

PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 12.000,00 (MIL REAIS)

EMPRESA: SIROTHEAU & GUAGLIANONE LTDA
25760.175555/2010-89 - AIS:002/2010 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 12.000,00 (DOZE MIL REAIS)

EMPRESA: UNITECH INSTRUMENTOS CIENTÍFICOS LTDA - EPP

25759.657166/2010-36 - AIS:268/2010 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 4.000,00 (QUATRO MIL REAIS)

A Gerência-Geral Substituta de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, no uso de suas atribuições legais conferidas pelo art. 42, XII, da Portaria n. 354, de 11 de agosto de 2006, alterada pela Portaria n. 783, de 13 de julho de 2009, de 09 de setembro de 2009, e considerando o art. 63, I, da Lei n. 9.784, de 29 de janeiro de 1999, resolve NÃO CONHECER, POR INTEMPESTIVIDADE, o(s) recurso(s) interposto(s) ao(s) processo(s) abaixo relacionado(s):

EMPRESA: EMBRAER - EMPRESA BRASILEIRA DE AERONÁUTICA S.A.

PROCESSO: 25759.222943/2007-34 - AIS:264/2005 - GGPAF/ANVISA

EMPRESA: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

PROCESSO: 25752.226778/2007-50 - AIS:042/2007 - GGPAF/ANVISA

EMPRESA: GOL TRANSPORTES AEREOS S.A.

PROCESSO: 25743.592069/2007-79 E 25743.474257/2007-16

AIS:024/2007 E AIS:022/2007 - GGPAF/ANVISA
EMPRESA: HPR COMÉRCIO EXTERIOR LTDA.

PROCESSO: 25767.279203/2008-51 25767.453084/2006-43
AIS:087/2006 E AIS:075/2006 - GGPAF/ANVISA

EMPRESA: LIFE TECHNOLOGIES BRASIL COMERCIO E INDUSTRIA DE PRODUTOS PARA BIOTECNOLOGIA LTDA
PROCESSO:25759.302244/2007-77 - AIS:452/2007 - GGPAF/ANVISA

JULIANA DE MELOS COUTO DE ALMEIDA

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 609, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

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

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

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

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCITIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

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

Art. 2º É obrigatória a identificação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme sua competência e pautações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas, em 20/11/2012, nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.
Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/rehabilitation" [Majr] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/therapy"[Majr] e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Core clinical journals", a busca resultou em 217 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'chronic obstructive lung disease/exp AND ('drug therapy'/exp OR 'therapy'/exp) AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim,a busca resultou em 342 estudos.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos "chronic obstructive pulmonary disease and treatment", foram identificadas 259 revisões sistemáticas completas, sendo 42 meta-análises.

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

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

2 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inatatória prolongada a material particulado ou gases irritantes. O tabagismo é sua principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo num mesmo indivíduo. Os principais sinais e sintomas são tosse, dispnéia, sibilância e expectoração crônicas. A DPOC está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas(1).

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

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população(3,4). Nos últimos 10 anos, DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais(5).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado e a atenção domiciliar dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior

- J44.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada

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

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DPOC é feito com base em sinais e sintomas respiratórios crônicos, na presença de fatores de risco para a doença, associados a distúrbio ventilatório irreversível de tipo obstrutivo à espirometria (relação volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF) inferior de 0,70) após teste com broncodilatador (BD), em situação clínica estável(1).

Com vistas à identificação precoce, está indicada espirometria com teste com BD para pacientes fumantes ou ex-fumantes, com mais de 40 anos, que apresentem sintomas respiratórios crônicos(6). Pacientes com sintomas respiratórios crônicos, fatores de risco para a doença e relação VEF1/CVF superior a 0,70, mas abaixo do limite inferior do previsto para a idade e altura, poderão ser diagnosticados com DPOC. Nesses casos, mais comuns em jovens, recomenda-se avaliação por pneumologista para a elucidação diagnóstica. Indivíduos sintomáticos respiratórios com fator de risco para

DPOC e com espirometria com relação VEF1/CVF dentro dos valores previstos devem ser reavaliados anualmente, por meio de anamnese e espirometria(6). O aconselhamento antitabagismo deve ser realizado em todos os casos de tabagismo ativo, independentemente do resultado da espirometria(7).

Os elementos para o diagnóstico de DPOC encontram-se no Quadro 1.

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

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		FUNÇÃO PULMONAR
Sintomas respiratórios crônicos (qualquer um)	Fatores de risco	Distúrbio ventilatório obstrutivo
Tosse Expectoração Sibilância Dispneia	Idade superior a 40 anos. Tabagismo ou inalação de gases irritantes ou de material particulado em ambiente ocupacional ou domiciliar (por exemplo, fogões a lenha). Fatores individuais, como deficiência de alfa-1 antitripsina.	Espirometria VEF1/CVF inferior a 0,70 pós-BD.

4.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA COMPLEMENTAR

Radiografia simples de tórax em projeção pósterior anterior em perfil

É útil para avaliar sinais radiológicos de bronquite crônica ou enfisema, sinais de insuficiência cardíaca, nódulos pulmonares, sequelas de tuberculose, entre outros. Achados como espessamento brônquico, ou mesmo bolhas de enfisema, não associados a limitação ventilatória e a sintomas, não são suficientes para o diagnóstico de DPOC. Deve ser solicitado na primeira consulta caso não tenha sido realizado nos últimos 12 meses(9).

Hemograma

É útil para avaliar anemia (indicativa de deficiência nutricional, perda sanguínea ou doença crônica) ou policitemia, indicativa de hipoxemia crônica. Anemia pode ser fator agravante de dispnéia e baixa tolerância ao exercício. Policitemia em pacientes com saturação periférica de oxigênio (SpO2) em vigília superior a 90% é sinal sugestivo de hipoxemia durante o sono. Deve ser solicitado na primeira consulta caso não tenha sido realizado nos últimos 4 a 6 meses(1).

Oximetria em repouso

Recomenda-se a avaliação da oxigenação arterial por oxímetro de pulso na primeira consulta. Se a SpO2 for igual ou inferior a 90%, indica-se gasometria arterial para avaliar a gravidade e a indicação de oxigenoterapia. Deve ser feita reavaliação conforme estadiamento e intercorrências(1).

Eletrocardiografia em repouso e ecocardiografia

Estão indicadas nos casos em que há suspeita de hipertensão pulmonar e cor pulmonale (obstrução moderada a grave ao fluxo aéreo, hipoxemia crônica e sinais clínicos de disfunção ventricular direita). Estão indicadas também para avaliar cardiopatias primárias conforme suspeita clínica(9).

