Indisponível	1 g 2 x dia	7-10 dias
Ciprofloxacina	500 mg 2 x dia	400 mg 2 x dia	7-10 dias

cada 4 tratados^{92,93}(B). O tempo de tratamento por 5 a 10 dias é suficiente, lembrando que tratamento mais curto tem o mesmo benefício em relação ao tratamento mais prolongado, com redução dos efeitos adversos¹⁰³(A). Não há diferença significativa entre os vários tipos de antibióticos descritos, tanto no sucesso terapêutico, como na possibilidade de cura da exacerbação⁹⁴(A)⁹⁵⁻⁹⁷(B).

9. QUANDO E COMO UTILIZAR SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO NA EXACERBAÇÃO?

A administração de oxigênio é um componente chave da estratégia terapêutica na exacerbação da DPOC, sendo utilizado em 84% dos pacientes com exacerbação¹⁰⁹(A). O objetivo da oxigenioterapia nesses pacientes é fornecer saturação de oxigênio arterial adequada, enquanto outras medidas terapêuticas (broncodilatadores, corticoides antibióticos) tratam a causa da exacerbação. O objetivo é ter uma pressão arterial de oxigênio ≥ 60 mmHg ou saturação de oxigênio $\geq 90\%$, sem causar acidose respiratória¹¹⁰(D). A fração inspirada de oxigênio (FiO_2) é a mínima necessária, geralmente entre 24 e 31%, frações inspiratórias de oxigênio ($FiO_2 > 40\%$) podem causar retenção de dióxido de carbono e acidose respiratória por hipoventilação central¹¹¹(B). A resposta individual do doente é variável, de modo que se recomenda gasometria arterial após 20-30 min após iniciar a administração do oxigênio, e sempre que houver uma mudança de FiO_2 ou sinais de deterioração¹¹²(D).

O método mais comum de administração de O_2 em pacientes com DPOC hospitalizados é por meio de cateter nasal. Alternativamente, as máscaras de Venturi também

podem ser usadas¹¹¹(B). Várias diretrizes para o manejo das exacerbações da DPOC recomendam uma fração de oxigênio inspirado inicial (FiO_2) de não mais do que 0,28²⁶(D). Apesar de deletério, o uso de FiO_2 acima de 0,28 pode ser iniciado durante o transporte na ambulância e mantido mesmo no atendimento hospitalar¹¹³(B).

Há cuidados necessários para utilização de oxigenioterapia na fase pré-hospitalar da exacerbação^{114,115}(B). Ao comparar a utilização de oxigênio de alto fluxo com oxigênio titulado no tratamento de pacientes com exacerbação aguda presumida de DPOC, ainda na fase pré-hospitalar, demonstrou-se que risco de morte foi reduzido em 78% pelo uso de oxigênio titulado, enquanto que a utilização de oxigênio de alto fluxo dobra o taxa de mortalidade (de 4% com titulado para 9% com alto fluxo)¹¹⁴(B).

Recomendação

O uso de oxigenioterapia na exacerbação do DPOC é frequente¹⁰⁹(A) e deve ser iniciado na presença de hipoxemia, medida de SpO_2 menor que 90%²⁶(D); a sua administração pode ser realizada por meio de cateter nasal ou sistema de máscaras “Venturi”¹¹¹(B). A realização de gasometria arterial é recomendada no início da administração e após 20 minutos^{26,112}(D). A oxigenioterapia deve ser titulada individualmente¹¹³⁻¹¹⁵(B).

10. QUANDO ESTÁ INDICADA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA (VMNI)?

Exacerbação de DPOC, principalmente se com sinais clínicos de insuficiência respiratória, é uma das indicações mais comuns para VMNI, que pode ser feita por meio da ventilação não-invasiva

de pressão positiva (VNIPP) ou por pressão contínua positiva das vias aéreas (CPAP)¹¹⁶(B).