Dosagem de alfa-1 antitripsina

A dosagem do nível sérico está indicada para casos de enfisema pulmonar de início precoce (idade inferior a 45 anos), especialmente em não fumantes, e de enfisema com predominância em bases pulmonares ou associado a doença hepática inexplicada ou a história familiar positiva para a deficiência. A deficiência da atividade de alfa-1 antitripsina (AAT) é definida por nível sérico inferior a 11 micromol/l (inferior a 80 mg/dl), geralmente em combinação com genótipo grave de AAT para os alelos deficientes mais comuns, ou seja, s e z (genes relacionados a AAT). A genotipagem pode ser realizada em uma amostra de sangue mediante a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou a análise da curva de fusão (1, 9-12).

Na avaliação complementar diagnóstica inicial, recomenda-se também identificar comorbidades, avaliar o estado nutricional, verificar sintomas psiquiátricos (especialmente depressão) e estabelecer o perfil de risco cardiovascular, frequentemente elevado nesses pacientes. Doença periodontal deve ser identificada e tratada, pois pode estar associada a maior risco de infecções respiratórias(1,13).

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

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

DIAGNÓSTICO	SINTOMAS COMUNS ENTRE AS DOENÇAS	ASPECTOS DIFERENCIAIS
Asma	Asmáticos com doença não controlada em longo prazo podem ter obstrução ao fluxo aéreo de caráter não reversível (remodelamento brônquico). A normalização dos parâmetros espirométricos após curso de corticoterapia oral ou inalatória exclui o diagnóstico de DPOC.	Há obstrução ao fluxo aéreo reversível/parcialmente reversível, diferente fisiopatologia, sem relação causal com tabagismo, boa resposta a corticoterapia, prognóstico melhor em longo prazo com tratamento.
Insuficiência cardíaca	Congestão pulmonar pode desencadear dispnéia, tosse e sibilos.	Responde bem ao tratamento com diuréticos; há tosse não produtiva ou mucoide; exames radiológicos mostram sinais



Bronquiectasias	Há expectoração crônica; pode haver dispnéia e obstrução ao fluxo aéreo.	de edema pulmonar ou cardiomegalia. Exames radiológicos revelam achado de bronquiectasias; a base fisiopatológica é diferente.
-----------------	--------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnósticos clínico e funcional de DPOC, definidos como sintomas compatíveis, conforme Quadro 1, e demonstração espirométrica de distúrbio ventilatório de tipo obstrutivo, com resultado de VEF1/CVF inferior a 70% pós-BD.

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

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com contraindicação ao uso dos medicamentos propostos:

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

Estão contraindicados em casos de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, miocardiopatia hipertrófica, taquiaritmias, hipotensão e crise tiorotóxica.

Broncodilatador anticolinérgico (brometo de ipratrópio)

Está contraindicado em casos de hipersensibilidade a ipratrópio, atropina ou derivados e de hipersensibilidade a lecitina de soja e correlatos (por exemplo, soja e amendoim - observar a composição do produto).

Corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida)

Estão contraindicados em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula, tuberculose ou doença fúngica pulmonar ativas sem tratamento específico concomitante ou seqüela extensa de tuberculose pulmonar sem história de tratamento tuberculostático.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

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

7 CASOS ESPECIAIS

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

Devem ser administrados com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e em pacientes predispostos a hipotensão. Não são recomendados para mulheres que estejam amamentando.

Broncodilatador anticolinérgico (brometo de ipratrópio)

Deve ser administrado com cautela na presença de hiperplasia prostática, obstrução vesical, glaucoma de ângulo estreito (usar espaçador, evitar contato com os olhos) e miastenia gravis. Portadores de fibrose cística podem estar mais sujeitos a efeitos gastrointestinais. Deve ser administrado com cautela em mulheres que estejam amamentando.

Broncodiladores agonistas beta-2 de longa ação (B2LA - salmeterol, formoterol)

Devem ser administrados com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e em pacientes predispostos a hipotensão. Não são recomendados para mulheres que estejam amamentando.

Corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida)

Devem ser administrados com cautela em pacientes com bronquiectasias e histórico de tuberculose pulmonar.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Devem ser administrados com cautela em pacientes com hipertireoidismo não controlado, cirrose hepática, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, risco aumentado para tromboembolia, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios convulsivos, miastenia gravis, infecções fúngicas sistêmicas, tromboflebite, doença péptica e diabetes melito.

8 TRATAMENTO

Para definição da melhor conduta terapêutica, deve-se avaliar a gravidade da doença, considerando-se o nível de comprometimento da função pulmonar, a intensidade dos sintomas e da incapacidade, a frequência das exacerbações e a presença de complicações como insuficiência ventilatória hiperapnéica e cor pulmonale (Quadro 3). Várias classificações de gravidade são propostas por diferentes sociedades e diretrizes, sendo que atualmente maior importância tem sido dada à ocorrência de sintomas e à frequência das exacerbações. A dispnéia pode ser avaliada pela Escala Modificada para Dispneia do Medical Research Council (mMRC - Apêndice I). O índice de massa corpórea inferior a 21kg/m² está associado a maior mortalidade(1,8,14,15).

O tabagismo ativo reduz significativamente a efetividade das intervenções terapêuticas na DPOC, especialmente a corticoterapia inalatória, e está associado ao pior prognóstico e deterioração mais rápida da função pulmonar. Dessa forma, intervenções para cessação de tabagismo devem ser priorizadas em todos os níveis de atenção (1,7,15-17).

Devido às particularidades da evolução da doença em deficientes de alfa-1-antitripsina, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação/acompanhamento em serviço especializado em pneumologia. A reposição enzimática não tem sua efetividade em longo prazo comprovada em estudos de nível I (1,9,10,12), de forma que não está recomendada neste Protocolo.

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

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS	OBSERVAÇÕES
Estágio I Leve	Leve limitação ao fluxo aéreo (VEF1/CVF inferior a 70%, com VEF1 igual ou superior a 80% do previsto) e sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.	O indivíduo pode não ter percepção de que sua função pulmonar está anormal. Não deve ser perdida a oportunidade para o diagnóstico precoce, devendo todo tabagista ser questionado sobre sintomas e orientado a parar de fumar. Na presença de sintomas, solicitar espirometria.
Estágio II Moderada	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 80% do previsto e igual ou superior a 50%).	Ocorre maior percepção dos sintomas em relação ao estágio I.
Estágio III Grave	Grave limitação ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 50% do previsto e igual ou superior a 30%) ou hipoxemia (PaO2 inferior a 60 mmHg, com PaCO2 igual ou inferior a 45mmHg) ou dispnéia grau 2 ou 3 na fase estável (mesmo com VEF1 superior a30% do previsto), na presença de VEF1 reduzido.	A qualidade de vida está bastante afetada e as exacerbações são mais frequentes e graves. Hipoxemia ou dispnéia na ausência de distúrbio obstrutivo à espirometria apontam para diagnósticos alternativos.
Estágio IV Muito grave	VEF1 inferior a 30% do previsto ou hipercapnia, ou sinais clínicos de <i>cor pulmonale</i> (insuficiência cardíaca direita).	Sintomas contínuos, geralmente com incapacidade para tarefas da vida diária, acarretando dependência e dispnéia grau 4.

Observações: Valores espirométricos referem-se a teste pós-BD. Em todos os estágios, considerar outros diagnósticos, caso haja acentuada desproporção entre distúrbio ventilatório (VEF1 % do previsto) e dispnéia ou hipoxemia.

A iniciativa global para DPOC (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD)(15) recomenda que a gravidade da doença seja classificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida mas também do risco futuro. Apesar de considerar variáveis prognósticas em sua concepção, como a frequência das exacerbações no ano anterior, essa classificação não está ainda devidamente validada para a definição de tratamento medicamentoso, nem se demonstrou que sua adoção melhore os desfechos clínicos. Assim sendo, recomenda-se que seja usada de forma complementar na avaliação e no acompanhamento do paciente (Apêndice V) (17-20).

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Cessação do tabagismo

Suspensão do tabagismo é a única medida comprovadamente eficaz para reduzir a progressão da DPOC. Aconselhamento anti-tabagismo, informando sobre os benefícios de parar de fumar, deve ser realizado em todas as oportunidades (7). O tratamento medicamentoso, conforme protocolo e diretrizes específicas do Ministério da Saúde, deve ser considerado nos casos com taxas elevadas de dependência à nicotina e com motivação para a cessação(8,16,17,21-23).

Reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória

A inserção de pacientes com DPOC em um programa de reabilitação pulmonar melhora a capacidade para o exercício e a qualidade de vida (24). Atividades educativas e plano de autocuidado devem constar desses programas. O programa de exercícios deve promover recondicionamento cardiovascular e treinamento muscular de membros superiores e inferiores e de resistência física (endurance). Deve-se considerar a inserção para todos os pacientes com DPOC que tenham dispnéia associada a baixa tolerância ao exercício ou restrição para atividades diárias (pontuação na escala mMRC igual ou superior a 3)(8,11,22,25-27).

Tratamento cirúrgico

Pacientes com DPOC grave ou muito grave, com idade elegível conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante, tabagistas ou abstinentes de tabaco, sem comorbidades graves, que persistem muito sintomáticos após otimização da terapêutica medicamentosa e participação em programa de reabilitação pulmonar devem ser encaminhados para serviço especializado para avaliar opções de tratamento cirúrgico, incluindo cirurgia redutora de volume e transplante pulmonar. Portadores de enfisema bolhoso heterogêneo podem se beneficiar com ressecção cirúrgica (bulectomia)(8,28).

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A base do tratamento medicamentoso são os broncodiladores por via inalatória, os quais proporcionam alívio sintomático. Na presença de sintomas leves e intermitentes, recomendam-se preferencialmente ao B2CA em esquema de administração conforme a necessidade(15,21, 29).

Os B2LA em esquema fixo são indicados para o tratamento de manutenção, a fim de melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes(21,30,31). Na falta de melhora sintomática com esses fármacos, pode-se considerar a associação com corticosteroide inalatório, especialmente se o VEF1 pós-BD for inferior a 50% e houver mais de duas exacerbações ao ano (Quadro 4)(32,33). Os B2LAs mais bem avaliados do ponto de vista de desfechos clinicamente relevantes e com maior experiência clínica na DPOC são formoterol e salmeterol, usados 2 vezes/dia(29-31, 33-37). O indacaterol é um agonista B2LA recentemente lançado no mercado, com eficácia broncodilatadora similar à do formoterol e do salmeterol em estudos de 12 meses de duração avaliando desfechos intermediários, principalmente função pulmonar. Inexistem estudos sobre desfechos clinicamente significativos, como exacerbações graves e hospitalizações, em relação aos B2LAs protocolizados(38-40).O brometo de tiotrópio é um broncodilatador anticolinérgico de longa ação usado em dose única diária. A carência de estudos bem controlados mostrando benefício clinicamente relevante desse fármaco contra a associação de formoterol ou salmeterol com corticosteroide inalatório, bem como a existência de dúvidas sobre a segurança em longo prazo, associadas ao uso de tiotrópio em inalador Respimat®, justificam a sua inclusão no presente Protocolo(9,41,42).

A associação de B2LA com diferentes mecanismos de ação (broncodiladores anticolinérgicos e beta-2 adrenérgicos) tem sido estudada, mas não é recomendada neste Protocolo, uma vez que dados de segurança e efetividade em longo prazo são escassos em relação aos esquemas que fizeram comparação com B2LA único associado ou não a corticosteroide inalatório(38, 43-48).

A teofilina mostrou alguma eficácia na redução de dispnéia em estudos clínicos, mas a falta de vantagem em relação a alternativas disponíveis, juntamente com o risco de toxicidade, limitam sua utilidade clínica(49-51). Da mesma forma, o benefício de mucolíticos, como as carbocisteína e n-acetilcisteína, é limitado, não havendo dados suficientes para antolocar seu uso no tratamento de pacientes com DPOC(8, 52, 53). Antibióticos devem ser prescritos criteriosamente no tratamento das exacerbações infecciosas, com base no perfil de risco do paciente e na avaliação microbiológica sempre que possível, considerando o risco de indução de resistência(21, 54, 55).

A via inalatória deve ser a preferida para a administração de broncodiladores e corticosteroides em longo prazo, sendo fundamental a instrução do paciente para o uso correto dos dispositivos inalatórios. Dispositivos inalatórios dosimétricos, especialmente nebulímetros dosimétricos (aerossóis) e cápsulas inalatórias, são os métodos preferidos para a administração de medicamentos inalatórios, oferecendo vantagens sobre a nebulização, como portabilidade, menor custo de manutenção e menos risco de contaminação por agentes infecciosos(22,56). O uso de associações em inalador único (B2LA combinado com corticosteroide) pode dificultar a titulação de dose dos agentes individuais. No entanto, por facilitar a adesão, pode ser uma opção terapêutica, sendo indicado neste Protocolo (57).

Broncodiladores de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Os B2CAs são usados para o tratamento dos sintomas decorrentes da obstrução ao fluxo aéreo. Têm início de ação mais rápido do que o brometo de ipratrópio, sendo os preferidos para alívio de dispnéia aguda. Quando administrados por aerossol, levam à broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e seu efeito terapêutico se prolonga por 2-4 horas. São geralmente empregados em esquema de uso não fixo (conforme a necessidade), como monoterapia na DPOC leve com sintomas intermitentes, ou em associação com B2LA em estágios mais avançados da doença, e, quando associados a diferentes tipos de broncodiladores, o risco de toxicidade decorrente da somação de efeito deve ser considerado(58). A falta de resposta espirométrica aguda ao broncodilatador não exclui um possível benefício em longo prazo(1-8).

Broncodilatador anticolinérgico (brometo de ipratrópio)

O brometo de ipratrópio bloqueia os receptores muscarínicos da árvore brônquica, estando o efeito broncodilatador relacionado ao bloqueio M3. O início de ação ocorre em 1-3 minutos, com pico em 1,5-2 horas, sendo mais lento do que o dos agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, mas com maior duração de ação, de 4-6 horas. Seu uso regular ou conforme a necessidade para alívio de dispnéia leva à melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício(8,59).