A VMNI, utilizada em pacientes com exacerbação da DPOC, melhora substancialmente a recuperação, reduz tanto a acidose quanto a frequência respiratória e evita a intubação em até 70% dos casos. O National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project (NCROP), grupo britânico que estuda DPOC, mostrou dados de vida real diferentes dos estudos controlados, sobre a diminuição da mortalidade intra-hospitalar ou durante o seguimento¹¹⁷⁻¹²¹(A)³³(B).

O uso de VMNI em pacientes com exacerbação da DPOC pode reduzir a mortalidade em 48% (RR 0,52; IC95% 0,35 a 0,76), diminuir a necessidade de intubação em 59% (RR 0,41; IC95% 0,33 a 0,53), reduzir a falha de tratamento em 52% (RR 0,48; IC95% 0,37 a 0,63), proporcionou melhora do pH na primeira hora, na PaCO₂ e frequência respiratória. Complicações do tratamento e dias de internação hospitalar foram menores no grupo que recebeu a VMNI¹²⁰(A).

Paciente dependente de VMNI por insuficiência respiratória, na exacerbação, apresenta dessaturação durante a curta cessação no uso de VMNI para utilizar broncodilatadores inalatórios, mas é possível manter essas medicações inalatórias¹²²(B).

Recomendação

A VMNI está indicada nas exacerbações quando o paciente apresenta dispneia de moderada a grave, com uso de musculatura acessória e movimentação paradoxal do abdome, ou na presença de acidose respiratória de pH < 7,30 e/

ou hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) e taquipneia (FR > 25 mpm)¹²⁰(A).

11. MEDIDAS FISIOTERAPÊUTICAS ESTÃO INDICADAS DURANTE A EXACERBAÇÃO?

Durante as exacerbações da DPOC, os pacientes experimentam piora dos sintomas respiratórios, como aumento da dispneia, tosse e volume do escarro, com consequente piora funcional. De modo geral, durante a internação hospitalar, os pacientes recebem tratamento fisioterapêutico com o objetivo de auxiliar a remoção das secreções das vias aéreas e manter a atividade motora, para que a melhora clínica seja a mais rápida possível.

As técnicas manuais de fisioterapia torácica envolvem percussão torácica, vibração e tosse assistida. No entanto, não há forte evidência que associe o benefício dessa intervenção com melhora dos sintomas, diminuição do tempo de internação e redução da mortalidade. As dificuldades para realização de estudos para avaliar tais benefícios incluem a não possibilidade de realizar estudo duplo-cego, heterogeneidade do atendimento aos pacientes (não padronização do tempo necessário e número de sessões necessárias para cada paciente) e heterogeneidade dos pacientes.

Estudo recente realizado no Reino Unido demonstrou que os pacientes que receberam tratamento com as técnicas de fisioterapia respiratória não apresentaram melhora da qualidade de vida após a alta hospitalar¹²²(B).

Além disso, foi demonstrado que no grupo que recebeu tratamento fisioterapêutico houve discreta melhora no QALY, demonstrando melhor custo-efetividade. Todavia, tal custo-efetividade não pode ser extrapolado exclusi-

vamente para o tratamento fisioterapêutico, pois a redução de custos pode ter ocorrido em decorrência do atendimento global do paciente, uma vez que não houve mudança na qualidade de vida¹²²(B).

Já a reabilitação pulmonar consiste na realização de exercícios físicos durante a internação hospitalar. Durante a exacerbação do paciente com DPOC, pode ocorrer redução da massa muscular pelo aumento do processo inflamatório, inatividade física e uso dos corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos, causando fraqueza muscular. Portanto, o treinamento muscular precoce durante a internação hospitalar apresenta uma razão¹²³(B).

Apesar do consenso de que os pacientes com exacerbação hospitalizados devem fazer exercícios físicos, até o momento há apenas um estudo que avaliou esse aspecto, e demonstrou claramente que os pacientes que receberam tratamento com treinamento de força muscular durante a hospitalização apresentaram melhora da força muscular e aumento na distância do teste de caminhada de seis minutos em relação ao grupo controle após a alta hospitalar. Esses resultados demonstram que exercícios durante a internação hospitalar evitam a perda da capacidade física¹²³(B).