Broncodiladores de longa ação (salmeterol, formoterol)

Os salmeterol e formoterol têm o mesmo mecanismo dos de B2CA, embora a broncodilatação dure por até 12 horas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas dos receptores beta-2, apresentando menor atividade sobre os receptores beta-1 cardíacos do que o formoterol. Por ter início de ação após 20 minutos, o salmeterol não é recomendado para tratar dispnéia aguda. Os B2LAs são usados 2 vezes/dia e podem ser considerados para o tratamento de manutenção ambulatorial de pacientes a partir do estágio II da doença (30,31). Potenciais benefícios dos B2LAs incluem redução de sintomas e melhora da qualidade de vida, talvez relacionados à melhora da adesão ao tratamento. B2LAs não estão indicados para o tratamento inicial das exacerbações agudas graves, situação em que se recomendam B2CAs.

Nenhum grupo de broncodiladores mostrou eficácia de magnitude clinicamente significativa sobre a taxa de declínio da função pulmonar na DPOC, nem levou à redução da mortalidade(34, 36, 44, 60-62).

Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona)
O tratamento com corticosteroides inalatórios propiciou pequena redução das exacerbações em estudos com portadores de DPOC moderada e grave. O benefício é de baixa magnitude e possivelmente transitório, sendo maior nos pacientes com obstrução mais grave e exacerbadores (a partir do estágio III).

O benefício dos corticosteroides inalatórios é considerado um efeito de classe, não havendo diferenças de eficácia entre seus representantes. As diferenças são basicamente farmacocinéticas, e maior potência não se traduz em maior eficácia clínica. A fluticasona, por exemplo, não apresenta maior eficácia, e há estudos mostrando maior potencial para supressão adrenal quando comparada a budesonida, além de estar associada à ocorrência de pneumonia. (36,41,63-68). Assim, presentemente são protocoladas as budesonida e beclometasona. Aerocâmaras artesanais (de garrafas PET) ou industriais devem ser usadas com nebulímetros dosimetrados, especialmente se houver dificuldade para executar manobra inspiratória forçada e sustar a respiração pelo tempo recomendado (10 segundos). Nesses casos, recomenda-se a inalação em volume corrente, com 5 inalações para cada jato. Cápsulas e pó inalante são dispositivos cujo disparo é esforço dependente, necessitando de fluxo inspiratório mínimo para o uso adequado, podendo não ter boa eficácia em casos de obstrução muito grave(63).

Efeitos adversos, como candidíase oral e risco de pneumonia, devem ser avaliados na decisão de tratar(9,57,643-69). Um curso de tratamento pode ser considerado em pacientes não tabagistas, com VEF1 inferior a 50% e com 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior(62,64,70,71). Um teste de 6 semanas pode ser suficiente para avaliar a resposta em termos de sintomas. A resposta a um teste de corticosteroide oral não é capaz de prever que pacientes se beneficiarão de corticosteroide inalatório. Eosinofilia no escarro está associada a boa resposta(72, 73).

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios(prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Glicocorticoides são usados por via sistêmica para o controle das exacerbações moderadas graves. A via oral deve ser usada preferencialmente (74).

Oxigenoterapia domiciliar
Oxigenoterapia por mais de 15 horas/dia reduz a mortalidade em pacientes hipoxêmicos crônicos. Está indicada para não tabagistas que preenchem os critérios arrolados abaixo e que usualmente encontram-se em estágio IV(75).

São critérios para indicação de oxigenoterapia:
- PaO2 inferior a 55 mmHg, ou
- SpO2 inferior a 88%, ou
- PaO2 entre 55 e 59 mmHg ou SpO2 inferior ou igual a 89% e na presença de sinais de hipertensão arterial pulmonar/cor pulmonale (policitemia, edema periférico, turgência jugular, segunda bulha cardíaca hiperfônica, eletrocardiograma com onda p pulmonalis)(75).

Havendo indicação de oxigenoterapia de longa duração, deve-se estabelecer o fluxo de oxigênio necessário para manter PaO2 superior a 60 mmHg e SpO2 superior a 90%, por meio de teste com cateter nasal por pelo menos 30 minutos. Esses testes devem ser realizados em serviços especializados.

No caso de indicação durante o repouso, a oxigenoterapia deve ser utilizada também durante o sono e o exercício, com ajustes conforme necessário, a fim de manter SpO2 superior a 90%. A duração mínima diária deve ser de 15 horas(76). De forma geral, incentiva-se o uso de equipamentos concentradores de oxigênio, por seu menor custo final.

Quadro 4 - Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de gravidade da DPOC em paciente clinicamente estável (1, 9, 47, 77).

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	CONDUTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR
Estágio I Leve	Sintomas eventuais: B2CA conforme a necessidade (alívio e antes de exercício).	Realizar aconselhamento anti-tabagismo. Avaliar indicação de terapia medicamentosa para cessação do tabagismo (sinais de dependência farmacológica elevada)*. Avaliar e tratar comorbidades. Orientar medidas de autocuidado para exacerbações. A cada consulta, avaliar sintomas e comprometimento funcional (espirometria, escala m MRC), estado nutricional, resposta e tolerância ao tratamento medicamentoso, bem como revisar técnica de uso de dispositivos inalatórios. Realizar espirometria anual. Indicar vacinação se apropriado. Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.
Estágio II Moderada	B2CA (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) em uso não fixo (conforme a necessidade). Se houver dispnéia moderada ou intensa persistente (índice do m MRC superior ou igual a 2), usar B2LA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia.	Todos os anteriores e mais: Considerar reabilitação pulmonar. Considerar avaliação por pneumologista. Revisar esquema de vacinas. Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.

Estágio III Grave	B2LA (formoterol ou salmeterol) 2 vezes/dia e B2CA (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) se necessário. Associar corticosteroide inalatório se 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior que exijam tratamento com antibiótico e corticosteroide (suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses**); considerar redução de dose ou suspensão na ocorrência de pneumonia). Oxigenoterapia conforme avaliação.	Todos os anteriores e mais: Avaliar trocas gasosas periodicamente (gasometria arterial). Considerar avaliação da função pulmonar completa (volumes e capacidades pulmonares, difusão pulmonar, teste da caminhada), especialmente na presença/suspeita de comorbidade pulmonar ou cardiovascular significativa. Avaliar sinais de <i>cor pulmonale</i> . Avaliar sinais de depressão. Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.
Estágio IV Muito grave	Todos os relacionados no estágio III. Oxigenoterapia contínua.	Todos os anteriores e avaliar indicação de tratamento cirúrgico (cirurgia redutora de enfisema bolhoso ou heterogêneo; ver critérios para indicação de transplante pulmonar). Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.

* Aplicar o teste de Fagerström (Apêndice II) e escala de Prochaska (Apêndice III).