Recomendação

Fisioterapia respiratória deve ser realizada durante o tratamento hospitalar dos pacientes com DPOC com exacerbação, com a finalidade de auxiliar os pacientes a remover a secreção brônquica, melhorar os sintomas e reduzir o tempo de internação¹²²(B). Exercícios físicos assistidos por fisioterapeutas devem ser realizados durante a internação hospitalar de

pacientes com DPOC com exacerbação, para a melhora da capacidade física¹²³(B).

12. COMO POSSO PREVENIR NOVO EPISÓDIO?

As exacerbações da DPOC podem ser evitadas com a prescrição e aderência do melhor tratamento possível ao paciente. A redução do número de exacerbações e hospitalizações pode ser alcançada com a cessação do tabagismo, vacinação contra influenza e antipneumocócica, tratamento com broncodilatadores de longa duração inalados, uso de corticoide inalatório e ou uso de medicamento antifosfodiesterase 4. O uso individual ou em associação das medicações broncodilatadoras no tratamento da DPOC estável demonstra redução do número de exacerbações¹²⁴⁻¹³⁰(A).

Anticolinérgico de longa ação

O tratamento com anticolinérgico de longa ação (tiotrópio 18 µg dose/dia) reduz a taxa de exacerbações da DPOC^{124,125}(A). Há benefício de prevenção de exacerbação de 1 em cada 24 pacientes tratados com tiotrópio por 12 meses (NNT=24 com IC 95% 16-52)¹²⁵(A).

ASSOCIAÇÃO DE β-2 AGONISTA DE LONGA AÇÃO E CORTICOIDE INALATÓRIO

Terapia combinada de β-2 agonista de longa ação e corticoide inalatório é efetiva na redução de exacerbações da DPOC em relação às terapias isoladas em pacientes com mais de uma exacerbação no ano anterior^{46,47,49,126-131}(A). A associação de tiotrópio com budesonida/formeterol previne exacerbação da DPOC em 1 de cada 9 pacientes tratados por 12 semanas (NNT=9 com IC 95% 6-171)⁴⁷(A).

Anti-inflamatórios

O uso adicional de roflumilaste 500 µg/d, em pacientes com persistência de tosse e secreção, após tratamento regular com broncodilatadores, VEF₁ <50%, e que apresentem mais de duas exacerbações ao ano, parece reduzir o número de exacerbações, sem redução de sintomas, apesar de discreto aumento do VEF₁¹³²⁻¹³⁵(B). Os efeitos adversos mais comuns são diarreia, náuseas e cefaleia, que melhoram com a continuação do tratamento¹³⁵(B).

Vacinação contra influenza

O Brasil utiliza vacinação contra influenza com partículas inativadas.

Os resultados de estudos do uso de vacina contra influenza na DPOC comparam estudos de vacinas com vírus vivo ou partículas inativadas, demonstram que, na DPOC estável, em pacientes acima de 65 anos, ocorre redução de doenças *influenza-like* em 35% (IC 95% 19-47); 33% (IC 95% 27-38%) de hospitalizações por pneumonia e gripes e redução da mortalidade de causa pulmonar em 47% (IC 95% 25-62%) e por qualquer causa em 50% (IC 95% 45-56%), respectivamente¹³⁶(B). Há benefício com a utilização de vacina contra influenza em todos os idosos (tanto os de alto risco como os de baixo risco)¹³⁷(B).

A vacina com vírus vivo inativado resultou em 37% de redução no número total de exacerbações em pacientes com DPOC em comparação àqueles que receberam placebo (p = 0,006)¹³⁶⁻¹³⁸(B).

O seguimento médio de 6,8 anos de 177.120 pacientes com DPOC acima de 65 anos demonstra que a vacinação contra influenza reduz o risco

de morte em 41% dos casos (RA=59% com IC 95% 57-61%) durante o inverno, período de maior complicação pulmonar¹³⁹(B).