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

8.3 EXACERBAÇÕES

Na avaliação inicial das exacerbações, deverão ser identificadas as causas (infecciosas ou não infecciosas) e os sinais de gravidade, bem como deverá ser ajustado o esquema de broncodilatadores, iniciando-se com corticosteroides sistêmicos ou antibióticos se adequado(54,78). Hospitalização deve ser indicada conforme a gravidade e os fatores de risco para complicações(1,11) (Apêndice IV).

Medidas educativas devem ser empregadas com vistas a instrumentalizar os pacientes para a identificação dos primeiros sinais de exacerbação, capacitando-os a tomar medidas de autocuidado pertinentes. Os pacientes devem ser orientados a buscar atendimento médico caso os sintomas sejam graves ou persistentes.

8.4 Fármaco

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 200 mcg e 250mcg.
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.

- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg.
x- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/ml).
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

8.5 Esquemas de administração

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol) Devem ser utilizados 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente a cada 4-6 horas. Para alívio de broncoespasmo agudo ou antes de esforço físico, recomendam-se 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente (aerossol dosimétrico; nebulização: 2,5-5 mg, em 10-15 minutos). Deve haver orientação sobre a técnica inalatória. É fundamental a adaptação dos pacientes ao dispositivo inalatório, especialmente dos com obstrução grave (VEF1 inferior a 40%). Para esses, quando usado aerossol dosimétrico, é recomendada a administração com aerocâmaras de grande volume (500-750 ml), podendo-se optar pela manobra de inalação em volume corrente (sem inspiração forçada nem pausa respiratória final; realizar 5-10 inalações para cada jato disparado na aerocâmara). Nebulização é uma alternativa para pacientes com dificuldade de realização da manobra inalatória adequada para uso de aerossol(9).

Brometo de Ipratrópio

A dose para pacientes clinicamente estáveis é de 2-4 jatos (40-80 mcg; aerossol dosimétrico), por via inalatória, 3-4 vezes/dia. Geralmente não é recomendado seu uso isolado para alívio de broncoespasmo agudo devido ao início mais lento de ação quando comparado com B2CA. Para nebulização, deve ser usado 0,25-0,5mg (20-40gotas/1 a 2ml da solução para nebulização) a cada 4-6 horas. A solução para nebulização deve ser diluída em solução salina fisiológica até um volume final de 3-4 ml. Deve haver orientação sobre o uso correto do dispositivo inalatório e sobre a possibilidade de contato das partículas com os olhos. Sinais e sintomas oculares sugestivos de glaucoma (dor ou desconforto, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com vermelhidão conjuntival) devem ser observados.

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

A dose padrão de salmeterol é de 50 mcg, por via inalatória, 2 vezes/dia, enquanto a do formoterol é de 12-24 mcg, 2 vezes/dia. Os pacientes devem ser orientados a usar somente os inaladores específicos, a inalar uma cápsula por vez e a não usar mais de 2 vezes/dia, exceto se houver recomendação expressa do médico, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada de 48 mcg/dia.

Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona)

No tratamento da DPOC, as doses de corticosteroides são maiores do que as usadas para asma, variando entre 800-1.500 mcg/dia de budesonida ou equivalente. Corticosteroides inalatórios por aerossol devem ser administrados através de aerocâmaras artesanais ou industriais. Em pacientes com obstrução grave de vias aéreas (VEF1 inferior a 40%), deve-se avaliar se o fluxo inspiratório é suficiente para disparar dispositivos de pó seco. Nesses casos, dispositivos independentes de esforço, como aerossol associado a aerocâmara de grande volume, podem ser mais adequados. Pode ser útil usar B2CA (menor dose efetiva) 5-10 minutos antes do corticosteroide inalatório. Orienta-se a realização da lavagem da boca após cada inalação. Aerocâmaras artesanais ou industriais devem ser empregadas com aerossóis dosimetrados, a fim de aumentar a deposição nas vias aéreas inferiores e reduzir efeitos adversos na orofaringe.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona e hidrocortisona)

Nas exacerbações agudas, a dose é de 1 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona por 10 a 14 dias. Hidrocortisona na dose de 200 mg, por via intravenosa, de 6/6 horas, é reservada para pacientes sem possibilidade de uso por via oral, devendo a transição para essa via ser realizada logo que possível. Para manutenção em uso oral, o fármaco deve ser ingerido preferencialmente pela manhã. Se o paciente fez uso de prednisolona por mais de 3 semanas, deve ser feita redução gradual até que se atinja dose diária equivalente a 7,5 mg. A partir daí, a redução da dose deve ser mais lenta, a fim de permitir a recuperação da função adrenal. O paciente deve ser orientado quanto a fazer uso do fármaco somente com prescrição, nas doses e no tempo previstos.

Nas apresentações associadas, a posologia dos fármacos é a mesma preconizada para os fármacos isoladamente.

8.6 VACINAS

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

- vacina anti-influenza (anual): todos os pacientes com DPOC (1,79); e

- vacina pneumocócica polivalente (23-valente): todos os pacientes com DPOC em estágio III ou IV; pacientes em qualquer estágio da doença se houver comorbidades associadas a maior risco de doença pneumocócica grave (diabetes melito, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, etc.) (77).

8.7 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

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

8.8 Benefícios esperados

- Redução de morbimortalidade
- Melhora da qualidade de vida
- Redução do absenteísmo ao trabalho
- Redução da utilização dos serviços de saúde

9 MONITORIZAÇÃO

A oximetria ambulatorial domiciliar não invasiva em repouso deve ser solicitada e repetida periodicamente a partir do estágio II da doença (a cada 6-12 meses). Se for observada saturação periférica de oxigênio (SpO2) igual ou inferior a 90%, com vistas a julgar a necessidade de oxigenoterapia, deve-se solicitar gasometria arterial para avaliação de PaO2 e PaCO2, estando o paciente clinicamente estável e respirando em ar ambiente. Em pacientes com DPOC grave ou muito grave, ou mediante suspeita clínica, deve ser avaliada também a SpO2 no exercício (teste da caminhada). Confirmando-se hipoxemia, o paciente deve ser encaminhado a serviço especializado em Pneumologia.

Regularmente devem ser avaliados os sintomas e a frequência das exacerbações, a adesão ao tratamento e a tolerabilidade a efeitos adversos. Falta de resposta da terapêutica sobre a função pulmonar não exclui o benefício clínico, devendo esse ser analisado objetivamente por meio de parâmetros clínicos (número e gravidade das exacerbações, uso de corticosteroides orais, visitas a emergências, hospitalizações, classe funcional quando estável), frequência das exacerbações agudas e tolerância ao tratamento (11,12,15).

9.1 Efeitos adversos

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol) Os efeitos adversos mais comuns são tremores, cefaleia e taquicardia; os incomuns, palpitações, câimbras, irritação na boca e garganta. Pode haver piora transitória da oxigenação arterial após administração em exacerbações moderadas ou graves (80). Raramente ocorre hipotensão; muito raramente podem ocorrer arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supra-ventricular e ex-



trassístoles, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade.