Vacinação antipneumocócica

Ao avaliar somente a redução da exacerbação de DPOC, não há diferença significativa com o uso da vacinação antipneumocócica isolada (OR=0,58 com IC 95% 0,30 -1,13), sem modificação no número de consultas em pronto socorro ou internações hospitalares; além de não modificar a mortalidade até 48 meses após a vacinação (OR= 0,94 com IC 95% 0,67-1,33)¹⁴⁰(B).

Há benefícios no uso combinado dessas vacinas¹³⁸⁻¹⁴⁰(B). O uso da vacinação contra influenza e antipneumocócica em idosos com doença pulmonar crônica demonstra reduções significativas de 52%¹³⁹(B) a 72%¹⁴⁰(B) no risco de hospitalização por pneumonia e de morte de 70%¹³⁹(B) a 82%¹⁴⁰(B). Há necessidade de utilização da vacina contra influenza anualmente¹⁴¹(B), pois a resposta à vacina antipneumocócica é diferente na população com DPOC em relação à população geral¹⁴²(B)¹⁴³(D).

Antibióticos em pacientes estáveis (profilaxia)

Diminuir o número de exacerbações paciente/ano melhora a qualidade de vida do paciente, modifica a progressiva piora da função pulmonar e diminui a morbi-mortalidade pela DPOC¹⁴⁴(B), lembrando-se que os quadros de exacerbações são bem mais frequentes do que pneumonias em DPOC⁴²(A).

O uso de antibióticos de longo prazo para prevenção de exacerbação da DPOC permanece como tópico de grande interesse no tratamento

da DPOC devido à infecção crônica das vias aéreas desses pacientes, podendo ser usados macrolídeos (azitromicina e eritromicina) como anti-inflamatórios¹⁴⁵⁻¹⁴⁷(A).

Um estudo utilizando a moxifloxacina 400 mg/d, por 5 dias, repetida por 6 vezes, a cada 8 semanas, em pacientes com mais de duas exacerbações/ano e tosse com secreção diária mantidos apesar do tratamento regular, demonstrou redução de 19% do número de exacerbações, não modificou a necessidade de hospitalizações nem a mortalidade dos pacientes¹⁴⁶(A).

Mucolíticos

Diversos são os mucolíticos descritos para o tratamento da DPOC, tais como ambroxol, erdocisteína, carbocisteína e N-acetilcisteína. Não há controvérsias sobre o seu uso, uma vez que não há benefício¹⁴⁸⁻¹⁵¹(A). Os poucos trabalhos que demonstram tendência a benefício não apresentam significância estatística^{152,153}(A)¹⁵⁴⁻¹⁵⁶(B) e, assim, o uso desses agentes não pode ser recomendado nesse momento para prevenir as exacerbações da DPOC.

Recomendação

Um em cada 24 pacientes tratados por 12 meses com anticolinérgico de longa ação (tiotrópio) apresenta redução da taxa de exacerbações da DPOC^{124,125}(A), enquanto que 1 em cada 9 pacientes tratados por 12 semanas com associação de β -2 agonista de longa ação e corticoide inalatório apresentam redução da taxa de exacerbações^{46,47,49,126-131}(A).

Pacientes com DPOC devem receber vacina contra influenza¹³⁶⁻¹³⁸(B), que reduz mortalidade em 41% dos casos durante o inverno, período de maior complicação pulmonar¹³⁸(B).

Há benefício no uso combinado de vacina contra influenza e antipneumocócica, com redução de hospitalizações, pneumonias e mortalidade¹³⁹⁻¹⁴²(B), e devem ser usadas mesmo ainda sem a confirmação de redução das exacerbações¹⁴³(D).

Em pacientes mais graves, já com pelo menos duas exacerbações ao ano, tosse e catarro frequentes e $VEF_1 < 50\%$ pode-se tentar o uso de roflumilaste 500 μ g/d^{132,133}(B).

Não há benefício na administração de mucolíticos^{151,152}(A) ou antibióticos profiláticos para prevenção de exacerbação de DPOC.