Brometo de ipratrópio

Os efeitos adversos mais comuns são tosse, palpitação, tontura, erupção cutânea, náusea, xerostomia, faringite, retenção urinária, taquicardia supraventricular e aumento da pressão intraocular.

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

Os efeitos adversos mais comuns dos salmeterol (entre 1%-10% dos casos) são tremor e cefaleia, palpitações e câimbras; os incomuns são rash cutâneo e taquicardia. Muito raramente ocorrem reações anafiláticas, hiperglicemia, artralgias e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal. Tremor e cefaleia tendem a ser transitórios e a melhorar com a continuidade do tratamento. O tremor, assim como a taquicardia, é mais comum com doses superiores a 50 mcg, 2 vezes/dia (35).

Os efeitos adversos mais comuns do formoterol (entre 1%-10% dos casos) são tremor e cefaleia, palpitações e câimbras; os incomuns são broncoespasmo, irritação na garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar e distúrbios psiquiátricos. Muito raramente ocorrem reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, artralgias e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles. Hipopotassemia pode ocorrer após a administração de 24 mcg de formoterol, mas não é esperada com doses de 12 mcg nem como com doses de até 50 mcg de salmeterol. Deve-se atentar para a somação de efeitos com B2CA usados concomitantemente. Recomendam-se cuidado especial e monitorização em casos graves, devido ao risco de agravamento por terapêuticas concomitantes, como corticosteroides e diuréticos.

Em pacientes com DPOC com histórico de arritmias cardíacas e hipoxemia (PaO₂ inferior a 60 mmHg), o uso de agonistas beta-2 deve ser cauteloso, recomendando-se a monitorização com exame clínico e eletrocardiografia logo após o início do uso. A correção da hipoxemia é recomendada sempre que possível. O risco de cardiotoxicidade é maior após administração de 24 mcg de formoterol do que após 12 mcg de formoterol e 50 mcg de salmeterol, doses não recomendadas nessas situações. O salmeterol na dose de 100 mcg parece ser igualmente seguro, mas não acrescenta vantagens em termos de melhora da função pulmonar em relação à dose de 50 mcg, não sendo, por isso, recomendada na prática. Os fármacos devem ser administrados com cautela nas seguintes situações: estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca descompensada, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT, hipertireoidismo e diabetes melito(81).

Corticosteroides inalatórios

Os efeitos adversos locais dos corticosteroides inalatórios e as formas de prevenção estão apresentados no Quadro 5.

Quadro 5 - Efeitos adversos locais de corticosteroides inalatórios (1,9,64).

EFEITOS AD-VERSOS	PREVENÇÃO	OBSERVAÇÕES
Candidíase oral	Usar aerocâmara. Lavar a boca após o uso.	
Rouquidão	Revisar a dose. Preferir inaladores de pó.	Decorre de miopatia dos músculos da laringe; É dose dependente; não é prevenido por espaçador.
Tosse	Usar aerocâmara. Preferir inalador de pó.	É mais frequente com o uso de aerossol dosimétrico (propelente) ou inaladores com excipiente lactose. Pode ser acompanhada de broncoespasmo.
Irritação na garganta	Usar aerocâmara. Mudar o tipo de dispositivo/propelente.	Deve-se avaliar a possibilidade de candidíase.

Os efeitos adversos sistêmicos mais comuns são supressão do eixo hipófise-suprarrenal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne e catarata. Também foram relatados hipertensão arterial sistêmica e retardo de crescimento em crianças. O risco de efeitos adversos sistêmicos aumenta com a dose e o tempo de uso. Com doses de beclometasona ou budesonida inferiores a 800 mcg/dia praticamente não há alteração no nível de cortisol plasmático matinal ou na excreção urinária de cortisol livre. Corticosteroides inalatórios em dose alta estão associados a aumento do risco de pneumonia. O uso crônico de doses superiores ao equivalente a 1.000-1.500 mcg/dia de budesonida pode estar associado a aumento do risco para osteoporose e fraturas (34, 71, 82).

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios

Os efeitos adversos mais comuns são hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangiectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular e tuberculose. A suspensão abrupta do tratamento com doses de até 40 mg/dia por até 3 semanas tem um baixo risco de insuficiência adrenal, mas pacientes que recebem cursos mais longos ou repetidos de corticosteroides devem ser adequadamente avaliados quanto ao esquema de suspensão. Indivíduos submetidos a tratamento prolongado (mais de 3 semanas) com doses superiores às fisiológicas (cerca de 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente) devem receber dose de estresse de corticosteroides durante episódios de doença aguda ou trauma grave. Insuficiência adrenal pode persistir por mais de 1 ano após a descontinuação do tratamento crônico com esteroides. Pacientes em uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose (ver protocolo específico do Ministério da Saúde).

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

9.2 Interações medicamentosas

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Betabloqueadores não seletivos, como o propranolol, produzem antagonismo. Deve-se considerar a potencialização do risco de hipopotassemia com diuréticos e outros agentes que espoliam potássio. Há somação de efeitos com associação de simpaticomiméticos.

Brometo de ipratrópio

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

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

Deve-se evitar o uso de salmeterol ou formoterol com betabloqueadores, inclusive colírios. Em pacientes usuários de quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores da monoamino-oxidase e antidepressivos tricíclicos ou quaisquer outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT, a administração desses fármacos deve ser realizada com cautela. Outros simpaticomiméticos podem provocar aumento de efeitos adversos. Hipopotassemia pode ser potencializada por diuréticos, esteroides e xantinas, aumentando o risco de intoxicação digitalica em usuários dessas associações.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisonolona)

Fenobarbital, fenitoína e rifampicina diminuem a eficácia dos corticosteroides. Corticosteroides podem reduzir a eficácia de vacinas, antagonizar o efeito anti-hipertensivo de diuréticos e aumentar o efeito de medicamentos hipotensivos da acetazolamida, diuréticos de alça e tiazídicos. Podem ainda aumentar a depuração renal de salicilatos e reduzir a absorção de cálcio. Álcool e café pioram a irritação gástrica. Erva de São João pode diminuir o nível sérico de corticosteroides.

10 Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes a partir do estágio III (ver Quadro 5) devem ser acompanhados por pneumologista em serviço especializado.