CONFLITO DE INTERESSE

Lundgren F: recebeu honorários por apresentações em palestras patrocinadas pelas empresas Boehring-Ingelheim, Novartis, Astra-Zeneca, Takeda, Bayer do Brasil, Pfizer do Brasil. Recebeu honorários por consultoria médica às empresas Boehring-Ingelheim, Novartis, Astra Zeneca, Takeda e Pfizer do Brasil.

Fernandes FLA: recebeu reembolso por participações em eventos nacionais e internacionais patrocinados pelas empresas Novartis e Boehring-Ingelheim. Recebeu honorários por apresentações em palestras, organização de cursos e treinamento patrocinadas pelas empresas GSK, Novartis e Boehring-Ingelheim.

Oliveira JCA: recebeu honorários por apresentações em palestras e por consultoria médica patrocinadas pelas empresas Astra-Zeneca, Aché, Boehring-Ingelheim, Chies, GSK, MSD, Novartis, Pfizer e Takeda.

Teixeira PJZ: recebeu reembolso por participações em eventos patrocinados pelas empresas Novartis, Boehering-Ingelheim e Pfizer. Recebeu honorários por apresentações em palestras, realização de pesquisas e consultoria patrocinadas pelas empresas Novartis, Boehering-Ingelheim e Pfizer.

Stirbulov R: recebeu reembolso por participação em congressos patrocinados pelas empresas GSK, Boehering-Ingelheim e Aché. Recebeu honorários por apresentações em simpósios patrocinados pelas empresas Takeda, Pfizer, GSK e Boehering-Ingelheim. Recebeu honorários por consultoria médica patrocinadas pelas empresas

Boehering-Ingelheim, GSK, Novartis e Aché. Recebeu honorários por pesquisa clínica patrocinada pelas empresas Takeda e Novartis.

Mattos WLLD: recebeu reembolso por participação em congresso europeu patrocinado pelas empresas Takeda/Nycomed. Recebeu honorários para escrever texto sobre asma patrocinado pela empresa Chiesi. Recebeu honorários por apresentação em palestras patrocinadas pela empresa Takeda/Nycomed. Recebeu honorários por pesquisa clínica patrocinada pelas empresas Boehering-Ingelheim, Sanofi Aventis, Wyeth, Cephalon, Astra Zeneca, Pfizer, Intermune e Takeda/Nycomed.

REFERÊNCIAS

1. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
2. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
3. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax* 2006;61:164-8.
4. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
5. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:396-401.
6. Rowe BH, Villa-Roel C, Guttman A, Ross S, Mackey D, Sivilotti ML, et al. Predictors of hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Canadian emergency departments. *Acad Emerg Med* 2009;16:316-24.
7. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest* 2003;124:2182-91.
8. Trappenburg JC, van Deventer AC, Troosters T, Verheij TJ, Schrijvers AJ, Lammers JW, et al. The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1260-8.
9. Jones P, Higenbottam T. Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:597-601.
10. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416-69.
11. Roca B, Almagro P, López F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, et al. Factors associated with mortality in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease hospitalized in General Medicine departments. *Intern Emerg Med* 2011;6:47-54.
12. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
13. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:446-52.

14. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:112-7.
15. Murio C, Soler X, Pérez M, Calero G, Ruiz-Manzano J. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in primary care setting in Spain: the EPOCAP study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:215-23.
16. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Kebabze T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:734-42.
17. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, Stevenson RD. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
18. Jorge RZ, Bonilla AG. Infectious comorbidity in COPD. *Arch Bronconeumol* 2009;45 Suppl 4:59-64.
19. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010;15:918-22.
20. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med* 2011;105:1531-6.
21. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008;63:951-5.
22. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:253-6.
23. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
24. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009;136:376-80.
25. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:554-64.
26. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2010 http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf (Acessado em 31/10/ 2011)
27. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and

- treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
28. Connolly MJ, Lowe D, Anstey K, Hosker HS, Pearson MG, Roberts CM, et al. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Effect of age related factors and service organisation. *Thorax* 2006;61:843-8.
 29. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
 30. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Reilly JJ, Silverman EK. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *Eur Respir J* 2007;30:1124-30.
 31. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
 32. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgillo A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:909-13.
 33. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D; National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project implementation group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011;66:43-8.
 34. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Patel AR, Wedzicha JA. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospective pilot study. *BMC Pulm Med* 2010;10:52.
 35. Guryay MS, Ceylan E, Günay T, Karaduman S, Bengi F, Parlak I, et al. Can spirometry, pulse oximetry and dyspnea scoring reflect respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation? *Med Princ Pract* 2007;16:378-83.
 36. Lim BL, Kelly AM. A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2010;17:246-8.
 37. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;31:509-15.
 38. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
 39. Holland AE, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respira-

- tory failure in adult cystic fibrosis. *Chest* 2003;124:490-3.
40. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:1108-15.
41. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011;139:1410-8.
42. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
43. Daniels JM, de Graaff CS, Vlaspolder F, Snijders D, Jansen HM, Boersma WG. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:583-8.
44. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res* 2010;11:77.
45. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
46. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
47. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
48. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med* 2010;104:1495-504.
49. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
50. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003900.
51. Sethi S, Cote C. Bronchodilator combination therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:48-61.
52. Preventing exacerbations in COPD. *Drug Ther Bull* 2010;48:74-7.

53. Hilleman DE, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:253-63.
54. Cazzola M, D'Amato M, Califano C, Di Perna F, Calderaro E, Matera MG, et al. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2002;24:595-604.
55. Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S, Colice GL. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patients with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. *Respir Care* 2008;53:1678-84.
56. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.
57. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713-7.
58. Halpin D. NICE guidance for COPD. *Thorax* 2004;59:181-2.
59. Ram FS, Brocklebank DM, Muers M, Wright J, Jones PW. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002170.
60. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5:1-149.
61. Sims MW. Aerosol therapy for obstructive lung diseases: device selection and practice management issues. *Chest* 2011;140:781-8.
62. Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed* 2007;78:233-45.
63. Yang SC, Yang SP, Lee TS. Nebulized ipratropium bromide in ventilator-assisted patients with chronic bronchitis. *Chest* 1994;105:1511-5.
64. Malliotakis P, Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: a prospective clinical study. *Respir Med* 2007;101:300-7.
65. Dhand R, Tobin MJ. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J* 1996;9:585-95.
66. Emerman CL, Cydulka RK. Effect of different albuterol dosing regimens in the

- treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1997;29:474-8.
67. Hall CS, Kyprianou A, Fein AM. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: current strategies with pharmacological therapy. *Drugs* 2003;63:1481-8.
68. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled Trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
69. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
70. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
71. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.
72. Schweiger TA, Zdanowicz M. Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1061-9.
73. Schuetz P, Leuppi JD, Tamm M, Briel M, Bingisser R, Düring U, et al. Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease - the "REDUCE" trial. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13109.
74. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
75. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2359-67.
76. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2008;133:756-66.
77. Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD006897.
78. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol* 2004;30(Suplemento 5):S1-42.
79. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with

- FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
80. Goodman RM, Yergin BM, Landa JF, Golivanux MH. Relationship of smoking history and pulmonary function tests to tracheal mucous velocity in nonsmokers, young smokers, ex smokers and patients with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:205-14.
81. Santa Cruz R, Landa J, Hirsh J. Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;109: 458-63.
82. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9)CD001287.
83. Allegre L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebocontrolled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
84. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618-20.
85. Petty TL. National Mucolytic Study. Results of a randomized, double blind, placebo controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
86. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
87. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
88. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
89. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
90. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
91. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of

- chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
92. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004403.
93. Roede BM, Bresser P, Prins JM, Schellevis F, Verheij TJ, Bindels PJ. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009;33:282-8.
94. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
95. Wilson R, Jones P, Schaberg T, Arvis P, Duprat-Lomon I, Sagnier PP, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006;61:337-42.
96. Llor C, Hernández S, Ribas A, Alvarez C, Cots JM, Bayona C, et al. Efficacy of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic pulmonary obstructive disease in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:45-53.
97. Lode H, Eller J, Linnhoff A, Ioanas M; Evaluation of Therapy-Free Interval in COPD Patients Study Group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur Respir J* 2004;24:947-53.
98. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Faragó G, Haverstock D, et al. A novel study design for antibiotic trials in acute exacerbations of COPD: MAESTRAL methodology. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:373-83.
99. Andre-Alves MR, Jardim JR, Frare e Silva R, Fiss E, Freire DN, Teixeira PJ. Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2007;33:43-50.
100. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J; for the EFEMAP study group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:955-65.
101. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-52.
102. Beauchesne MF, Julien M, Julien LA, Piquette D, Forget A, Labrecque M, et al. Antibiotics used in the ambulatory management of acute COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:319-22.

103. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007;8:30.
104. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 200;63:415-22.
105. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project. Regional System for Vaccines in Latin America. *Microb Drug Resist* 1997 Summer;3:141-6.
106. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castañeda E, de Lemos AP, Di Fabio JL, et al. Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24:1-15.
107. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009;34:1072-8.
108. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol* 2004;30 Suppl 5; S1-S42.
109. Nishimura K, Yasui M, Nishimura T, Oga T. Clinical pathway for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: method development and five years of experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:365-72.
110. Murphy R, Driscoll P, O'Driscoll R. Emergency oxygen therapy for the COPD patient. *Emerg Med J* 2001;18:333-9.
111. Agustí AG, Carrera M, Barbé F, Muñoz A, Togores B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14:934-9.
112. Calle Rubio M, Chacón BM, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2010;46 Suppl 7:21-5.
113. Denniston AK, O'Brien C, Stableforth D. The use of oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective audit of pre-hospital and hospital emergency management. *Clin Med* 2002;2:449-51.
114. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in pre hospital setting: randomised controlled Trial. *BMJ* 2010;341:c5462

115. Wijesinghe M, Perrin K, Healy B, Hart K, Clay J, Weatherall M, et al. Pre-hospital oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2011;41:618-22.
116. Rose L, Gerdutz MF. Non-invasive mechanical ventilation in Australian emergency departments: a prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud* 2009;46:617-23.
117. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.
118. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
119. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
120. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004104.
121. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
122. Mukhopadhyay A, Dela Pena E, Wadden B, Procyshyn M, Keang Lim T. Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 2009;24:474.e1-5.
123. Cross J, Elender F, Barton G, Clark A, Shepstone L, Blyth A, et al. A randomised controlled equivalence trial to determine the effectiveness and cost-utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (MATREX). *Health Technol Assess* 2010;14:1-147, iii-iv.
124. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1072-7.
125. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:50.
126. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, et

- al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
127. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-91.
128. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-56.
129. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
130. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
131. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
132. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
133. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
134. Vestbo J, Tan L, Atkinson G, Ward J; UK-500,001 Global Study Team. A controlled trial of 6-weeks' treatment with a novel inhaled phosphodiesterase type-4 inhibitor in COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1039-44.
135. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.
136. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20:1831-6.
137. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.

138. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009;64:567-72.
139. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S91-3.
140. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
141. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
142. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.
143. Schenkein JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest* 2008;133:767-74.
144. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:245-51.
145. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
146. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
147. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
148. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618-20.
149. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blinded placebo controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
150. Hansen NC, Skriver A, Brorsen Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al.

- Orally administered Nacetylcysteine may improve general wellbeing in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-5.
151. Decramer M, Ruttenvan Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of Nacetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC CostUtility Study, BRONCUS): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
 152. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with Nacetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1:351-5.
 153. Oral Nacetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *British Thoracic Society Research Committee. Thorax* 1985;40:832-5.
 154. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebocontrolled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
 155. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, doubleblind, placebocontrolled trial. *Respiration* 1996;63: 174-80.
 156. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64:405-15.