11 Termo de Esclarecimento e Responsabilidade - TER

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

12. Referências bibliográficas

- Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol. 2004;30:s1-s42.
- Jardim J, Camelier AA, Rose FW, Perez-Padilla R, Hallal P, Victora C, et al. PLATINO: A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(7):A222.
- Pessoa C, Pessoa R. Epidemiologia da DPOC no presente - aspectos nacionais e internacionais. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas. 2009;1(1):7-12.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2010. [capturado em 12 abr. 2010] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. Chest. 2004 Apr;125(4):1394-9.
- van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002999.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Sep 15;176(6):532-55.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. [capturado em 11 abril. 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039/>
- Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD007851.
- Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. [atualizado em 29 mar. 2013; acessado em 20 de nov. 2012] Disponível em: <http://www.upToDate.com/contents/management-of-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease>
- Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. Ther Adv Respir Dis. 2012 Apr;6(2):67-78.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Periodontol. 2003 Dec;8(1):54-69.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhon MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. Eur Respir J. 2009 Sep;34(3):634-40.
- Brasil. Portaria SAS/MS nº 442, de 13/08/2004. Aprova o Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS. DOU 2004; 158.
- Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in the COPDGen study: a prospective cohort study. Lancet Resp Med. 2013 Mar;1(1):43-50.
- Wedzicha JA. GOLD and ABCD - a good start, but now for the evidence? Lancet Resp Med. 2013 Mar;1(1):4-5.
- Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Distribution and prognostic validity of the new GOLD grading classification. Chest. 2012 Sep 10. doi: 10.1378/chest.12-1053. [Epub ahead of print]
- O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, Lovibond K, Rudolf M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2010 Jun 25;340:c3134.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):932-46.
- Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. Prog Behav Modif. 1992;28:183-218.
- Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med. 2003 Mar;18(3):213-21.
- Guell R, Resqueti V, Sengenis M, Morante F, Martorell B, Casan P, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. Chest. 2006 Apr;129(4):899-904.
- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD003793.
- Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2007 Nov 6;147(9):639-53.
- Benzo R, Farrell MH, Chang CC, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J, et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Aug 1;180(3):239-46.
- Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(1):11-8.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD006101.
- Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD001104.
- Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. Ann Fam Med. 2006 May-Jun;4(3):253-62.
- Calverley PM, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. Respir Med. 2010 Dec;104(12):1858-68.
- 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 Feb 22;356(8):775-89.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax. 2010 Aug;65(8):719-25.
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Sep 1;164(5):778-84.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011 Mar 24;364(12):1093-103.

38. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med.* 2011 May;105(5):719-26.
39. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):273-9.
40. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med.* 2008 Jul;102(7):1033-44.
41. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 1;177(1):19-26.
42. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD007891.
43. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Apr 17;146(8):545-55.
44. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Petersen 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.* Oct 15;180(8):741-50.
45. 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.
46. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology.* 2011 Feb;16(2):350-8.
47. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2011;3:107-29.
48. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD008532.
49. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003902.
50. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol.* 2007 Apr;33(2):152-60.
51. Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):261-6.
52. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1552-60.
53. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010 Apr;23(2):135-44.
54. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, Vlaspolter F, Jansen HM, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jan 15;181(2):150-7.
55. 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 Dec 1;178(11):1139-47.
56. 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.
57. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006829.
58. Kerstjens HA, Bantje TA, Luursemma PB, Sinninghe Damste HE, de Jong JW, Lee A, et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1493-9.
59. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001387.
60. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 15;178(4):332-8.
61. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 3;374(9696):1171-8.
62. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006826.
63. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J.* 2003 Apr;21(4):633-6.
64. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD002991.
65. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2008 Aug;30(8):1416-25.
66. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 9;169(3):219-29.
67. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):712-9.
68. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Nov 26;300(20):2407-16.
69. Frith PA. Combination therapy with long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids is no more effective than LABA monotherapy for mortality outcomes and severe exacerbations in moderate to very severe COPD and is associated with serious adverse effects. *Evid Based Med.* 2010 Jun;15(3):78-9.
70. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jan 15;175(2):144-9.
71. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003794.
72. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Chest.* 2010 Feb;137(2):318-25.
73. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000 May 13;320(7245):1297-303.
74. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med.* 2007 Mar;101(3):371-7.
75. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD001744.
76. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005372.
77. Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD001390.
78. de Jong YP, Uil SM, Grothman 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 Dec;132(6):1741-7.
79. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002733.
80. McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002984.
81. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore).* 2008 Nov;87(6):319-28.
82. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011 Aug;66(8):699-708.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BECLOMETASONA, BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL, SALBUTAMOL, SALTEROL E METILPREDNISOLONA.

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

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

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

- diminuição das internações hospitalares;
- diminuição das faltas ao trabalho em virtude da doença;
- melhora da condição de saúde;
- melhora da qualidade de vida.

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

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

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

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

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

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

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

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

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- beclometasona
- budesonida
- fenoterol
- formoterol
- salbutamol
- salmeterol
- metilprednisolona

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

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

APÊNDICES
I. ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA - MEDICAL RESEARCH COUNCIL

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



- II. TESTE DE FAGERSTRÖM
1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?
- Dentro de 5 minutos (3)
Entre 6 e 30 minutos (2)
Entre 31 e 60 minutos (1)
Após 60 minutos (0)
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, bibliotecas, etc.?
- Sim (1)
Não (0)
3. Que cigarro do dia traz mais satisfação?
- O primeiro da manhã (1)
Outros (0)
4. Quantos cigarros você fuma por dia?
- Menos de 10 (0)
de 11 a 20 (1)
de 21 a 30 (2)
Mais de 31 (3)
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?
- Sim (1)
Não (0)
6. Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?
- Sim (1)
Não (0)
- Grau de Dependência:
- 0 - 2 pontos = muito baixo
3 - 4 pontos = baixo
5 pontos = médio
6 - 7 pontos = elevado
8 - 10 pontos = muito elevado

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

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

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

Ação: estágio em que o paciente escolhe uma estratégia para a realização desta mudança e toma uma atitude neste sentido.

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

IV. CRITÉRIOS PARA HOSPITALIZAÇÃO POR EXACERBAÇÕES AGUDAS

- Resposta insatisfatória ao tratamento ambulatorial
- Piora significativa da dispneia
- Prejuízo no sono ou na alimentação devido aos sintomas
- Agravamento de hipoxemia
- Agravamento da hipercapnia/acidose respiratória aguda
- Alteração no estado mental
- Incapacidade para o autocuidado ou falta de condições no domicílio

- Incerteza diagnóstica
- Comorbidades clinicamente significativas, como pneumonia, cardiopatia, diabetes mellitus ou insuficiência renal

V. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DA DPOC - GOLD 2011

Grupo A- Grupo de baixo risco, poucos sintomas com menos de uma exacerbação ao ano:

Espirometria com classificação leve ou moderada (VEF1 pós-BD acima de 50% do previsto), menos de uma exacerbação ao ano e índice m MRC abaixo de 2, ou CAT* abaixo de 10.

Grupo B- Grupo de baixo risco, sintomas mais presentes e menos de uma exacerbação ao ano:

Espirometria com classificação leve ou moderada, menos de uma exacerbação ao ano e índice m MRC abaixo de 2 ou CAT acima de 10.

Grupo C- Grupo de alto risco devido à presença de baixo VEF1 e mais de uma exacerbação ao ano, apesar de poucos sintomas respiratórios:

Espirometria com classificação grave ou muito grave (VEF1 pós-BD abaixo ou igual a 50% do previsto), mais de duas exacerbações ao ano e índice m MRC abaixo de 2 ou CAT abaixo de 10.

Grupo D- Grupo de alto risco com muitos sintomas, grave obstrução ao fluxo aéreo e muitas exacerbações ao ano:

Espirometria com classificação grave ou muito grave, mais de duas exacerbações ao ano e índice m MRC igual ou acima de 2 ou CAT igual ou acima de 10.

*CAT: COPD Assessment Test ®; m MRC: escala de dispneia modificada do Medical Research Council.

PORTARIA Nº 610, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Declara deferido o pedido de Renovação de Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, mediante a aplicação do art. 37, da Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, apresentado pela Sociedade Beneficente Nossa Senhora do Bom Conselho, com sede em Arapiraca (AL).

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

Considerando a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e suas alterações, regulamentada pelo Decreto nº 7.237, de 20 de julho de 2010, que dispõe sobre a Certificação das Entidades Beneficentes de Assistência Social;

Considerando a Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, que dispõe sobre a Certificação das Entidades Beneficentes de Assistência Social;

Considerando o Parecer nº 1208/2011/FB/COGEJUR/CONJUR-MS/CGU/AGU; e

Considerando o Despacho nº 930/2013/CGCER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do Processo nº 25000.125050/2011-91/MS, resolve:

Art. 1º Fica declarado deferido o pedido de renovação de Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), mediante a aplicação do art. 37 da Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, apresentado pela entidade Sociedade Beneficente Nossa Senhora do Bom Conselho, CNES nº 2005050, inscrita no CNPJ nº 24.177.305/0001-31, com sede em Arapiraca (AL).

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 19 de novembro de 2007 a 18 de novembro de 2010.

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 611, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Indefere o pedido de Renovação do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, ao Hospital Nossa Senhora do Perpétuo Socorro, com sede em Gaspar (SC).

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

Considerando o disposto no inciso I do art. 21 c/c arts. 34 e 35, todos da Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009;

Considerando o Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, e suas alterações, que dispõe sobre a Concessão do Certificado de Entidade de Fins Filantrópicos;

Considerando a competência prevista no art. 2º da Portaria nº 1.970/GM/MS, de 16 de agosto de 2011; e

Considerando o Despacho nº 909/2013/CGCER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do Processo nº 25000.044240/2010-27MS (CNAS nº 71000.113699/2009-61), que concluiu que não foram atendidos os requisitos constantes do inciso VI c/c § 10, §§ 4º e 8º, ambos do art. 3º, inciso V do art. 4º e art. 5º do Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, suas alterações, e demais legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica indeferido o pedido de Renovação do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à entidade Hospital Nossa Senhora do Perpétuo Socorro, CNES nº 2691485, inscrita no CNPJ nº 84.045.830/0001-25, com sede em Gaspar (SC).

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 612, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Defere o pedido de Renovação do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à Fundação Médico Social Rural de São Martinho, com sede em São Martinho (SC).

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

Considerando o disposto no inciso I do art. 21 c/c arts. 34 e 35, todos da Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009;

Considerando o Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, e suas alterações, que dispõe sobre a Concessão do Certificado de Entidade de Fins Filantrópicos;

Considerando a competência prevista no art. 2º da Portaria nº 1.970/GM/MS, de 16 de agosto de 2011; e

Considerando o Despacho nº 854/2013/CGCER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do Processo nº 25000.052805/2010-40/MS (CNAS nº 71000.088424/2009-82), que concluiu terem sido atendidos os requisitos constantes do Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, suas alterações, e demais legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica deferido o pedido de Renovação do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à entidade Fundação Médico Social Rural de São Martinho, CNES nº 2550881, inscrita no CNPJ nº 83.708.792/0001-80, com sede em São Martinho (SC).

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 21 de setembro de 2009 a 20 de setembro de 2012.

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 613, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Indefere o pedido de Renovação do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à Sociedade de Assistência à Maternidade Escola Assis Chateaubriand, com sede em Fortaleza (CE).

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

Considerando o disposto no inciso I do art. 21 c/c arts. 34 e 35, todos da Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009;

Considerando o Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, e suas alterações, que dispõe sobre a Concessão do Certificado de Entidade de Fins Filantrópicos;

Considerando a competência prevista no art. 2º da Portaria nº 1.970/GM/MS, de 16 de agosto de 2011; e

Considerando o Despacho nº 748/2013/CGCER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do Processo nº 25000.044491/2010-10/MS (CNAS nº 71000.091229/2009-30), que concluiu que não foram atendidos os requisitos constantes do § 4º do art. 3º do Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, suas alterações, e demais legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica indeferido o pedido de Renovação do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à entidade Sociedade de Assistência à Maternidade Escola Assis Chateaubriand, inscrita no CNPJ nº 07.206.048/0001-08, com sede em Fortaleza (CE).

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 614, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Indefere o pedido de Concessão do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, ao Centro Social de Educação, Saúde e Assistência a Menores de Carrancas, com sede em Carrancas (MG).

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

Considerando o disposto no inciso I do art. 21 c/c arts. 34 e 35, todos da Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009;

Considerando o Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998, e suas alterações, que dispõe sobre a Concessão do Certificado de Entidade de Fins Filantrópicos;

Considerando a competência prevista no art. 2º da Portaria nº 1.970/GM/MS, de 16 de agosto de 2011;

Considerando as Normas Brasileiras de Contabilidade do Conselho Federal de Contabilidade; e

Considerando o Despacho nº 868/2013/CGCER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do Processo nº 25000.667001/2009-14/MS, que concluiu não terem sido atendidos os requisitos constantes do parágrafo único do art. 4º do Decreto nº 2.536, de 6 de abril de 1998 c/c NBC T 10.19.2.1, suas alterações, e demais legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica indeferido o pedido de Concessão do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à entidade Centro Social de Educação, Saúde e Assistência a Menores de Carrancas, inscrita no CNPJ nº 17.953.217/0001-19, com sede em Carrancas (MG).

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 615, DE 6 DE JUNHO DE 2013

Indefere o pedido de Concessão do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social, na área de Saúde, à Associação de Proteção à Maternidade e à Infância Solidária, com sede em Paula Freitas (PR).

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

Considerando a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e suas alterações, que dispõe sobre a Certificação das Entidades Beneficentes de Assistência Social;

Considerando o Decreto nº 7.237, de 20 de julho de 2010, que regulamenta a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009;

Considerando a competência prevista no art. 2º da Portaria nº 1.970/GM/MS, de 16 de agosto de 2011; e

Considerando o Despacho nº 766/2013/CGCER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do processo nº 25000.058634/2011-43/MS, que concluiu não terem sido atendidos os requisitos constantes dos incisos II, III e IV do art. 3º, § 4º do art. 4º, incisos II, III e IV do art. 18, inciso I do § 1º do art. 19, ambos do Decreto nº 7.237, de 20 de julho de 2010, e incisos I, II e III do art. 4º da Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, suas alterações, e demais legislações pertinentes, resolve: